

ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

Николай Цанков

НАУЧНИ СЕКРЕТАРИ:

Мирослава Кадурина
Снежина Василева

ТЕХНИЧЕСКИ СЕКРЕТАР:

Иван Богданов

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

Гриша Матеев
Димитър Господинов
Евгения Христатијева
Жана Казанджиева
Кирил Праматаров
Мирослава Кадурина
Румяна Янкова
Стоян Тонев

EDITOR IN CHIEF:

Nikolay Tsankov

SCIENTIFIC SECRETARY:

Miroslava Kadurina
Snejina Vassileva

TECHNICAL SECRETARY:

Ivan Bogdanov

EDITORIAL BOARD:

Grisha Mateev
Dimitar Gospodinov
Evgenia Hristakieva
Jana Kazandjieva
Kiril Pramatarov
Miroslava Kadurina
Rumiana Yankova
Stoian Tonev

ОБЗОРИ

ТЕРАПИЯ НА ДЕРМАТОФИТНИТЕ ИНФЕКЦИИ

Гриша С. Матеев, Валерия Г. Матеева 3

ТЕРАПИЯ НА КОЖНИТЕ БОЛЕСТИ

БОГАТА НА ТРОМБОЦИТИ ПЛАЗМА (PRP) – УСПЕШЕН МЕТОД ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНИ ТРУДНО ЗАРАСТАВАЩИ УЛКУСИ

Дончо Н. Етугов, Валерия Г. Матеева 11

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

АНАЛИЗ НА ПСИХОЕМОЦИОНАЛНИЯ СТАТУС НА ПАЦИЕНТИ С ЛОКАЛИЗИРАН НЕВРОДЕРМИТ

Филка Г. Георгиева, Стефка Р. Рачева 16

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

RED SCROTUM SYNDROME – ДОБРО ПОВЛИЯВАНЕ ОТ ТЕРАПИЯ С НИСКИ ДОЗИ ГАБАПЕНТИН

Йоана В. Пожарашка, Валентина К. Брошилова,
Елена П. Петрова, Гриша С. Матеев, Жана С. Казанджиева,
Любка Г. Митева, Снежина Г. Василева 23

БУЛОЗЕН ПЕМФИГОИД ПРИ МАЙКА И ДЪЩЕРЯ

Елена П. Петрова, Мирослава Г. Михайлова,
Валерия Г. Матеева, Косара В. Дреновска,
Снежина Г. Василева, Любка Г. Митева,
Гриша С. Матеев 27

KERION CELSI, ПРИЧИНЕН ОТ MICROSPORUM CANIS ПРИ ДЕЦА

Гриша С. Матеев, Цветан Б. Велинов,
Димитрина В. Гулева 31

SYPHILIS SECUNDARIA ET PSORIASIS VULGARIS

Петя Д. Плошкова, Маргарита К. Къчева,
Иван А. Богданов, Здравка В. Демерджиева,
Николай К. Цанков 36

КОНСЕНСУС

Допълнение към консенсуса за атопичен дерматит 2012 г. КАЛЦИНЕВРИНОВИ ИНХИБИТОРИ В ТЕРАПИЯТА НА АТОПИЧНИЯ ДЕРМАТИТ

Ж. Казанджиева, Р. Дърленски, Р. Янкова,
А. Николова, Н. Берова, И. Богданов, П. Брезоев,
Д. Бръмбарова, С. Василева, М. Герговска,
М. Ганчева, Т. Ганчева, Д. Господинов,
З. Демерджиева, М. Кадурина, Г. Матеев,
А. Николова, К. Праматаров,
Е. Христакиева, Н. Цанков 40

РЕПОРТАЖИ

ХРОНИКА

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

REVIEWS

THERAPY OF DERMATOPHYTE INFECTIONS3

Grisha S. Mateev, Valeria G. Mateeva 3

SKIN DISEASES THERAPY

PLATELET-RICH PLASMA (PRP) – A SUCCESSFUL METHOD FOR TREATMENT OF CHRONIC DIFFICULT-TO-TREAT ULCERS

Doncho N. Etugov, Valeria G. Mateeva 11

ORIGINAL ARTICLES

ANALYSIS OF PSYCHO-EMOTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH LICHEN SIMPLEX CHRONICUS

Filka G. Georgieva, Stefka R. Racheva 16

RARE CLINICAL CASES

RED SCROTUM SYNDROME – A GOOD RESPONSE TO LOW DOSE GABAPENTIN TREATMENT

Joana V. Pozharashka, Valentina K. Broshtilova,
Elena P. Petrova, Grisha S. Mateev, Jana S. Kazandjieva,
Lyubka G. Miteva, Snezhina G. Vassileva 23

BULLOUS PEMPHIGOID IN MOTHER AND DAUGHTER

Elena P. Petrova, Miroslava G. Mihaylova,
Valeria G. Mateeva, Kossara V. Drenovska,
Snejina G. Vassileva, Ljubka G. Miteva,
Grisha S. Mateev 27

KERION CELSI CAUSED BY MICROSPORUM CANIS IN CHILDREN

Grisha S. Mateev, Tzvetan B. Velinov,
Dimitrina V. Guleva 31

SYPHILIS SECUNDARIA ET PSORIASIS VULGARIS

Petya D. Ploshtakova, Margarita K. Kacheva,
Ivan A. Bogdanov, Zdravka V. Demerdzhieva,
Nikolay K. Tsankov 36

CONSENSUS

Supplement to the Consensus of Atopic Dermatitis 2012 CALCINEURIN INHIBITORS IN THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS

J. Kazandjieva, R. Darlenski, R. Yankova,
A. Nikolova, N. Berova, I. Bogdanov, P. Brezoev,
D. Brambarova, S. Vassileva, M. Gergovska,
M. Gancheva, T. Gancheva, D. Gospodinov,
Z. Demerdjieva, M. Kadurina, G. Mateev,
A. Nikolova, K. Pramatarov,
E. Hristakieva, N. Tsankov 40

REPORTS

CHRONICLE

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

ОБЗОРИ

ТЕРАПИЯ НА ДЕРМАТОФИТНИТЕ ИНФЕКЦИИ

Гриша С. Матеев*, Валерия Г. Матеева**

**Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет, София
grisha_mateev@yahoo.com****Клиника по дерматология и венерология, Военномедицинска академия, София*

THERAPY OF DERMATOPHYTE INFECTIONS

Grisha S. Mateev*, Valeria G. Mateeva**

**Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Sofia
grisha_mateev@yahoo.com****Department of Dermatology and Venereology, Military Medical Academy, Sofia*

РЕЗЮМЕ

През последните 25 години се наблюдава значителен напредък в локалната и системна терапия на микозите на кожата и кожните придатъци. Съвременните антимикотични средства се характеризират с широк спектър на действие.

Антимикотичните средства могат да се разделят на локални и системни. Локалните от своя страна се делят на класически и съвременни.

Терапевтичният подход се определя от локализацията на дерматофитната инфекция – гладка кожа, скалп, нокти. Под внимание следва да се вземат и особеностите на терапията при някои особени групи пациенти – имунокомпрометирани, възрастни и бременни.

Ключови думи: дерматофити, терапия

ABSTRACT

In the past 25 years we have witnessed a rapid development both in the topical and systemic therapy of mycotic infections of the skin and appendages. The new antimycotic drugs are characterized by their broad spectrum of action.

Generally, the antimycotics are divided into topical and systemic. There are two major classes of topical antimycotic drugs – classic and contemporary.

The therapeutic approach depends on the localization of the mycosis – glabrous skin, scalp, nails. Some groups such as immunosuppressed, elderly and pregnant require special treatment considerations.

Keywords: dermatophyte infections, therapy

През последните 25 години се наблюдава значителен напредък в локалната и системна терапия на микозите на кожата и кожните придатъци. Съвременните антимикотични средства се характеризират с широк спектър на действие. Нито един антимикотик, веднъж въведен в терапията, не е изтеглен, включително и най-старите, класически локални антимикотици [1]. В дерматологичната практика навлизат нови антимикотични препарати и светлинни устройства за лечение на дерматофитозите [2].

Антимикотичните средства могат да се разделят на локални и системни. Локалните от своя страна се делят на класически и съвременни. Класическите локални средства се използват в терапията на микозите вече повече от 100 години.

Началото на съвременната антибиотична микотична терапия е положено в годините след Втората световна война със синтезирането на griseofulvin и полиеновия антибиотик nystatin. Постепенно започва синтеза на нови групи антимикотици. Причината за ограничения брой на антимикотичните антибиотици е фактът, че клетъчното устройство на микотичната клетка и нейният биохимизъм са доста сходни с тези на човешката клетка. Съществуват малко субстрати и биохимични звена, които са различни и които биха могли да бъдат атакувани.

Съвременните антимикотици се класифицират в три големи групи – полиенови, азоли и алиламини. Съществува и четвърта група от разнообразни агенти като cyclopiroxolamine, griseofulvin и flucytosine [3].

СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

Griseofulvin е класически перорален антимикотичен антибиотик с фунгистатично действие. Той е златен стандарт в терапията на дерматофитните инфекции. Синтезиран е от плесента *Penicilium griseofulvum*. Действа чрез инхибиране на интрацелуларните микротубули. Той е активен само срещу дерматофити от род *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* [4]. Поради продължителните курсове на лечение, съвременното му приложение при възрастни хора е доста ограничено. Противопоказан е при порфирии, бременност и чернодробни заболявания. Засилва ефектът на алкохола. Той остава като средство на избор при лечението на пиломикози при деца поради факта, че някои от съвременните широкоспектърни антимикотици имат ограничено приложение в педиатрията. Почти не се наблюдава резистентност с изключение на някои щамове *Trichophyton tonsurans*. Griseofulvin е масно разтворим и затова трябва да се приема с мазни храни, за да се гарантира резорбцията му. При използването на съвременните микронизирани форми това до голяма степен е избегнато [5]. При възрастни дозата е 500 mg дневно, а при деца е 10 mg/kg телесно тегло.

Азолите са най-голямата и най-бързо развиващата се група съвременни антимикотици. Азолите действат чрез инхибиция на митохондриалната ензимна система cytochrome P450, като по този начин потискат синтеза на ергостерола, който е важна част от клетъчната стена на гъбите. Азолите се разделят на две подгрупи – имидазоли и триазоли. В подгрупата на имидазолите влизат голям брой препарати, повечето за локална и вагинална употреба – econazole, myconazole, saperconazole, ketoconazole, bifunazole.

Ketoconazole е единственият перорален имидазолов препарат. Той е първият широкоспектърен орален антимикотичен агент. Има фунгистатично действие. В последно време има препоръка на Европейската комисия да бъде изтеглен от употреба. Тежък страничен ефект се явява токсичният хепатит (1:10000). Противопоказан е при бременност и чернодробни заболявания.

Ketoconazole е активен срещу широка гама от дерматофити, кандиди и *Malassezia*. Неговата активност срещу плесени е съмнителна. Дерматофитните видове *Microsporum* са по-слабо чувствителни към ketoconazole, което ограничава неговото приложение при микози на скалпа при деца. Ketoconazole инхибира андрогенната биосинтеза на човешкия организъм и затова при висока дозировка може да доведе до гинекомастия. Той има лекарствени взаимодействия с широка група препарати – статини, кумаринови антикоагуланти, рифампицин и др. Дневната доза от 200 mg се приема еднократно сутрин със закуската, тъй като резорбцията на препарата е по-висока при кисело рН. При някои екзотични микози дозата му може да се повиши до 2-3 пъти.

Триазолите се прилагат перорално, като съществуват два препарата – itraconazole и fluconazole [6, 7]. Те имат широко клинично приложение поради тяхната широкоспектърност.

Itraconazole представлява триазолов дериват за орално приложение, който има идентичен механизъм на действие с този на ketoconazole, но е по-ниско токсичен. Спектърът му на антимикотична активност включва дерматофити, диморфни гъби, дрожди и някои видове плесени. Той е най-широкоспектърният антимикотик на пазара, което го прави особено приложим при инфекции с неясен причинител или при смесени инфекции. Прилага се и при дълбоки и системни микози като системна кандидоза, sporotrichosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, някои видове histoplasmosis и aspergillosis.

Itraconazole е регистриран в капсули от 100 mg, като дневната му доза варира между 100 и 400 mg според вида на микозата и схемата на терапия. Голямо предимство за itraconazole е възможността за пулсова терапия – пациентът не приема препарата постоянно, а на периоди, между които има по 2-3 седмици пауза. Интермитентните схеми за приложение на itraconazole имат сходна ефективност при лечението на онихомикози в сравнение с конвенционалното (непрекъснато) приложение [8]. Това е щадящо за черния дроб. Освен това през периодите, свободни от антимикотична терапия, пациентите могат да провеждат лечение с препарати, които иначе са противопоказани в комбинация с антимикотика, а също и да консумират алкохол. Itraconazole е киселинно разтворим, затова се приема по време на хранене.

Профилът на безопасност на itraconazole е относително добър, като най-често съобщаваните странични ефект от приложението му включват гастроинтестинални смущения, замаяване, световъртеж и главоболие. Рядко се отбелязва чернодробна токсичност. Важно е да се отбележи, че itraconazole влиза в лекарствени взаимодействия с немалък брой медикаменти, което трябва да се има предвид при пациенти с изяснени съпътстващи заболявания. Тези взаимодействия се основават на действието на медикамента върху cytochrome P450 [9].

Itraconazole се счита за ефективна терапия при пациенти с обширно засягане или резистентни на терапия и рецидивиращи дерматомикози, или смесени микотични инфекции. Важна е и ролята на медикамента при профилактика и емпирично лечение на микози у имунокомпрометирани пациенти [10].

Fluconazole е под формата на твърди капсули от 50, 100 и 200 mg. Показан е при лечение на лигавична кандидоза, криптококов менингит, при кандиди инфекции у имунокомпрометирани болни и tinea pedis, corporis et cruris. Регистриран е за приложение при доносени бебета, кърмачета, деца и юноши. Прилага се в доза 150 mg еднократно

седмично или 50 mg еднократно дневно за период от 2 до 4 седмици, като при *tinea pedis* лечението може да продължи до 6 седмици.

Алиламините действат чрез повлияване на епоксидацията на сквалена, прекурсор на ергостерола, като по този начин потискат синтеза на клетъчната мембрана.

Terbinafine е перорален препарат от групата на алиламините, но съществува и като локална форма. При перорално приложение се абсорбира бързо и се разпределя в тъканите, като достига дори слабо кръвоснабдения нокътен матрикс и е изключително активен срещу дерматофити, като притежава фунгицидно действие [11]. При локално приложение той има широкоспектърно действие към дерматофити, плесени и диморфни гъби и фунгистатично действие към *Candida albicans*.

Дневната доза е 250 mg, която се приема еднократно. Курсовете варират в зависимост от заболяването. Лечението е краткотрайно и ефективно. Негативиране на микологичните проби се установява в над 80% от случаите [12].

Страничните ефекти от приложението му включват гастроинтестинално дразнене (3-4%), алергични реакции (1%) и различни леки по тежест неспецифични симптоми (1%). Не се установяват сериозни нежелани реакции от страна на черния дроб, бъбреците и хематопоетичните органи [13]. Практически рискът от лекарствени взаимодействия при приложението на terbinafine е много нисък [14].

ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

Локалните антимикотици могат да се групират както следва:

- ♦ кератолитични препарати;
- ♦ антисептици;
- ♦ tolnaftat и ciclopirox olamine;
- ♦ имидазолови деривати;
- ♦ алиламинови деривати.

Други средства за лечение на дерматофитозите са:

- ♦ лазерни и светлинни системи;
- ♦ хирургични методи;
- ♦ фотодинамична терапия;
- ♦ озонотерапия;
- ♦ лечение със сребърни наночастици;
- ♦ есенциални масла.

Кератолитичните препарати са химически съединения, които засилват ексфолиацията на stratum corneum и заедно с това отделят паразитиращите в него дерматофити. В състава им влизат бензоена киселина, салицилова киселина или ундециленова киселина. Тук се включва известният от десетилетия унгвент на Whitfield и спирт на Попов. Счита се, че класическият унгвент на Whitfield е толкова ефективен в лечението на *tinea pedis* и *tinea manum*, колкото и съвременните азолови съединения. Нови кератолитични средства, които успешно могат да бъдат прилагани, са

препаратите, съдържащи 10-30% урея.

Антисептични съединения притежават антимикотична активност и подсушаващо действие. Използват се широко поради липсата на резистентност. Към тази група спадат багрилата фуксин и пиоктанин, йодна тинктура, йодповидон, салицилови спиртове и лосиони, урейни препарати, тинктурата на Castellani и др. [15].

Tolnaftat и ciclopirox olamine са синтетични широкоспектърни антимикотици. Tolnaftat е приложим в профилактиката на *tinea pedis*, докато ciclopirox olamine е високоефективен срещу всички видове гъбни инфекции.

Имидазолови деривати (clotrimazole, miconazole, econazole, ketoconazole, bifunazole). Всички те се прилагат двукратно дневно с изключение на ketoconazole и bifunazole, които са ефективни и при еднократно дневно приложение. Повлияват всички форми на дерматофитни инфекции на кожата, като са особено подходящи при наличието на смесена инфекция, причинена от дерматофити в комбинация с дрожди или плесени. Лечението продължава от две до четири седмици. При засягане на обширни площи и за съкращаване на продължителността на лечението към локалната терапия с азоли може да се включи и перорална терапия. Някои азоли са налични и под формата на шампоани – ketoconazole, econazole и clotrimazole.

Към **алиламинови деривати** спадат naftifine и по-съвременното поколение terbinafine. Тези препарати повлияват добре всички дерматофитни инфекции на гладката кожа. Алиламините са липофилни и пенетрират добре в роговия слой, като инхибират растежа на дълбоко разположените дерматофити.

Терапията с terbinafine е ефективна при 70-90% от пациентите, лекувани локално с 1% крем за дерматофитни и дрождеви инфекции (*tinea corporis/cruris*, *tinea pedis*, *candidiasis* и *pityriasis versicolor*). Рецидивите след успешно лечение са много редки, което отличава terbinafine от по-старите препарати [5]. Terbinafine може да се прилага еднократно дневно за период от 7 дни до 12 седмици [6]. Краткият терапевтичен курс, както и еднократната апликация на препарата го правят удобен за употреба и подобряват комплайнса на пациентите.

Naftifine е локален алиламинов дериват с фунгицидно действие, синтезиран преди terbinafine. Има широкоспектърно антимикотично действие срещу дерматофити. Действието на препарата е бързо. От скоро на пазара навлезе naftifine 2% крем, при който се натрупва резервоар от препарата в организма с продължаващо и след преустановяването на терапията действие [16].

Лазерните и светлинни системи, хирургичните методи и фотодинамичната терапия са приложими единствено при лечението на онихомикози.

Озонотерапия. Озонът притежава антимикробно действие към голям брой микроорганизми, като

сведенията за действието му върху дерматофитите са оскъдни. Проучване на групата на Gupta [17] показва, че озонният газ убива > 99% от видимите колонии на *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes* в експериментални условия. Това проучване доказва принципната ефективност на озонотерапията и поставя основата за допълнителни изпитвания на метода в клинични условия за краткотрайно и дългосрочно лечение на *onychomycosis* и *tinea pedis*.

Терапия със сребърни наночастици. Сребърните наночастици (AgNPs) оказват инхибиращ ефект върху растежа на дерматофитите. Проучване върху експериментален модел, проведено от Ouf и съавт. [18], показва, че комбинираната терапия с AgNPs и atmospheric pressure-air cold plasma намаляват растежа на изследваните пет вида дерматофити. Сред тях *Epidermophyton floccosum* е най-чувствителният, а *Trichophyton rubrum* – най-резистентният на метода. AgNPs водят до значително намаляване на кератиновата активност и увеличаване на пермеабилитета на мицела, като тези ефекти се засилват при едновременното приложение на плазмата. Експеримент *in vivo* със заразени с дерматофити морски свинчета показва, че комбинираната терапия води до по-бързо оздравяване в сравнение с монотерапията с AgNPs, като ефективността е сравнима с референтния медикамент fluconazole.

Терапия с продукти от природата. Широкоизползваната в наши дни конвенционална антимикотична терапия се характеризира с известна токсичност, асоциирана предимно със системните антимикотици, както и с нарастваща резистентност на микроорганизмите към приложените антимикотици и висока цена на медикаментите. Освен това търсенето нараства с увеличаване на случаите на ХИВ-асоциирани дерматофитози. Тези факти дават основание за изследване на нова или добре забравена стара област на терапията на дерматофитите, свързана с натуралните продукти с изразено фунгицидно действие [19].

Kishore и сътр. [20] изследват фунгицидното действие на шестнадесет вида есенциални масла срещу два вида дерматофити – *Trichophyton rubrum* и *Microsporum gypseum*. Пет от тези масла, а именно производни на *Artemisia nelagrica*, *Caesulia axillaris*, *Chenopodium ambrosioides*, *Symborogon citratus* и *Mentha arvensis* показват силна анти-дерматофитна активност. Лекарствената форма, в която се прилагат, е унгвент. При проучване върху морски свинчета, заразени с микроспория, излекуването настъпва след приложение на есенциалните масла за период от 7 до 12 дни. Най-голяма ефективност демонстрира маслото от *Artemisia*.

Друго проучване на Prasad и сътр. [21] върху антимикотичната ефективност на есенциалните масла от *Symborogon martini* и *Chenopodium ambrosioides* показва, че мазите, приготвени на базата на двете масла, водят до клинично излекуване на микроспорията у морски свинчета след 7-21-дневно приложение. Самостоятелното и

съвместното приложение на двете масла оказват силно фунгицидно действие спрямо дерматофитите, като резултатите обосновават използването им като алтернатива на съвременните антимикотици за локално приложение [22].

В търговската мрежа в България се разпространява препарат, съставен 100% от етерични масла от чаено дърво, лимон и лавандула. Друг препарат изграден на базата само на лавандулово масло се рекламира против гъбички по ноктите на краката. Масло от чаено дърво се предлага самостоятелно, като се препоръчват компреси, които да престоят до 24 часа върху засегнатия нокът. По наши данни липсват клинични проучвания за ефективността на тези препарати.

АНТИБИОТИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

За разлика от алиламините, при които липсват данни за антибиотична резистентност, при азолите (напр. fluconazole и itraconazole) такава се наблюдава. Този феномен се дължи на фунгистатичния механизъм на действие на азолите, при който се инхибира действието на ензимите, участващи в биосинтеза на ергостерол. При настъпване на мутации в тези ензими, дерматофитите стават нечувствителни към тях [21].

ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕРМАТОФИТОЗИ НА ГЛАДКАТА КОЖА

Изолираните лезии по гладката кожа се влияят добре от почти всички видове локални антимикотични средства. Прилагат се 1-2 пъти дневно за период от 3 седмици. Лечението на *tinea pedis* е успешно при срок на третиране 4-5 седмици. Хроничните и рецидивиращи дерматофитни инфекции, както и лезиите, разположени върху обширни телесни площи или в гънките, трябва да се лекуват със системни антимикотици за период поне от 4 седмици. Едновременно с това могат да се използват и локални средства.

Повечето от клиничните проучвания датират отпреди повече от 20 години и дизайнът им не изключва възможност за спекулация с получените данни. Все пак основните тенденции, които могат да се открият са: самостоятелното локално приложение на terbinafine и naftifine е ефективно при лечението на дерматомикозите на гладката кожа; азолите имат сходна ефективност; страничните ефекти обикновено са леки и се съобщават рядко; няма достатъчно данни за ефективността на широкоизползвания унгвент на Whitfield. Комбинацията между локален антимикотик и локален кортикостероид показва леко по-добра ефективност при някои проучвания от самостоятелното приложение на антимикотик, но дизайнът на проучванията не изключва спекулация с резултатите и понастоящем тази комбинация не се препоръчва в нито един от съществуващите консенсуси за лечение на дерматофитози [23].

Лечението може да се започне с terbinafine 1% крем, прилаган еднократно дневно за период от 7

дни в комбинация с локален антисептик (тинктура Castellani, антмикотичен спирт, йод повидон). Трябва да се отбележи, че локалните антисептични средства са противопоказани при случаи на остра екзематизация на микозата.

Локалните азолови препарати и ciclopirox olamine са алтернатива на terbinafine 1% крем (myconazole, econazole, ketoconazole, bifunazole).

При липса на повлияване или при наличието на индикации за провеждането на системна терапия се препоръчва курс с terbinafine 250 mg/дн до 30 дни или itraconazole 200 mg/дн за 14 дни. При липсата на излекуване след първия курс, терапия с itraconazole може да се проведе повторно след почивка от 7 дни.

ТЕРАПИЯ ПРИ ОНИХОМИКОЗИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ ДЕРМАТОФИТИ

Онихомикозата преставлява социален проблем, тъй като честотата на заболяване е висока навсякъде по света. Усложненията включват целулит и други бактериални мекотъкани инфекции, придружени с болка, като особено застрашени са диабетиците. Честотата на онихомикозите нараства, като популациите в риск включват имunosупресирани болни (засегнати от вируса на ХИВ, трансплантирани и приемащи имunosупресивна терапия, болни от диабет и т.н.). Онихомикозите могат да окажат негативно въздействие върху качеството на живот, социалната активност и емоционалния статус на болните.

Локалната терапия на дерматофитните онихомикози намира приложение при т.нар. бяла повърхностна онихомикоза, както и в случаите на много леките форми на латерална и дистална онихомикоза със засягане до 1/3 от дължината на нокътя, считано от дисталния нокътен ръб, без нокътна дистрофия. Използва се локалната форма лак. При по-тежки онихомикози локалните антмикотични лакове биха могли да се използват в допълнение на пероралната терапия.

Ciclopirox 8% разтвор представлява синтетичен антмикотик, който действа чрез инхибиране на каталазни и пероксидазни ензими, участващи в метаболизма на гъбната клетка. Наличен е под формата на лак за нокти [24]. Той има по-слаба ефикасност от пероралните терапии и е с терапевтичен успех при около 40% от случаите. При 10-50% от тях се наблюдават рецидиви поради непълното излекуване [25]. Въпреки тази относително ниска ефективност, ciclopirox 8% разтвор намира приложение при леките форми на онихомикоза, при противопоказания за провеждането на системна терапия и в комбинация с перорален антмикотик или като продължение на пероралната терапия за превенция на рецидиви.

Amorolfine е морфолинов противогъбичен препарат, който инхибира участващите в ергостероловия синтез ензими D14 редуктаза и D7-D8 изомераза. На пазара присъства под формата на 5% лак.

Прилага се 1-2 пъти седмично, като ефективността му достига до 60-70% при онихомикоза на ноктите на краката [26].

Efinaconazole 10% разтвор за локално приложение представлява нов противогъбичен препарат, който се прилага при лека до умерено тежка онихомикоза. Наблюдава се значителна ефективност на препарата към дерматофити, кандиди и плесени. Механизмът на неговото действие включва инхибиране на ензима ланостерол-14 α -деметилаза. Резултатите от проучвания във фаза III показват, че излекуване настъпва при около 55% от пациентите. Страничните ефекти от приложението на медикамента са незначителни. Efinaconazole 10% разтвор е надежден препарат за лечение на онихомикоза на ноктите на краката, който се очаква да навлезе на пазара в скоро време [27].

Успешно се прилагат препарати, съдържащи 40% урея и pirinolacton olamin.

Основното лечение на дерматофитната онихомикоза е перорално. При терапия със съвременните антмикотични антибиотици itraconazole, fluconazole или terbinafine, те се прилагат в различни схеми за срок до 3 месеца при лечение на онихомикоза на краката и един и половина месеца при лечение на онихомикоза на ноктите на ръцете. Съществуват две схеми на приложение – непрекъсната и пулсова. На пазара се внедряват нови медикаменти с по-къс срок на приложение, подобър комплайънс от страна на пациентите и подобър фармакоикономически профил. Рецидивите са обичайни.

Лазерна терапия на онихомикозите. През последните години се наблюдава ръст на появата на нови лазерни системи, разработени специално за тази цел. Използват се различни видове лазерни системи, сред които: neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG), Erbium:glass и фракциониран CO₂ лазер [28]. Броят на процедурите варира от една единствена до 5, като интервалът между тях достига до 12 седмици. По-голямата част от публикуваните клинични проучвания показват клинично излекуване и негативиране на микологичното културелно изследване при над 50% от третираните пациенти. При някои от проучванията се прилага локален антмикотик след приключване на лазерната терапия с оглед предотвратяване на възможните рецидиви. Основното предимство на лазерната терапия е практическата липса на сериозни странични ефекти. Като основен недостатък на метода се счита болката при провеждане на процедурата. Лазерната терапия на онихомикозите представлява алтернатива на случаите, при които са налице противопоказания за провеждане на системна антмикотична терапия. Необходими са допълнителни клинични проучвания, които да съпоставят ефективността на различните лазерни системи с плацебо, както и помежду им, за да се изясни по-добре мястото на всяко конкретно устройство в терапията на онихомикозите [29].

Други източници на светлина. Ултравиолетовата С светлина (UV) С се счита за потенциално ефективна терапия на онихомикозите, причинени от дерматофитни гъби. Dai и съавт. [30] изследват *in vitro* и в експериментален модел *ex vivo* фунгицидното действие на UVC (254 nm) върху суспензии от *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* и *Microsporum canis*. След няколко последователни цикъла на облъчване се наблюдава стерилизация с липса на резистентност. Лечението на дерматофитозите по ноктите би могло да се извършва посредством облъчване с UVC при съблюдаване на правилата за безопасност.

Хирургично лечение. Комбинираното хирургично и медикаментозно лечение на онихомикозите намира приложение предимно при случаите на резистентна към конвенционалната антимикотична терапия инфекция. Хирургичната интервенция включва отстраняване на засегнатата област от нокътната плочка с последваща перорална антимикотична терапия. По-рядко се стига до отстраняване на целия нокът [31].

Фотодинамична терапия. Фотодинамичната терапия (PDT) се основава на използването на фоточувствителна субстанция – 5-аминолевулиновата киселина (ALA), която се активира от източник на светлина със специфична дължина на вълната. Фотоактивацията води до индуциране на каскада от фотохимични и фотобиологични процеси, които причиняват необратими промени в експонираните клетки. Ефектът на този тип терапия е доказан експериментално при някои инфекциозни заболявания. Камр и съавт. показват, че *Trichophyton rubrum* притежава способността да метаболизира ALA до протопорфирин IX (PpIX) в течна среда. Оптималната концентрация на ALA е в интервала 1-10 mmol l(-1). Приложението на ALA с последваща ирадиация (ALA PDT) оказва инхибиращо действие върху растежа на *T. rubrum*, което се демонстрира с намаляване броя на колонии му и намаляване диаметъра на съществуващите такива. ALA PDT се очертава като обещаващ метод за намаляване на колонизацията при болни с онихомикоза [32, 33]. Този метод е от особено значение предвид нарастващата антибиотична резистентност на *T. rubrum*.

ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕРМАТОФИТОЗИ НА СКАЛПА

Trichophytia capitis изисква системно лечение. Локалното лечение като монотерапия е неефективно. Паралелното лечение с антимикотични шампоани е препоръчително. Лечението продължава поне 6 седмици. Старият терапевтичен агент тук е Griseofulvin, а съвременните са fluconazole, itraconazole и terbinafine [34].

Griseofulvin дълго време е считан за първа линия на терапия при tinea capitis, като препоръчителната доза е 10 mg/kg/дневно микронизирана форма за приложение при деца. Често обаче е необходимо по-продължително лечение с по-високи дози. Поради тази причина този препарат постепенно

отстъпва на по-ефективните и по-слабо токсичните медикаменти, като употребата му в някои страни е преустановена [35].

Системната терапия с fluconazole 6 mg/kg/дневно има сходен терапевтичен ефект със стандартната доза griseofulvin. Препоръчва се при липсата на ефект или непоносимост към високи дози griseofulvin и представлява алтернатива на лечението при деца.

В България itraconazole не е регистриран за приложение при деца. Допуска се единствено в случаите, в които ползата от препарата надвишава рисковете от неговото приложение по преценка на лекуващия лекар.

Terbinafine е ефективен при деца с trichophytia capitis. Прилага се перорално в доза от 62.5 mg/дневно при деца до 6-годишна възраст, 125 mg/дневно при деца от 6 до 12-годишна възраст и 250 mg/дневно при лица над 12-годишна възраст за 4 седмици.

ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕРМАТОФИТОЗИ У ИМУНОКОМПРОМЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Въпреки наличието на обширни проучвания върху ефективността на антимикотиците при дерматофитни инфекции в общата популация, почти липсват такива за имунокомпрометирани пациенти. Пациентите с крайна фаза на хронична бъбречна недостатъчност имат сходна заболяемост от дерматофити в сравнение с общата популация, като най-честият причинител е *Trichophyton rubrum*. Terbinafine е най-ефективният препарат при пациентите с бъбречна недостатъчност, страдащи от дерматофитни инфекции. При приложението му обаче следва да се съобрази дневната доза с креатининовия клирънс [36].

Честотата на онихомикозите при имunosупресирани пациенти е по-висока от тази в общата популация. По-чести са и рецидивите след проведена терапия. Преди започване на терапията трябва да се оцени рискът от липсата на ефект или възможните странични реакции. Схемите за лечение включват монотерапия, комбинирана антимикотична терапия и пулс-терапия. Локалната монотерапия е подходяща при локализирано засягане при дистална субунгвална онихомикоза, бяла повърхностна онихомикоза и след системна терапия за предотвратяване на рецидиви. Комбинираната терапия намира място само при висок риск от неуспех на монотерапията. Механичното изчистване на ноктя при дерматофитомии или онихолиза подобрява пенетрацията на медикамента и повишава шанса за успех [37, 38].

ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕРМАТОФИТОЗИ У ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

Около 20% от възрастните пациенти над 60 години страдат от онихомикоза, като в над 90% от случаите тя е причинена от дерматофити. Възрастните пациенти имат някои рискови фактори, които могат до доведат до неуспех на антимикотичната терапия

- нокътна дистрофия, бавен нокътен растеж, съпътстващ захарен диабет и честа венозна недостатъчност на долните крайници. Пациентите със захарен диабет и онихомикоза трябва да бъдат лекувани поради риска от развитието на бактериална инфекция със съответните усложнения. Terbinafine е медикаментът на избор при онихомикоза, причинена от дерматофити. Механичното изпилване и отстраняване на дебелия нокътна плочка подпомага терапията. Страничните ефекти от приложението на terbinafine при възрастни пациенти включват замаяване, синусит, артралгии и хиперхолестеролемия. Локалната терапия е трудно приложима поради нуждата от чест дебридман, ежедневната апликация за дълъг период от време и ниската честота на излекуване. В комбинация със системните антимикотици могат да се използват и локални медикаменти при висок риск от рецидив или липса на ефект от терапията [39].

Дозата на fluconazole у възрастни пациенти следва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс. При приложението на itraconazole в тази популация следва да се оцени рискът от понижена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция. Дозата на terbinafine при възрастни не следва да бъде коригирана, освен в случаите на известно чернодробно заболяване или стойност на креатининовия клирънс под 50 ml/min.

ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕРМАТОФИТОЗИ У БРЕМЕНИ

Terbinafine е единственият антимикотик за системно приложение, който спада към категория В и локалната терапия следва да бъде основна при бременни жени. Fluconazole спада към категория D, като приложението му във високи дози по време на първия триместър от бременността се асоциира с вродени дефекти на развитието. Itraconazole спада към категория С и се прилага при бременни единствено по витални индикации, когато ползата от приложението му надхвърля потенциалния риск за плода.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Hay R. Treatment of dermatomycoses and onychomycoses state of the art. *Clin Exp Dermatol*, 1992; 17: 2-5.
- Laniosz V., Wetter D. What's new in the treatment and diagnosis of dermatophytosis? *Sem Cutan Med Surg* 2014; 33: 136-139.
- Millikan L. Current concepts in systemic and topical therapy for superficial mycoses. *Clin Dermatol*, 2010; 28: 212-216.
- Балабанов А., Наумов В. Клинична медицинска микология. София, Медицина и физкултура, 1975.
- Legendre R., Steltz M. A multi-center, double-blind comparison of ketoconazole and griseofulvin in the treatment of infections due to dermatophytes. *Rev Inf Dis*, 1980; 2: 586-591.
- Villars V., Jones TC. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil)—a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses. *Clin Exp Dermatol*, 1989; 14: 124-7.
- Budimulja U., Bramono K., Urip KS., Basuki S., Widodo G., Rapatz G., Paul C. Once daily treatment with terbinafine 1% cream (Lamisil) for one week is effective in the treatment of tinea corporis and cruris. A placebo-controlled study. *Mycoses*, 2001; 44: 300-6.
- Haria M, Bryson HM, Goa KL. Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. *Drugs* 1996; 51: 585-620.
- Piñard GE., Arrese JE., Piñard-Franchimont C. Itraconazole. *Expert Opin Pharmacother*, 2000; 1: 287-304.
- Caputo R. Itraconazole (Sporanox) in superficial and systemic fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2003; 1: 531-42.
- Gupta AK. Pharmacoeconomic analysis of ciclopirox nail lacquer solution 8% and the new oral antifungal agents used to treat dermatophyte toe onychomycosis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(4 Suppl): S81-95.
- McClellan KJ., Wiseman LR., Markham A. Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. *Drugs*, 1999; 58: 179-202.
- Villars V., Jones TC. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil) - a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses. *Clin Exp Dermatol*, 1989; 14: 124-127.
- Ghannoum M. Azole Resistance in Dermatophytes Prevalence and Mechanism of Action. *J Am Ped Med Assoc*, 2016; 106: 79-86.
- Seebacher C., Korting H., Abeck D., et al. Tinea der Freien Haut. *Leitlinien. JDDG*, 2005; 11: 921-926.
- Del Rosso J., Kircik L. Optimizing topical antifungal therapy for superficial cutaneous fungal infections: focus on topical naftifine for cutaneous dermatophytosis. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12(11 Suppl): s165-s171.
- Gupta A., Brintnell W. Ozone gas effectively kills laboratory strains of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* using an in vitro test system. *J Dermatol Treatment*, 2014; 25: 251-255. Available from: Biomedical Reference Collection: Comprehensive.
- Ouf S., El-Adly A., Mohamed A. Inhibitory effect of silver nanoparticles mediated by atmospheric pressure air cold plasma jet against dermatophyte fungi. *J Med Microbiol*, 2015; 64: 1151-1161.
- Soares L., de Cássia Orlandi Sardi J., Gullo F., de Souza Pitanguí N., Scorzon L., Almeida A., et al. Anti dermatophytic therapy-prospects for the discovery of new drugs from natural products. *Brazil J Microbiol*, 2014; 44: 1035-1041.
- Kishore N., Mishra A., Chansouria J. Fungitoxicity of essential oils against dermatophytes. *Mycoses*, 1993; 36: 211-215.
- Prasad C., Shukla R., Kumar A., Dubey N. In vitro and in vivo antifungal activity of essential oils of *Cymbopogon martini* and *Chenopodium ambrosioides* and their synergism against dermatophytes. *Mycoses*, 2010; 53: 123-129.
- Dalla Lana D., Donato R., Bändchen C. et al. Imidazolium salts with antifungal potential against multidrug-resistant dermatophytes. *J Applied Microbiol*, 2015; 119: 377-388.
- Elewski BE. Onychomycosis. Treatment, quality of life, and economic issues. *Am J Clin Dermatol*, 2000; 1: 1926.
- Westerberg D., Voyack M. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Family Physician*, 2013; 88: 762-770.
- Lipner S., Scher R. Efinaconazole 10% topical solution for the topical treatment of onychomycosis of the toenail. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8: 719-731.
- Zhang J., Lu S., Huang H., Li X., Cai W., Ma J., Xi L. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5% amorolfine lacquer. *Lasers Med Sci*, 2016 Jun 23. [Epub ahead of print]
- Paasch U., Mock A., Grunewald S., Bodendorf M., Kendler M., Nenoff P, et al. Antifungal efficacy of lasers against dermatophytes and yeasts in vitro. *Int J Hypertherm*, 2013; 29: 544-550.
- Francuzik W., Fritz K., Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis - critical evaluation of methods and effectiveness. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2016; 30: 936-942.
- Frakczuk W., Fritz K., Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis - clinical evaluation of methods and effectiveness. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2016; 6: 936-942.
- Dai T., Tegos G., Rolz-Cruz G., Cumbie W., Hamblin M. Ultraviolet C inactivation of dermatophytes: implications for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol*, 2008; 158: 1239-1246.
- Goodfield M., Evans E. Combined treatment with surgery and short duration oral antifungal therapy in patients with limited dermatophyte toenail infection. *J Dermatol Treatment*, 2000; 11: 259-262.
- Kamp H., Tietz HJ., Lutz M., Piazena H., Sowryda P., Lademann J., et al. Antifungal effect of 5-aminolevulinic acid PDT in *Trichophyton rubrum*. *Mycoses*, 2005; 48: 1011-7.
- Baltazar L., Ray A., Santos D., Cisalpino P., Friedman A., Nosanchuk J. Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control fungal infections. *Frontiers In Microbiol*, 2015; 6: 202.
- Foster KW., Friedlander SF., Panzer H., Ghannoum MA., Elewski BE. A randomized controlled trial assessing the efficacy of fluconazole in the treatment of pediatric tinea capitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53: 798-809.

35. Gupta AK., Cooper EA., Bowen JE. Meta-analysis: griseofulvin efficacy in the treatment of tinea capitis. *J Drugs Dermatol*, 2008; 7: 369-372.
36. Irimie M., Trtaru A., Oantr A., Moga M. In vitro susceptibility of dermatophytes isolated from patients with end-stage renal disease: a case-control study. *Mycoses*, 2014; 57: 129-134.
37. Baran R., Hay R.J., Garduno JI. Review of antifungal therapy, part II: treatment rationale, including specific patient populations. *J Dermatol Treat*, 2008; 19: 168-175.
38. Baran R., Hay R.J., Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatol Treat*, 2008; 19: 72-81.
39. Loo DS. Onychomycosis in the elderly: drug treatment options. *Drugs Aging*, 2007; 24: 293-302.

ТЕРАПИЯ НА КОЖНИТЕ БОЛЕСТИ

БОГАТА НА ТРОМБОЦИТИ ПЛАЗМА (PRP) – УСПЕШЕН МЕТОД ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНИ ТРУДНО ЗАРАСТВАЩИ УЛКУСИ

Дончо Н. Етугов*, Валерия Г. Матеева**

*Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет, София
etugov@abv.bg

**Клиника по дерматология и венерология, Военномедицинска академия, София

PLATELET-RICH PLASMA (PRP) – A SUCCESSFUL METHOD FOR TREATMENT OF CHRONIC DIFFICULT-TO-TREAT ULCERS

Doncho N. Etugov*, Valeria G. Mateeva**

*Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Sofia
etugov@abv.bg

**Department of Dermatology and Venereology, Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Нормалният физиологичен процес на заздравяване на кожните улкуси включва възпалителен отговор, клетъчна пролиферация и ремоделиране на тъканта. При хроничните трудно зарастващи улкуси този процес е нарушен. Причините за това са инфекция, абнормен инфламаторен отговор, намалена клетъчна пролиферация, ангиогенеза и отлагане на колаген.

Автоложната, богата на тромбоцити плазма е нова ера в лечението на трудно зарастващите кожни улкуси. Тя съдържа собствени тромбоцити на пациента. Известно е, че приложението ѝ води до подобряване на тъканното възстановяване посредством инфламаторни медиатори, растежни фактори и цитокини.

Ключови думи: трудно заздравяващи улкуси, богата на тромбоцити плазма

ABSTRACT

The normal process of wound healing includes inflammatory response, cell proliferation and tissue remodeling. This process is impaired in chronic difficult-to-treat wounds. Several factors contribute to this impairment – abnormal inflammatory response, reduced cell proliferation, insufficient angiogenesis, restricted collagen deposition and infection.

The autologous platelet-rich plasma (PRP) is a new era in the treatment for chronic wounds, since it could modulate the wound microenvironment to create a better chance for healing. PRP contains a concentration of the patient own platelets. It is known to pro-

mote the wound healing through inflammatory mediators, growth factors, and cytokines.

Keywords: difficult-to-treat ulcers, platelet-rich plasma

ВЪВЕДЕНИЕ

Кожните улкуси се характеризират със загуба на тъкан, която засяга епидермиса, дермата и понякога – мастната тъкан и мускулната фасция. Те заздравяват с образуване на цикатрикс [1]. Те се развиват вследствие на: периферна съдова болест, инфекции, травма, неврологични, неопластични и метаболитни заболявания, както и при комбинация на две или повече от посочените причини [2].

Хроничните трудно зарастващи кожни улкуси представляват социално значимо заболяване, което води до значително понижаване на работоспособността и качеството на живот. Нерядко те са причина и за инвалидизация [3-7]. Те възникват в резултат на нарушения в процеса на тъканно възстановяване [8-10]. Основните причини за това са намаляването на тъканната перфузия и възникването на инфекции. Намалената перфузия може да настъпи в резултат на оклузия на големи, средни и малки по размер артерии, съответно при атеросклероза, диабетна атеросклероза и васкулит. Повишеното венозно налягане вследствие на постфлебитен синдром, както и масивната тъканна травма, също водят до намалена перфузия на кожата. При диабетно болните трудно зарастващите улкуси се развиват

на променен терен, което включва понижена тъканна реактивност, слаба васкуларизация и понижен локален и общ имунитет.

Рисковият контингент пациенти с трудно заздравяващи рани обхваща диабетно болни и имunosупресирани пациенти, при които е приложена терапия с цитостатици или радиотерапия по повод на неопластично заболяване.

Конвенционалните методи за лечение на трудно заздравяващите кожни улкуси се основават на възстановяването на физиологичните характеристики на тъканта. Към тези методи спадат: почистване на некротичните материи (дебридман), евакуиране на ексудата, прилагане на превръзки, предпазващи от травма, локални и системни антибиотици срещу евентуална инфекция. Терапевтичното повлияване често изисква дълъг период на лечение (средно 198 седмици) [11].

В днешно време се разработват и навлизат нови съвременни методи за лечение, сред които: хипербарна оксигенация, електрическа стимулация, растежни фактори и др. Растежните фактори са особено обещаващи поради тяхната способност да индуцират тъканна пролиферация [12, 13].

Богатата на тромбоцити автоложна плазма (platelet-rich plasma/ PRP), инжектирана в мястото на улкуса или приложена под формата на гел, е успешен метод за ускоряване на процеса на цикатризация, който се основава на действието на растежните фактори, съдържащи се в тромбоцитите. PRP е индицирана при хронични трудно зарастващи рани с изключение на случаите с наличие на тромбоцитопения или нарушение на тромбоцитната функция, анемия, улцерация в резултат на кожен карцином, активна инфекция на раната, налагаща лечение със системни антибиотици [14-16].

ПРИНЦИП НА ТЪКАННАТА РЕГЕНЕРАЦИЯ

В процеса на тъканна регенерация под действието на локални растежни фактори и други молекули, съединителната тъкан се трансформира в зона на активно клетъчно делене, биосинтез и интензивни междуклетъчни взаимодействия, при което се образува нова неоваскуларизирана колагенова мрежа. Процесът преминава през три стадия: възпалителен, пролиферативен и етап на ремоделиране на тъканта. В последния стадий образуването на грануляционна тъкан се последва от реепителизация [17]. Кожните улкуси заздравяват с образуване на цикатрикс.

Регулацията на процеса на заздравяване на кожните улкуси включва взаимодействие на серумни ензими, локално действащи растежни фактори, циркулиращи тромбоцити, моноцити, фибробласти, ендотелни клетки, епидермални клетки и локалното клетъчно микроокръжение [17-19]. Нови проучвания върху механизмите на тъканната регенерация показват, че тромбоцитите и макрофагите са доминиращите клетки в този процес [20].

Механичното нараняване на кожата води до разкъсване на капилярната мрежа, вследствие на което се активират факторът на Hageman и тромбоцитите [18]. Факторът на Hageman активира кръвосъсирването, комплемента, плазминогена и кининовите каскади. В процеса на кръвосъсирване се образува тромбин, който стимулира секрецията на растежни фактори от тромбоцитите [21-25].

Тромбоцитите съдържат растежни фактори с локално значение, които участват в ранните етапи на възпаление и цикатризация. Основните фактори, отделяни от тромбоцитите, са: platelet-derived growth factor (PDGF), platelet-derived angiogenesis factor (PDAF), platelet-derived epidermal growth factor (PDEGF) и platelet factor 4. Те стимулират капилярната ангиогенеза, фибробластната миграция и пролиферация, колагеновия синтез и реепителизацията. Колкото по-голям е броят на тромбоцитите в регенериращата тъкан, толкова по-бърз е процесът [10, 20]. PDGF е мощен фибробластен митоген и хемоатрактант [26-29]. Basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin-like GF и epidermal GF имат силно въздействие върху фибробластите [30]. PDAF води до образуване на нови капиляри [20]. Ангиогенезата е подпомогната и от перицитите, които са чувствителни към PDGF и vascular endothelial growth factor (VEGF). Platelet factor 4 е неутрофилен хемоатрактант. Ендотелните клетки са чувствителни към bFGF и VEGF [31].

Автоложната плазма стимулира миграцията на периферните имунни клетки. От особено значение са моноцитите, които не само участват в защитата срещу бактерии, но и стимулират фибробластната пролиферация чрез секреция на проинфламаторни цитокини. Циркулиращите в периферната кръв моноцити се превръщат в тъканни макрофаги на мястото на увредата [20]. Подобно действие притежават и хистиоцитите чрез IGF1, TGF β , TNF alpha и PDGF. Макрофагите имат водеща роля в регенераторния процес 24 часа след тъканната деструкция [32]. В резултат на местната хипоксия, макрофагите синтезират фактори, които стимулират ангиогенезата [33-34]. Друг тип растежни фактори, продуцирани от макрофагите, водят до активация и пролиферация на фибробластите.

Фибробластите пролиферират и синтезират колаген 1 и 3, ретикулин, еластин и хиалуронова киселина, които имат важно значение за тъканната регенерация. По автокринен метод, посредством TGF β и PDGF, фибробластите стимулират собствената си пролиферация.

В последния етап на регенерацията се осъществява реепителизация, при която пролиферират кератиноцитите под стимулиращото действие на проинфламаторни цитокини, растежни фактори от фибробластите (epithelial growth factor, EGF; keratocyte growth factor, KGF), както и фактори, секретирани от кератиноцитите [35].

При трудно заздравяващите кожни улкуси е налице недостиг на растежни фактори. Това наблюдение

дава основание за разработване на методи за ускоряване на регенераторния процес посредством локално приложение на растежни фактори [36-38].

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА БОГАТАТА НА ТРОМБОЦИТИ ПЛАЗМА (PRP)

Богатата на тромбоцити плазма е предмет на изследване през последните 25 години. През 70-те години на XX век се установява важната роля на тромбоцитните растежни фактори в процеса на тъканно възстановяване. PRP спомага за трансформирането на трудно заздравяващия кожен улкус със слаба митогенна и биосинтезна активност в заздравяваща рана с максимална способност за тъканна регенерация чрез растежните фактори, които се освобождават от тромбоцитите. Тези фактори имат способността да ускоряват процеса на тъканно възстановяване [10, 39].

МЕТОДОЛОГИЯ

Подготвяне на улкуса

Преди апликацията на PRP трябва да се санират всички инфекции в областта на улкуса. Впоследствие се извършва дебридман, при който се отстраняват некротичните материали. Процедурата на дебридман се повтаря при всяко посещение на пациента, ако съществуват индикации за това [10].

Приготвяне на PRP

Съществуват различни методи за приготвяне и апликация на PRP.

Гел, съдържащ platelet-derived wound healing factors (PDWHF)

Богатият на тромбоцити гел се приготвя чрез: изтегляне на 20-60 ml кръв за малки по размер улкуси и последваща екстемпорална употреба. При големи улкуси се изтеглят максимум 240 ml. Следва обработка с афереза или центрофугиране. Гелът може да бъде приготвен ръчно или автоматично [40].

Knighton и съавт. прилагат следната технология. Изтеглят се 60 ml кръв от пациента в епруветка, съдържаща 6 ml антикоагулант цитрат декстроза. Еритроцитите и левкоцитите се отстраняват посредством центрофугиране (135 x g, 20 мин. при 4°C), при което се получава богата на тромбоцити плазма. При повторно центрофугиране (750 x g, 10 мин. при 4°C) се отделят тромбоцитите от плазмата и плазмата се изхвърля. Тромбоцитната маса се промива с буфер и се ресуспендира в концентрация 10⁹ тромбоцити/ml. Добавя се тромбин 1 U/ml, като се образува супернатант, който съдържа PDWHF. Впоследствие 10 ml PDWHF се прибавят към 1g микрокристален колаген до образуване на стерилен локален гел.

Гелът се апликира под формата на тънък слой върху улкуса, като се покрива с импрегнирана с вазелин стерилна марля. След 12 часа превръзката се отстранява и раната се промива с вода. Прилага се сребърен сулфадиазин за 12 часа, който също се изплаква с вода [10].

PRP за инжекционна употреба

При този начин на приложение автоложната плазма, богата на тромбоцити, се инжектира около и в самия кожен улкус в началото на терапията. Количеството на плазмата обикновено е по 1 ml плазма на 1cm² от повърхността на улкуса, като половината се инжектира в дълбочина, а останалата половина се нанася върху повърхността под оклузивна превръзка [41].

Впоследствие третирането на кожния улкус продължава по стандартен протокол с оклузивни превръзки с Flamazine крем, които се подновяват на всеки 3 дни [35].

КЛИНИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

Системният обзор на 18 клинични проучвания, касаещи действието на PRP върху оздравителния процес при язви на долните крайници, проведени в периода 1996-2006 г. показва, че PRP е метод на избор в локалната терапия на този тип улкуси [40].

В литературата са описани серия от случаи на диабетни улкуси, третирани с инжекционно приложена PRP, последвана от оклузивни превръзки, при които се постига пълно заздравяване на улкусите за период до 3 седмици [35]. Проучване върху 49 пациенти с незаздравяващи улкуси (при венозна стаза, артериална инсуфициенция, диабет, бъбречна трансплантация и декубитални язви) показва, че еднократното приложение на PDWHF води до ускоряване на образуването на грануляционна тъкан и реепителизацията на улкуса [10]. Crovetti и съавт. [42] потвърждават положителния ефект на богатия на тромбоцити гел върху процеса на тъканно възстановяване при 24 пациенти с хронични кожни улкуси. При 9 от тях се постига пълно затваряне на улкуса при прилагане на до 10 апликации на гела, а при други 9 ефектът е частичен. Последващи проучвания върху различен брой пациенти потвърждават посочената позитивна тенденция [43-47].

Mazusso и сътр. [48] демонстрират подобни резултати като сравняват 17 пациенти с незаздравяващи улкуси (дехисцирани стернални оперативни рани или некротични кожни улкуси), третирани с богат на тромбоцити гел, с 14 контроли, на които е приложена единствено конвенционална терапия. Резултатите показват, че при изследваната група раните заздравяват значително по-бързо, като при стерналните такива това време е скъсено с 50%. При пациентите с некротични улкуси времето на регенерация е скъсено още повече. Тези данни подкрепят тезата, че богатият на тромбоцити гел има позитивно действие върху заздравяването на кожните улкуси и води до скъсяване на болничния престой и себестойността на лечебния процес [48].

Добри клинични резултати са постигнати при приложението на PRP при улкуси при системна склеродермия и улцеризираща форма на necrobiosis lipoidica diabetorum [49, 50].

От друга страна, въпреки натрупаните данни в подкрепа на PRP при хронични язви, метаанализ върху девет рандомизирани контролирани проучвания с 325 участници върху ефективността на PRP при хронични рани, проведени до 2012 година, не показва статистически значима разлика в зарастването им при приложението на PRP в сравнение с плацебо [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложението на PRP при трудно зарастващи кожни улкуси е началото на нова ера в терапията на този проблем. То води до подобряване на всички параметри на тъканната регенерация и ускорява времето за възстановяване. Методът постига успех в терапията на улкуси от венозен и артериален характер, декубитални язви, рани при диабетно болни и трансплантирани пациенти. Въпреки че болшинството от проучванията показват положителното влияние на PRP при регенерацията на улкуси, необходими са повече проучвания в областта.

В България в момента е в ход наблюдение върху ефекта на PRP върху регенерацията при улкуси от венозен произход, което показва данни в подкрепа на ефективността на метода (наши непубликувани данни).

БИБЛИОГРАФИЯ

- McGrath J., Breathnach S. Wound Healing. In: Champion RH., Burton JL., Burns AD., et al., editors. Textbook of Dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell, 1998.
- Liu C., Zhang H. Advances in the research of promoting healing of chronic wound with platelet-rich plasma. Zhonghua Shao Shang Za Zhi, 2014;30(5):433-436.
- Harrington C., Zagari MJ., Corea J., et al. A cost analysis of diabetic lower-extremity ulcers. Diabetes Care, 2000;23:1333-1338.
- Harding KG., Morris HL., Patel GK. Healing chronic wounds. Br Med J, 2002;324:160-163.
- Albert S. Cost-effective management of recalcitrant diabetic foot ulcers. Clin Pediatr Med Surg, 2002;19:483-491.
- Vileikyte L. Diabetic foot ulcers. a quality of life issue. Diabetes Metab Res Rev, 2001;7:246-249.
- Phillips T., Stanton B., Provan A., et al. A Study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social and psychological implications. J Am Acad Dermatol, 1994;31:49-53.
- Eagles WH., Falanga V. Chronic wounds. Surg Clin North Am, 1997;77:689-697.
- Stadelmann WK., Digenis VD., et al. Impediments to wound healing. Am J Surg, 1998;176:3947.
- Knighton DR., Fiegel VD., et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Ann Surg, 1986;204:322-330.
- Knighton D., Fiegel V., Lorinda L., et al. Growth Factor Stimulated Clinical Wound Repair, 1986. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds; 204(3): 322-329.
- Mason J., O'Keeffe C., Hutchinson A., et al. A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus: II. Treatment. Diab Med, 1999;16:889-909.
- Houghton PE., Kincaid CB., Lovell M., et al. Effect of electrical stimulation on chronic leg ulcer size and appearance. Phys Ther, 2003;83:17-28.
- Weibrich G., Kleis W., Hafner G. Growth factor levels in the platelet rich plasma produced by 2 different methods: Curasan-type PRP kit versus PCCS PRP system. Oral Maxillofac Implants, 2002;17:184-190.
- Marx R., Carlson ER., Eichstaedt RM. Platelet rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg, 1998;85:638.
- Clark RAF. The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair, 2nd ed. New York, London: Penum, 1996.
- Goss JR. Regeneration versus repair. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ, editors. Wound healing. Philadelphia. Saunders, 1992, 4062.
- Hunt TK., Van Winkle WJr. Fundamentals of wound management in surgery. In Wound Healing: Disorders of Repair. South Plainfield, NJ: Chirugicom, 1976.
- Rothe M., Falanga V. Growth factors. Arch Dermatol, 1989;125:1390-1398.
- Knighton DR., Hunt TK., Thakral KK., Goodson WH. Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. Ann Surg, 1982; 196:379-388.
- Ross R. Platelet-derived growth factor. Ann Rev Med, 1987;38:717-719.
- O'Kane S., Ferguson MW. Transforming growth factor betas and wound healing. Int J Biochem Cell Biol, 1997;29(1):6378.
- Cohen S., Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. Proc Natl Acad Sci USA, 1975;72:1317-1321.
- Bhora RY., Dunkin BJ., et al. Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialization in human skin. J Surg Res, 1995;59:236-244.
- Dvorak HF., Brown LF., Detmar M., et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. Am J Pathol, 1995; 146:1029-1039.
- Ross R., Glomset J., Kariya B., et al. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. Proc Natl Acad Sci USA, 1974; 71:1207-1210.
- Antoniodes HN., Scher CD., Stiles CD. Purification of human platelet-derived growth factor. Proc Natl Acad Sci USA, 1979; 76:1809-1813.
- Grotendorst GR., Martin GR., Pencev D., et al. Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. J Clin Invest, 1985; 76:2323-2329.
- Shimokado K., Raines EW., Madtes DK., et al. A significant part of macrophage-derived growth factor consists of at least two forms of PDGF. Cell, 1985; 43:277-286.
- Loot MA., Kenter SB., Au FL., et al. Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. Eur J Cell Biol, 2002;81:153-160.
- Pintucci G., Froum S., Pinnell J., et al. Trophic effects of platelets on cultured endothelial cells are mediated by platelet-associated fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF). Thromb Haemost, 2002;88:834-842.
- Hunt TK., Knighton DR., Thakral KK., et al. Studies on inflammation and wound healing: angiogenesis and collagen synthesis stimulated in vivo by resident and activated wound macrophages. Surgery, 1984; 96:48-54.
- Knighton DR., Hunt TK., Scheuenstuhl H., et al. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. Science, 1983; 221:1283-1285.
- Knighton DR., Silver IA., Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis: effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. Surgery, 1981; 90:262-270.
- Bioulac. Le plasma autologue et les pathologies cutanées. J Med Esth Chir Derm, 2012; 39 :1-3.
- Ksander GA., Chu GH., McMullin H., et al. TGFs-beta 1 and beta 2 enhance connective tissue formation in animal models of dermal wound healing by secondary intent. Ann NY Acad Sci, 1990;593:135-147.
- Uhl E., Barker JH., Bondar I., et al. Basic fibroblast growth factor accelerates wound healing in chronically ischaemic tissue. Br J Surg, 1993;80(8):977-980.
- Xia YP., Zhao Y., Marcus J., et al. Effects of keratinocyte growth factor on wound healing in a ischaemia-impaired rabbit ear model and on scar formation. J Pathol, 1999;188:431-438.
- Roubelakis MG., Trohatou O., Roubelakis A., et al. Platelet-rich plasma (PRP) promotes fetal mesenchymal stem/stromal cell migration and wound healing process. Stem Cell Rev, 2014;10:417-428.
- Villela DL., Santos VL. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. Growth Factors, 2010; 28:111-116.
- Yotsu RR., Hagiwara S., Okochi H., et al. Case series of patients with chronic foot ulcers treated with autologous platelet-rich plasma. J Dermatol, 2015;42(3):288-295.
- Crovetti G., et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apher Sci, 2004;30:145-151.

43. Yilmaz S., Aksoy E., Doganci S., et al. Autologous platelet-rich plasma in treatment of chronic venous leg ulcers: A prospective case series. *Vascular*, 2015; 23:580-585.
44. Salazar-Elvarex AE., Riera-del-Moral LF., Garcha-Arranz M., et al. Use of platelet-rich plasma in the healing of chronic ulcers of the lower extremity. *Actas Dermosifiliogr*, 2014;105:597-604.
45. Cobos Campos R., Parraza Diez N., Aizpuru Barandiaran F. Platelet-rich plasma in skin ulcer treatment. *Adv Skin Wound Care*, 2013; 26:248.
46. Salcido RS. Autologous platelet-rich plasma in chronic wounds. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013; 12:22-29.
47. Dionyssiou D., Demiri E., Foroglou P., et al. The effectiveness of intralesional injection of platelet-rich plasma in accelerating the healing of chronic ulcers: an experimental and clinical study. *Int Wound J*, 2013;10:397-406.
48. Mazzucco M., et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion*, 2004; 44:1013-1018
49. Kanemaru H., Kajihara I., Yamanaka K., et al. Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, 2015;25:660-661.
50. Motolese A., Vignati F., Antelmi A., et al. Effectiveness of platelet-rich plasma in healing necrobiosis lipoidica diabetorum ulcers. *Clin Exp Dermatol*, 2015; 40 (1):39-41.
51. Martinez-Zapata MJ., Marth-Carvajal S. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 10:CD006899.

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

АНАЛИЗ НА ПСИХОЕМОЦИОНАЛНИЯ СТАТУС НА ПАЦИЕНТИ С ЛОКАЛИЗИРАН НЕВРОДЕРМИТ

Филка Г. Георгиева, Стефка Р. Рачева

Учебно-научен сектор „Дерматовенерология“, Медицински университет, Варна
filka@abv.bg

ANALYSIS OF PSYCHO-EMOTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH LICHEN SIMPLEX CHRONICUS

Filka G. Georgieva, Stefka R. Racheva

Department of Dermatology and Venerology, Medical University, Varna
filka@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Локализираният невродермит е хронична дерматоза с ограничени, силно сърбящи лихенифицирани и инфилтрирани плаки. Заболяването попада в групата на психодерматозите и психоемоционалното състояние на пациентите има съществена роля за отключването или екзацербирването на дерматозата. Целта на нашето проучване е да се направи анализ на психоемоционалния статус на пациенти с локализиран невродермит и да се оцени влиянието му върху клиничните характеристики на заболяването. Проведеното проучването обхваща 190 пациенти с диагноза локализиран невродермит, преминали през амбулаторните дерматологични кабинети на МЦ „Света Анна“ във Варна. Анализирани са социално-демографските и клиничните показатели. Степента на сърбеж е оценена чрез вербална аналогова скала. За оценка на психоемоционалното състояние е използвана клиничната скала HAD-A. Получените резултати са обработени с валидни статистически методи. Психоемоционалният стрес е посочен като тригерен момент за отключване на заболяването при 27.36%. Резултатите от скалата HAD-A показваха, че при 77.29% от пациентите нивата на тревожност са в границите на нормата. 17.98% имат леко изразена тревожност с диапазон 8-10; 3.68% имат умерено изразена тревожност с диапазон 11-14 и 1.05% имат тежко изразена тревожност с диапазон 15-21. Разпределението на пациентите според интензитета на сърбежа корелира със степента на тревожност. Нетърпим сърбеж се отчете при пациенти с тежко изразена тревожност – 100%. Умерената тревожност е сигнификантна при пациенти със силен сърбеж –

42.85%, следвана от групата на пациентите с нетърпим сърбеж – 28.57%. Леката тревожност е сигнификантна при пациентите със силен сърбеж – 29.41%, следвана от пациентите с умерен сърбеж – 26.47%, пациентите с лек сърбеж – 20.58% и 17.64% за пациентите с нетърпим сърбеж ($p=0.003$).

Ключови думи: локализиран невродермит, психоемоционално състояние, тревожност

ABSTRACT

Lichen Simplex Chronicus (LSH) is a common skin disorder characterized by lichenification of skin as a result of excessive scratching. Pathogenesis of this dermatosis is the interaction between mind and skin and psychological factors precipitated in the appearance or exacerbations of LSH. The aim of this research is to study the psycho-emotional status of patients with LSC and its influence on clinical characteristics of disease. The study enrolls 190 out-patients diagnosed with LSC. Demographic data and disease-related characteristics were collected. Patients complete a questionnaire about trigger factors inducing their disease. The level of pruritus was measured with verbal rating scale (VRS). The psycho-emotional status was determined by the 14-item Hospital Anxiety and Depression scale (HAD-A). All results were statistically analyzed. Results from questionnaire about trigger factors show that psycho-emotional stress is a trigger for LSH in 27.36% which is the highest among all trigger factors pointed by patients. Results obtained from HAD-A scale show that in 77.29% of patients the rate of anxiety is normal between 0-7; 17.98% have mild anxiety-

range 8-10; 3.68% have moderate anxiety range 11-14 and just 1.05% have severe anxiety range 15-21. The distribution of patients according the degree of pruritus compared with a level of anxiety showed that the symptoms of severe anxiety are observed in patients with intolerable itch - 100%. Moderate anxiety is the most significant in patients with a strong itch - 42.85% followed by those with intolerable itch 28.57%. Slight anxiety is distributed, respectively 29.41% for patients with a strong itch, 26.47% for patients with moderate itch, 20.58% for patients with mild itch, and 17.64% for patients with intolerable itch ($p=0.003$).

Keywords: lichen simplex chronicus, psycho-emotional stress, anxiety

ВЪВЕДЕНИЕ

Локализираният невродермит (neurodermitis circumscripta, lichen simplex chronicus Vidal) е хронична дерматоза с ограничени, силно сърбящи лихенифицирани и инфилтрирани плаки. Основното оплакване при заболяването е различия по интензитет, продължителност и локализация сърбеж. Неоспорим е фактът, че локализираният невродермит има преди всичко психоневрогенен произход. Заболяването възниква и се обостря от различни стресови ситуации, по време или след отрицателни емоции.

Емоционалният стрес оказва влияние върху редица дерматози. Парадигмата диатеза-стрес е в основата на биопсихологически модел, фокусиран върху връзката предразположение към заболяването, диатеза, околна среда, стрес [1].

Локализираният невродермит е класически представител на психосоматичните заболявания. Постоянният сърбеж, който придружава клиничната картина на лихенификацията, оказва не само физически, но и психоемоционален стрес върху пациента, въвлечайки го в принципа на „обратната връзка“, която допълнително обостря състоянието [2].

Сложната връзка между кожата, външната и вътрешната среда проличава в начините, по които тя реагира на различните стимули - физиологични и психологични. Връзката между дерматологичните състояния и психологичните фактори се изучава отдавна [3, 4], като напоследък интересът в тази област нарасна силно [5, 6].

В миналото психодерматологичните феномени били класифицирани на основата на индивидуални, специфични връзки между кожния симптом и личностните особености на пациента [7]. По-късно е предложена по обобщена класификация, която обособява три категории при психодерматологичните заболявания [8, 9]. Според тази класификация невродермитът са отнася към третата група, а именно състояния, които зависят от генетични и/или фактори на околната среда, но при които протичането на заболяването е значително повлияно от стрес [2, 10, 11, 12].

За връзката между стреса и кожата се говори още от 1865 година, когато Hiller подчертава влиянието

на психичното възбуждане, нервната нестабилност и тревожността върху развитието на различните дерматози [13]. През 1982 г. Teshima и колектив [1] намират, че емоционалният стрес може в голяма степен да влияе върху имунната система и това се вижда при развитието на различните дерматози. Тези автори откриват, че напрежението у пациента води до усилване на кожната реакция и тези пациенти показват подобрене при релаксация и автосугестия [14]. Някой проучвания намират, че функциите на Т-клетките и фагоцитозната активност на макрофагите се потиска при стрес [5, 11, 14, 15, 16, 17].

Редица автори изтъкват психологичните причини като отключващ фактор за множество дерматологични състояния като уртикария, сърбеж, атопичен дерматит, ареоларна алопеция и други [2, 9].

Локализираният невродермит е класифициран в групата на „медицински състояния под въздействието на психологични фактори“ [18]. Приема се, че психогенните фактори имат важна роля за развитието или протрахирането на сърбящите лезии [19, 20]. Асоциацията между обострянето на кожните лезии и повишените нива на психопатологичните условия в отговор на стресогенни събития е широко дискутирано и документирано в литературата явление [21-28].

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Целта на настоящото проучване е да се направи анализ на влиянието на психоемоционалното състояние на пациентите с локализиран невродермит върху клиничните особености на заболяването.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В проучването бяха включени 190 (106 (55.78%) жени и 84 (44.21%) мъже) пациенти, преминали през амбулаторната практика на дерматовенерологичните кабинети на МЦ „Света Анна“ във Варна за периода от юли 2013 до юли 2015 година. Всички пациенти подписаха информирано съгласие преди включване в проучването.

Критерии за включване в изследването:

1. Сърбеж по кожата с давност от 6 и повече месеца преди включване в наблюдението.
2. Наличието на една или повече лихенифицирани плаки, лихеноидни папули, хиперпигментации, придружени или не от ексориации с различна локализация по трункуса и крайниците, дължащи се на непрекъснато разчесване.
3. Липсата на друга дерматоза, която би могла да доведе до сърбеж и последващо увреждане на кожата, в това число и лихенификация.

Критерии за изключване от проучването:

1. Пациенти с други сърбящи дерматози.
2. Пациенти с анамнестични данни за епизоди на екзема по лицето и екстензорните повърхности на крайниците в детска възраст или с други белези на атопична екзема.
3. Пациенти с анамнестични данни за фамилна

или индивидуална атопия – бронхиална астма в ранна възраст, чести риноконюнктивити, епизоди на уртикария, алергични дерматити.

4. Пациенти с психиатрични проблеми и/или диагнози, с изключение на депресия.
5. Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, хронична чернодробна недостатъчност или изявена анемия.
6. Имуносупресирани пациенти или такива, провеждащи химиотерапия.
7. Пациенти с HIV или имунен дефицит.
8. Пациенти с алкохолна зависимост.

1. За оценка на сърбежа се използва визуална аналогова скала (VAS). Тази скала е използвана за първи път през 1921 г. от Hayes и Patterson. VAS е графичен инструмент, представляващ 100 mm хоризонтална линия с отбелязано в левия край означение – без сърбеж, а в десния край – нетърпим сърбеж. Пациентите отбелязват с вертикална линия мястото върху хоризонталната черта, което отговаря най-точно на тяхното усещане. Разстоянието от левия край на хоризонталната черта до пресечната точка, отбелязана от пациента, се измерва с линия в милиметри. Полученият резултат отговаря на брой точки от 1 до 10. Така максималният брой точки е 10 (нетърпим сърбеж), а минималният – 0 (няма симптоматика). При оценяването бе прието следното тълкуване: с 0-2 точки – незначителен временен сърбеж; с 3-4 точки – лек сърбеж, траещ не повече от 15 минути; с 5-6 точки – умерен сърбеж, продължаващ до половин час, временно успокояващ се при разчесване, със 7-8 точки – силен сърбеж, водещ до неконтролируемо разчесване, а с 9-10 точки се оценяваше нетърпим, постоянен сърбеж.

2. За оценка на тежестта на заболяването се използва EASI (Eczema Area and Severity Index) [29]. Това е скала за определяне на тежестта на атопичната екзема. Сходството на симптомите от една страна и липсата на специфична за локализирания невродермит скала наложиха използването ѝ в това проучване. Интерпретацията на получените резултати е: 0 = без патология; 0.1-1.0 = почти без патология; 1.1-7.0 = леко; 7.1-21.0 = умерено; 21.1-50.0 = тежко; 50.1-72.0 = много тежко.

3. За оценка на психоемоционалното състояние се използва Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A). Оригиналният вариант е съставен от Zigmond и Snaith през 1983 г. [30]. Скалата се състои от 14 въпроса, подлежащи на интерпретация. Седем от тях са свързани с тревожност и седем – с нагласата към депресия. Въпросите са конструирани по начин, който избягва припокриването на тези състояния, когато са признак на соматично заболяване. Всеки отговор се оценява по скала от 0 до 3. Тоест резултатът би могъл да е от 0 до 21 за тревожност и от 0 до 21 за депресия. Интерпретирането на получените резултати е: нормално – 0-7; слабо – 8-10; умерено – 11-14 и тежко – 15-21.

4. Статистическа обработка. За нея са използвани

описателни и аналитични методики. Описателната функция обхваща табличното и графично представяне на използваната статистическа информация. Аналитичната функция е представена от:

- 1) анализ на емпирични разпределения;
- 2) проверки на статистически хипотези (χ^2 -тест; Mann-Whitney тест; Kruskal-Wallis тест);
- 3) непараметричен корелационен анализ;
- 4) логистичен регресионен анализ;
- 5) факторен анализ.

Всички проверки на статистически хипотези са извършени като се приема, че при p-value по-малко от 0.010 те са статистически значими.

Използвани са следните софтуерни продукти: Microsoft Office и SPSS 21.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването взеха участие 190 пациенти – 106 (55.78%) жени и 84 (44.21%) мъже с основното оплакване силен сърбеж в отделни локализирани области на тялото, който ги травмира и нарушава съня им. Средната възраст на пациентите бе 57.17 години (диапазон 22-98). Средната продължителност на заболяването – 18.64 месеца (диапазон 6-60 месеца). В болшинството от случаите диагнозата бе поставена клинично, като само при 14 пациенти (3.86%) бе потвърдена и хистологично. Клиничните характеристики на заболяването – тежест и давност – са отразени съответно в таблица 1 и таблица 2.

Таблица 1. ▼ Разпределение на пациентите по тежест на заболяването

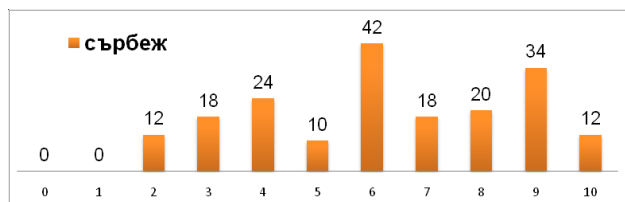
ТЕЖЕСТ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО ПО СКАЛАТА	ЧЕСТОТА	ОТНОСИТЕЛНИ ДЯЛОВЕ (В %)
зdravi	0	0
лека	11	5.81
лека към умерена	41	21.57
умерена	118	62.10
тежка	20	10.52
Всичко	190	100.0

Таблица 2. ▼ Разпределение по давност

ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО ПО ИНТЕРВАЛИ (В МЕСЕЦИ)	ЧЕСТОТА	ОТНОСИТЕЛНИ ДЯЛОВЕ (В %)
до 12	77	40.5
13-24	65	34.2
25 - 36	19	10.0
37+	22	11.6
Общо	183	96.3
Липсващи наблюдения	7	3.7
Всичко	190	100.0

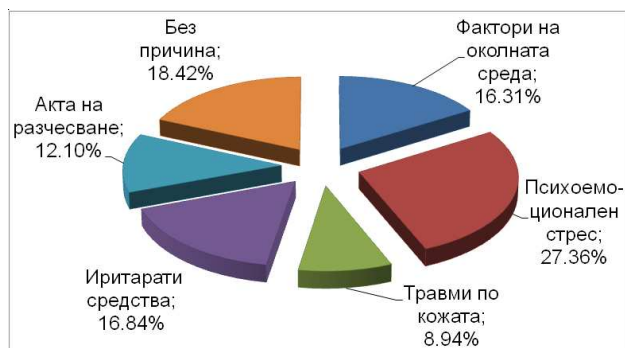
Основното оплакване на пациентите беше силен сърбеж в отделни локализирани области на тялото, който ги травмира и нарушава съня им. Общо 76 пациенти (40%) определиха сърбежа като лек (VAS медиана 1.90). При 70 пациенти (36.84%) той бе умерен (VAS медиана 5.12). Сърбежът при 44

пациенти (23.15%) бе окачествен като тежък (VAS медиана 8.57) ($p=0.001$). Сравняването на интензитета на сърбежа при разпределението на пациентите по пол и възраст (пациенти < 60 години и ≥ 60 години) не показва сигнификантни различия между мъжете и жените ($p=0.340$) и между по-възрастните (≥ 60 години) и по-младите (< 60 години) пациенти ($p=0.934$). Резултатите от обработката на данните от VAS по показателя сърбеж са показани на графика 1.



Графика 1 ▲

При анализа на данните за тригерен момент се установи, че при 27.36% има отчетлив начален момент, свързан с психоемоционален дискомфорт. При 8.94% тригерният момент е предшествашо целостта на кожата нарушение, а при 16.31% – фактори на околната среда. Разпределението на отключващите фактори за развитието на заболяването са отразени в графика 2.



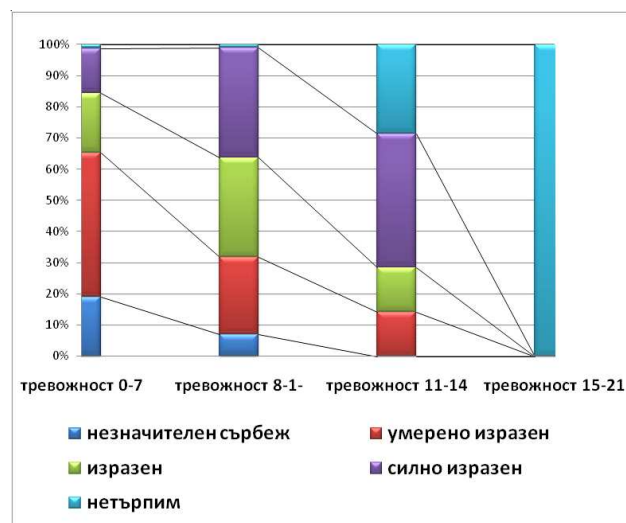
Графика 2 ▲

Обработката на въпросниците HADS-A даде следните резултати: 147 пациенти или 77.29% имаха нормални показатели по отношение на фактора тревожност, 34 или 17.98% бяха със слабо изявиени признаци на тревожност, 7 или 3.68% – с умерено изразена тревожност и само 2 или 1.05% бяха с тежко изразени признаци на тревожност (графика 3).

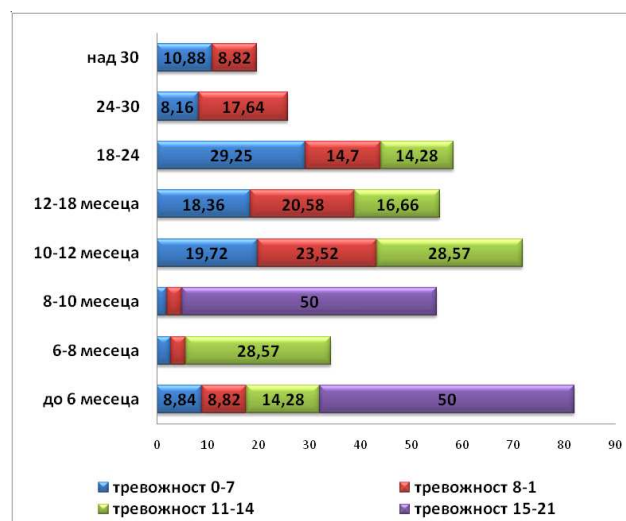


Графика 3. ▲ Разпределение на пациентите по показател тревожност

Разпределението на пациентите по признаците за степен на сърбеж, съпоставени със степента на тревожност показва, че симптомите на тежката тревожност са най-силно изразени при пациентите с нетърпим сърбеж по вербалната рейтингова скала – 2 (100%). Умерено изразената тревожност е най-значима при пациентите със силно изразен сърбеж – 3 (42.85%) и нетърпим сърбеж – 2 (28.57%). Слабо изразената тревожност се разпределя съответно: 10 (29.41%) за пациенти със силно изразен сърбеж, 9 (26.47%) за пациенти с изразен сърбеж, 7 (20.58%) за пациенти с умерен сърбеж, 6 (17.64%) за пациенти с нетърпим сърбеж и 2 (5.88%) за пациенти с незначителен сърбеж ($p=0.003$) (графика 4).



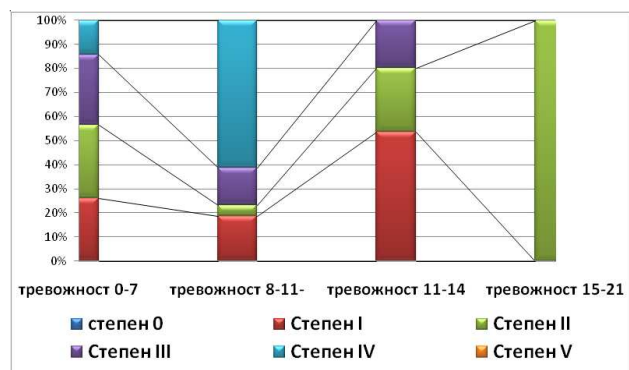
Графика 4. ▲ Съпоставяне на степента на сърбежа с признака тревожност



Графика 5. ▲ Разпределение на пациентите по показателите давност на заболяването и психоемоционално състояние – тревожност

Резултатите от съпоставянето на психоемоционалното състояние тревожност с давността на заболяването показваха, че нормалната тревожност е отчетена в приблизително еднакви стойности независимо от давността на заболяването. Границите са от 57.14% при давност от 6 до 8 месеца до 87.75% за пациенти с давност 18-24 месеца. Слабо изразена тревожност е отбелязана при пациенти с давност на заболяването 24-30 месеца – 33.34%, а най-малко – при давност 6-8 месеца – 4.28%. Умерено изразена тревожност е отбелязана в групата пациенти с давност 6-8 месеца – 28.57% и най-слабо – в групата 18-24 месеца – 2.04% ($p=0.004$) (графика 5).

Резултатите от сравняването на степента на тревожност с тежестта на заболяването показваха, че в групата на пациентите с нормални показатели по отношение на тревожността най-многобройни са тези с изяви признаци на циркумскриптен невродермит – 96 (65.30%), последвани от пациентите с умерено изразено заболяване – 35 (23.80%). При пациентите с първа и четвърта степен на заболяването разпределението по отношение на тревожността е еднакво – по 8 (5.44%) за двете групи. В групата на пациентите със слабо изразена тревожност разпределението е: най-много са пациентите с III степен – 18 (52.94%), последвани от пациенти с V степен – 12 (35.29%), и по равно за I и II степен – по 2 (5.88%). При пациентите с умерено изразена степен на тревожност най-много бяха с III степен – 4 (57.14%), а най-малко – с I степен – 1 (14.28%) (графика 6).



Графика 6. ▲ Разпределение на пациентите според тежестта на заболяването

ОБСЪЖДАНЕ

Както бе посочено, заболяването локализиран невродермит не застрашава живота на пациентите, но влияе силно върху психоемоционалния им комфорт [31, 32]. Субективните оплаквания са сърбеж, вариращ по интензитет, продължителност и време на възникването. Както отбелязва Sonja Grundmann (2011) няма стандартизирани методи за документиране на сърбежа [33]. В свое изследване S. Ständer и сътрудници (2006) подчертават, че усещането за сърбеж е строго субективно и

зависи от стреса, тревожността и кондицията [34]. Тъй като сърбежът е основен симптом при локализиран невродермит, една от задачите ни бе неговото обективизиране чрез използване на валидирана скала – VAS [33]. В достъпната литература не намерихме данни относно документирането и обективното измерване на степента на сърбежа при пациентите с циркумскриптен невродермит, което ни дава право да считаме, че засега това е първо изследване в тази насока.

Специфична характеристика на локализиран невродермит е наличието на тригерен или начален стартов момент [31, 32]. Koo JYM и колектив (2003) посочват психоемоционалния стрес и влиянието на физикалните фактори като отключващи и влошаващи заболяването [35]. Проучване върху лихен симплекс хроникус и използването на p-Phenylethylenediamine в боята за коса изтъква алергизацията и контактния дерматит като вероятни етиологични фактори за развитието на заболяването [36]. В нашето изследване 69.47% от пациентите посочиха наличието на екзогенен или ендогенен фактор, бележещ началото на заболяването или неговото драстично влошаване. Пациентите свързваха появата и влошаването на състоянието си със следните фактори: физикални фактори (ниски или високи температури, студен вятър, екстремно сухо време) – 16.31%, предшестващо целостта на кожата нарушение – 8.94%, измивни и почистващи препарати – 7.36% и 27.36% посочиха отчетлив начален момент, свързан с психоемоционалния стрес. Тези резултати корелират с изнесените от Khaitan (2011) данни за отключващите фактори при локализиран невродермит и преобладаването на фактора психоемоционален стрес [37].

Локализираният невродермит е дерматоза, класифицирана в групата на „медицински състояния под въздействието на психологични фактори“ [38, 39]. Oaklander (2012) подчертава, че подлежащият стимул за възникване на заболяването е сърбежът [40]. Greaves (2010) изтъква, че в много от случаите тези пруроитогенни стимули остават неустановени [41]. Simonetta и сътрудници (2015) публикуват резултати, потвърждаващи, че психогенните фактори имат важна роля за развитието или протрахирането на сърбящите лезии [42].

Връзката между локализиран невродермит и психиатричните симптоми, включително тревожност и депресия, се изследва отдавна (Becker (1949), Kerlang (1950), Arnold (1954) и други). Една от насоките в нашето проучване бе сравняването на водещия симптом сърбеж с психоемоционалното състояние на пациентите посредством скалата HADS-A.

В свое ретроспективно проучване Liao и сътрудници (2014) установяват, че пациентите с изразена тревожност са изложени на 1.41% по-висок риск от развитието на лихен симплекс хроникус в сравнение със здравата популация [43]. Colon и сътрудници (2011) в свое проучване върху 31 пациентки с невродермит в областта на вулвата установяват

епизоди на тревожност в 74% от случаите [44], докато в проучване, обхващащо 32 пациента Ruiz-Doblado и сътрудници (2003) посочва 66% психиатрична коморбидност, включително тревожност и депресивни епизоди [45]. Същевременно при изследване на 52 пациенти Gules и сътрудници (2007) не открива сигнификантна разлика по отношение на психологичния статус на пациентите в сравнение със здравите лица [46]. Данните от нашето изследване показваха, че 77.29% от пациентите са с нормални показатели по отношение на показателя тревожност, 17.98% са със слабо изявиени признаци на тревожност, 3.68% – с умерено изразена тревожност и само 1.05% – с тежко изразени признаци на тревожност. В този смисъл нашите резултати се доближават до тези на Liao и сътрудници и Gules и сътрудници. Следва да се отбележи, че нашето проучване обхваща пациенти и от двата пола, и с различна локализация на лихенификациите, докато Colon и сътрудници и Ruiz-Doblado и сътрудници провеждат изследванията си върху пациентки със специфична локализация на дерматозата, което обяснява по-високият процент на отклоненията, установените от тях.

Редица автори изтъкват значението на патологичния кръг сърбеж-лихенификация като основен патогенетичен механизъм за протрахиране и агравирание на заболяването [47-49]. Същевременно огромна роля в патогенезата на заболяването играе стресът [50, 51]. Сърбежът е допълнителен стресов момент в хода на заболяването [32]. Koblenzer CS (1988) подчертава, че психологичният стрес в коморбидност с психиатрично състояние може да намали или агравира усещането за сърбеж [52]. Поради тази причина допълнителен акцент в нашето проучване бе разпределението на пациентите по признаците степен на сърбеж и съпоставянето му със степените на тревожност. Получените данни показваха корелация между силата на сърбежа и степента на тревожност. Тоест при пациенти, при които сърбежът, оценен чрез вербалната рейтингова скала, бе по-интензивен, се установиха и по-високи стойности на тревожност при отчитане чрез скалата HAD-A. Симптомите на тежката тревожност са характерни за пациентите с нетърпим сърбеж по вербалната рейтингова скала – 100%. Умерено изразената тревожност е най-значима при пациентите със силно изразен сърбеж – 42.85% и нетърпим сърбеж – 28.57%. Слабо изразената тревожност се разпределя съответно: 29.41% за пациентите със силно изразен сърбеж, 26.47% – за пациентите с изразен сърбеж, 20.58% – за пациентите с умерен сърбеж, 17.64% – за пациентите с нетърпим сърбеж и 5.88% – за пациентите с незначителен сърбеж. Това потвърждава изнесените от Jin-Gang An (2003) и Ermetcan (2008) научни факти [53, 54] относно връзката между интензитета на основния симптом и психоемоционалното състояние на пациента.

При психически по-лабилните пациенти усещането за сърбеж е по-силно изразено [55]. Roussis P и сътрудници (2008) възприемат тезата, че сърбежът

агравира хода на заболяването и тригерира неговата продължителност [56]. Martin-Brufau и сътрудници (2010) изтъкват наличието на подлежаща психологическа компонента в патогенезата на заболяването [57]. Данните, получени от нашето изследване, показваха статистически значими зависимости в подкрепа на тези становища. По отношение на показателя давност на заболяването границите са от 57.14% (6 до 8 месеца) до 87.75% (18-24 месеца). Слабо изразена тревожност е отбелязана при пациентите с давност на заболяването 24-30 месеца – 33.34%, а най-малко – при давност 6-8 месеца – 4.28%. Умерено изразена тревожност е отбелязана в групата пациенти с давност 6-8 месеца – 28.57% и най-слабо – в групата 18-24 месеца – 2.04%. Анализирани резултатите от съпоставянето на степента на тревожност с давността на заболяването подкрепят тезата за психогенния произход на сърбежа в патогенезата на заболяването. По отношение на показателя тежест на заболяването не се откри корелация между нивата на тревожност и тежестта на заболяването. В групата на пациентите с нормално изразена тревожност разпределението по фактора тежест на заболяването показва почти равнопоставеност: степен I – 72.72%, степен II – 85.36%, степен III – 81.35% и степен IV – 40%. Пациентите с най-силно изразена тревожност бяха със сравнително леката II степен на заболяването, а пациентите със IV степен в по-големия процент от случаите попаднаха в групата на слабо изразената (60%) и нормалната тревожност (40%). Липсата на корелация между тези показатели подкрепя изнесените от Perez и съавтори (2009) данни, че при някои пациенти психогенният фактор е водещ при възникване на заболяването [28].

ИЗВОДИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО

Съществува корелация между интензитета на сърбеж и измерената тревожност при пациентите.

Резултатите показват, че при психически по-лабилните пациенти усещането за сърбеж и произтичащото от това протрахиране и екзацербирание на заболяването са по-силно изразени.

Резултатите от съпоставянето на психоемоционалното състояние тревожност и давността на заболяването показваха статистически значими зависимости, с което се подкрепя тезата за психогенен тип сърбеж в патогенезата на заболяването.

Липсата на корелация между показателите тежест на заболяването и нивото на тревожност свидетелства, че при някои пациенти психогенният фактор би могъл да е водещ за възникване на заболяването. Тези резултати изместват патологичния кръг сърбеж-разчесване в посока на сърбежа като водеща роля, както и психологичният му произход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Локализираният невродермит е дерматоза, класифицирана в групата на „медицински състояния под въздействието на психологични фактори”.

Подлежащият стимул за възникване на заболяването е сърбежът. Психоемоционалният статус на пациентите заема важна роля в развитието и протрахирането на заболяването.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Teshima H, Kubo C, Kihara H. Psychosomatic aspects of skin disease from the standpoint of immunology. *Psychotherapy Psychosomatics* 2012; 37; 165-175.
- Engles WD Dermatologic disorders. *Psychosomatics*. 1982; 23; 1209-1219.
- Al, Abadie, MSK, Kent GG, Gawkrödger DJ. Relationship between stress and the onset and exacerbation of neurodermatitis and other skin conditions. *BR J Dermatol* ; 2014; 130; 199-203.
- Papadopolus L, Bor R, Psychological Approches to Dermatology. BPS Books. Leicester, UK 1999.
- Obermeyer A Psychoses and Disorders of Skin. *Psychocutaneous Medicine Illinois*; Thomas Publishing 1985.
- Koblentzer CS. Cutaneous manifestation of psychiatric disease that commonly present to the dermatologist - diagnosis and treatment *Int J Psychiatry in Medicine* 2002; 22; 47-63.
- Koblentzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology *Arch Derm*, 2003; 119; 501-512.
- Cotteril JA, Psychiatry and skin *Br J Hospital Medicine* 1989; 42; 401-404.
- Liu PY Bondesson L, Johansson WLO. The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in neurodermatitis: a case control study. *Arch Derm* 2006; 288; 670-675.
- Papadopolus L, Bor R, Legg C, Hawe J.L.M. Impact of stressful life events on the onset of some dermatoses in adults: preliminary evidence for a psychological dimension in etiology. *CI Exp Derm* 1998; 23; 243-248.
- Dugray RK, Busselmeir T.J. Medical and psychological aspects of lichen simplex chronicus *Health and social work* 2012; 5; 140-147.
- Porter JR, Beuf A.H, Lerner A, Nordlund J Response to cosmetic disfigurement. *Cutis*, 2007; 39; 493-494.
- Greisner RD Emotionally triggered diseases in dermatological practice *Psychiatric Annals*; 2008; 8; 49-56.
- Invernizzi G, Gala G, Bovio L, et. al. Onset of neurodermatitis; the role of live events. *Med. Science Res.* 2008; 16; 143-144.
- Root S, Kent G, Al, Abadie. M. The relationship between disease severity, disability and psychological distress in patients with neurodermatitis. *Dermatology* 2014; 189; 234-237.
- Papadopolus L, Walker C.J. *Understanding Skin Problems*. John Wiley and Sons. Ltd. Chichester 2003.
- Bernstern, J.E. Neuropeptides and the skin. In: L.E.Goldsmith *Biochemistry and Physiology of the skin*, New York: Oxford University Press 1983; 1217-1233.
- Panconesi, E., & Hautmann, C. Pathophysiology of stress in dermatology. *Dermatologic Clinics*, 2006; 14; 319-341.
- Sams WM, Lynch PJ. *Principles and practice of dermatology*, 2nd ed. New York: Chirchill Livingstone; 1996: 431-433.
- Hsieh J, Hagermark O, Stahle-Backdahl M, Erikson K, Etikson L, Stone- Elander S. Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol* 2004; 72:3004-3008.
- Bernstein EM, Putnam FW. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *J.Nerv. and Mental Diseases* 2012; 174; 727-735.
- Verhoeven EWM, De Klerk S, Kraaimaat FW, Van De Kerkhof P, De Jong E, Evers AWM. Biopsychosocial Mechanism of Chronic Itch in Patients with Skin Diseases: a Review. *Acta Dermato-Venereologica* 2008; 88; 211-218.
- Kilic A, Gulec MY, Gul U, GulecH. Temperament and character profile of patients with lichen simplex chronicus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22; 537-542.
- Ionov ID, Self sustaining pathological process in skin psoriasis *Medycal Hypotheses* 2008; doi: 10.1016/1-3.
- Barone S, Bacon SL, Campbell TS, Labrecque M, Ditto B, Lavoie KL. The association between anxiety sensitivity and atopy in adults. *J Behav Med* 2008;31:331-339.
- Judith A, Bahmer JK, Freidrich A, Bahmer How Do Personality Systems Interact in Patients with Neurodermatitis, Atopic Dermatitis and Urticaria? *Acta Derm Venereol* 2007; 87; 317-324.
- Mansur A, Kilic Z, Atalay F. Psychological Evaluation of Patients with Cutaneous Lichen Planus *Dermatol Psychosom* 2014; 5; 132-136.
- Perez E, Manuel J, Curto Iglesias JR, et al. Perfil psicologico y validad de vida pacientes con enfermedades dermatologicas. *Psicothema* 2009; 12; 30-34.
- Serup J, et al., eds. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. 2nd ed. CRC press, 2006.
- Bjelland, I; et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosomatic Research* 2012;52: 69-77.
- Lotti T, Buggiani G, Prignano F. Prurigo nodularis and lichen simplex chronicus. *Dermatol Ther* 2008; 21:42-46.
- Andrew's Diseases of the Skin (James, Berger, Elston, 10th ed., Saunders Elsevier, 2006).
- Grundmann Sonja, Ständer Sonja, Chronic Pruritus: Clinics and Treatment *Ann Dermatol*. 2011;23:1-11.
- Ständer S, Streit M, Darsow U, et al. Diagnostic and therapeutic procedures in chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:350-370.
- Koo JYM, Lee CS. General approach to evaluating psychodermatological disorders. *Psychocutaneous Medicine*. New York, NY: Marcel Dekker, 2003 Inc. 1-29.
- Weyers W, Weyers I, Bonczkowitz M. et al. Lichen amyloidosis: a consequence of scratching. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 37:923-8.
- Khaitan BK, Sood A, Singh MK. Lichen simplex chronicus with a cutaneous horn. *Acta Derm Venereol*. 201; 79:243.
- Thaipisuttikul Y. Pruritic skin diseases in the elderly. *J Dermatol*. 1998; 25:153-157.
- Koblentzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology *Arch Derm*, 2003; 119; 501-512.
- Oaklander AL. Common neuropathic itch syndromes. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92:118-125.
- Greaves MW. Pathogenesis and treatment of pruritus. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010; 10:236-242.
- Simonetta C, Burns EK, Guo MA. Vulvar Dermatoses: A Review and Update. *Mo Med*. 2015; 112:301-307.
- Picardi,A., Amerio,P., Baliva,G., at al Recognisson of depressive and anxiety disorders in dermatological outpatients. *Acta DermVenerol*, 2004, 84:213-217.
- Colon, E.A., Popkin, M.K., Callies, A.L., Dessert, N.J & Horinsky, M.K. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with neurodermatitis. *Comprehensive Psychiatry* 2011; 32:245-251.
- Ruiz-Doblado,S Carrizosa,A., & Garcia-Hernandez, M.J Lichen simplex chronicus: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int. J. Derm* 2003; 42:434-437.
- Gulec, A.T., Tanriverdi, N., Duru, C. et al. The role of psychological factors in lichen simplex chronicus and the impact of the disease on quality of life. *Int. J. Derm*, 2007; 43:352-356.
- Buske- Kirschbaum, A., Geiber, A., Hellhammer, D Psychobiological aspects of neurodermitis: an overview. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2011; 20; 6-16.
- Geiler, U., Neimeler, V, Kupefer, J., Brosig, B Psychophysiological aspects of lichen simplex chronicus In J. Koo., Lee C.S *Psychocutaneous Medicine*, New York:Dekker 2013: 108-114.
- Arnold L.M Psychocutaneous disorders. In Sadock B.J, Sadock V.A, editors Kaplan and Sadocks comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 1818-1827.
- Dhabar, F.S., Miller, A.H., McEwen, B.S. Stress induced changes in blood leucocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. *J. Immunol* 2006; 157: 1038-1044.
- Maes, M., Lin, A., Delmeire, L., Bosmans, E. The effects of psychological stress on humans: increased productivity of pro-inflammatory cytokines and Th1 like response in stress induced anxiety. *Cytokine* 2008; 10:313-318.
- Koblentzer CS. Stress and the skin: significance of emotional factors in dermatology. *Stress Medicine*. 1988;4:21-26.
- Jin Gang An, Yan-Ting Liu, Sheng-Xiang Xiao et al. Quality of Life of Patients with Neurodermatitis. *Int J Med Sci* 2013; 10; 593-598.
- Ermetcan Y, Thaipisuttikul Y. Pruritic skin diseases in the elderly. *J Dermatol*. 2008; 25:153-157.
- Finlay, AY., Khan GK., Luscombe, DK., et al. Validation of sickness impact profile and lichen simplex chronicus. *Br J Derm* 2011; 123:751-756.
- Roussis P., Wells A. Psychological factors predicting stress symptoms: melancognition, thought control and varieties of worry. *Anxiety, Stress & Coping* 2008; 21; 213-225.
- Martin-Brufau Corbalan-Berna Ramirez-Andreo et al. Personality differences between patients with lichen simplex chronicus and normal population: A study of pruritus *Eur J Dermatol* 2010; 20; 359-363.

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

RED SCROTUM SYNDROME – ДОБРО ПОВЛИЯВАНЕ
ОТ ТЕРАПИЯ С НИСКИ ДОЗИ ГАБАПЕНТИН

Йоана В. Пожарашка, Валентина К. Брощилова, Елена П. Петрова,
Гриша С. Матеев, Жана С. Казанджиева, Любка Г. Митева, Снежина Г. Василева

Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет, София
snejina.vassileva@gmail.com

RED SCROTUM SYNDROME – A GOOD RESPONSE
TO LOW DOSE GABAPENTIN TREATMENT

Joana V. Pozharashka, Valentina K. Broshtilova, Elena P. Petrova,
Grisha S. Mateev, Jana S. Kazandjieva, Lyubka G. Miteva, Snezhina G. Vassileva

Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Sofia
snejina.vassileva@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Представяме пациент на 73 години, който развива дифузен еритем, ангажиращ кожата на скротума и основата на corpus penis непосредствено след операция по повод киста на левия епидидим. Кожните изменения са придружени от субективно усещане за парене, което причинява раздразнителност у пациента и смущава ежедневно му дейност. Заболяването е диагностицирано като “Red Scrotum Syndrome” въз основа на анамнестичните и клинични данни, както и след изключване на инфекциозната и алергична генеза.

“Red Scrotum Syndrome” е хронично, трудно поддаващо се на лечение състояние, характеризиращо се с персистиращ еритем на скротума, съчетан с чувството за парене, хипералгезия, болка и по-рядко – сърбеж. Етиологията на заболяването е неизвестна, но съществуват редица хипотези за появата му: реактивна вазодилатация от продължително приложение на локални кортикостероиди, генитална форма на еритромелалгия, неврогенна увреда. При нашия пациент първоначално се проведе лечение с Doxusycline 2 x 100 mg за 2 седмици, което не доведе до овладяване на симптоматиката. Впоследствие се започна терапия с Gabapentin 300 mg/дневно, като ремисия бе достигната в рамките на един месец. Дългосрочното проследяване на пациента разкри рецидив на

заболяването 4 месеца след спирането на приема на Gabapentin, което наложи повторното му приложение.

Ключови думи: red scrotum syndrome, сензорна неврогенна увреда, неврогенно възпаление, doxycycline, gabapentin

ABSTRACT

We present the case of a 73-year-old patient who developed diffuse erythema involving the skin of the scrotum and the proximal part of the penile shaft. His complaints occurred shortly after a surgery of the left testicle for an epididymal cyst. The patient also reported a burning sensation in the affected area which led to increased irritability and disturbed his everyday life. The disease was diagnosed as Red Scrotum Syndrome based on the medical history and the clinical picture on admission and after excluding both infectious and allergic contact etiology.

The Red Scrotum Syndrome is a chronic, difficult to treat condition characterized by a persistent erythema of the scrotum accompanied by a burning sensation, hyperalgesia, pain and less often – itch. The exact cause of the disease remains unknown but various hypotheses about its etiology have been suggested, such as: reactive vasodilation from continuous appli-

cation of topical corticosteroids, localized form of erythromelalgia, sensory innervation damage or neurogenic inflammation.

In our case we started a treatment with Doxycycline 2x100mg/daily for two weeks which was ineffective. Afterwards we initiated a therapy with Gabapentin 300mg/daily for a month which led to a prompt remission of the disorder. The long term follow up revealed reoccurrence of the symptoms 4 months after the end of Gabapentin treatment and this imposed the necessity of readministration of the drug.

Keywords: red scrotum syndrome, sensory innervation damage, neurogenic inflammation, doxycycline, gabapentin

ВЪВЕДЕНИЕ

“Red Scrotum Syndrome” (RSS) е хронично и трудно лечимо състояние, което се характеризира с персистиращ еритем на кожата на скротума, съчетан с усещане за парене, хипералгезия, болка и по-рядко - сърбеж. Еритемът обикновено е рязко демаркиран и може да обхваща не само скротума, но и кожата в основата на corpus penis. Най-често засегнатите са мъже на възраст над 50 години. Синдромът е описан за първи път от Fisher през 1997 година [1]. Въпреки ограничения брой случаи на RSS, описани до момента в научната литература, се счита, че заболяването не е толкова рядко срещано, а бива по-скоро неправилно диагностицирано или пациентите не търсят медицинска помощ за него.

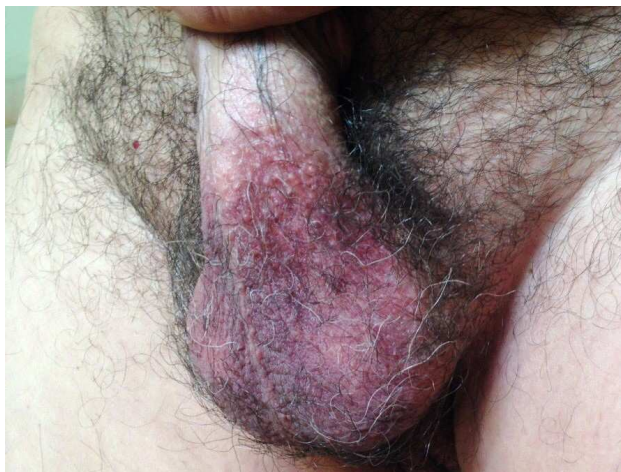
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 73-годишен мъж с дифузен еритем по кожата на скротума и основата на corpus penis с давност 4 месеца, възникнал непосредствено след операция по повод киста на левия епидидим *a modo Winkelmanni*. Пациентът описва оплакванията си като неприятно чувство за парене и по думите му то е с различен интензитет, но никога не изчезва напълно. Пациентът твърди, че предчувства кога състоянието му ще се влоши, тъй като усеща “прилив на топлина” в гениталната област. Този дискомфорт го прави раздразнителен и напрегнат, поради което многократно търси медицинска помощ. За период от 4 месеца провежда терапия с различни системни (fluconazole, terbinafine, levofloxacin, tinidazole) и локални средства (кортикостероиди, антибиотици, антимикотици и емолиенти), която остава безрезултатна. Пациентът страда от придружаваща артериална хипертония, по повод на която приема perindopril, amlodipine и indapamide, както и от захарен диабет тип II, контролиран с metformin.

Клиничният преглед установи дифузен еритем с ливиден оттенък, ясно отграничен от околната кожа, локализиран в областта на скротума и основата на пениса, по-силно изразен вляво (фиг. 1 и 2). Отсъстваха инфилтрация, лихенификация и десквамация.



Фигура 1. ▲ Клинична находка при постъпването – дифузен еритем с ливиден оттенък, ясно отграничен от околната кожа, локализиран в областта на скротума и основата на пениса



Фигура 2. ▲ Клинична находка при постъпването – кожните изменения са по-силно изразени вляво

Рутинните параклинични изследвания на кръв и урина бяха в референтните граници. Микробиологичното изследване разкри наличието на нормална бактериална флора, а директната микроскопия с КОН бе отрицателна. Хистологично изследване не бе проведено поради категоричен отказ от страна на пациента. С цел изключване на алергичен контактен дерматит, индуциран от множеството приложени локални медикаменти, се проведе епикутанно тестване със Стандартната европейска серия алергени, което беше отчетено като отрицателно на 48-ия и 72-ия час.

Въз основа на клиничните оплаквания, резултатите от лабораторните изследвания и patch-теста, за най-вероятна бе възприета диагнозата “Red Scrotum Syndrome”. Лечението бе проведено по алгоритъм, предложен като ефективен от Wollina [2]. Първоначално беше започната терапия с doxycycline 2 x 100 mg/дн. p.o, която беше спряна след две седмици поради липса на ефект. Впоследствие

се назначи лечение с gabapentin 300 mg/дн. р.о. и поради доброто повлияване на субективните оплаквания и бързото възстановяване на нормалния кожен статус увеличаване на дневната доза не се наложи. Пълна ремисия беше постигната в рамките на един месец (фиг. 3).



Фигура 3. ▲ Значително отдръпване на еритема след едномесечна терапия с gabapentin 300 mg/дн. р.о.

Дългосрочното проследяване на пациента разкри рецидив на заболяването 4 месеца след спирането на приема на gabapentin, което наложи провеждането на нов терапевтичен курс.

ДИСКУСИЯ

“Red Scrotum Syndrome” е заболяване с все още неизяснена етиология, макар да са предложени различни хипотези.

Според Raparort [3, 4] и Narang et al. [5] RSS се дължи на реактивна хиперемия, възникнала на фона на хронична употреба на локални кортикостероиди или т. нар. “синдром на отнемането” при тяхното спиране. Механизмът, по който Raparort обяснява кортикостероидното “пристрастяване” е свръхпродукция на азотен оксид от съдовия ендотел, който от своя страна води до вазодилатация. Като резултат от продължителното локално приложение на кортикостероиди понякога при пациентите с RSS се развиват странични кожни реакции като атрофия и телеангиектазии. Въпреки това обобщаването и отдаването на заболяването единствено на кортикостероидно “пристрастяване” не е възможно и противоречи на анамнестичните данни на част от пациентите, които твърдят, че стероидната употреба при тях е започнала след появата на зачервяването. Narang и сътр. [5] разширяват тази представа като предполагат, че RSS е или манифестация на кортикостероидна злоупотреба, или е подобна на rosacea дерматоза, която се влошава от приложението на локални кортикостероиди.

Друга възможна хипотеза е описана от Prevost и English [6], според които RSS е фенотипна изява на локализирана първична еритромелалгия. Еритромелалгията се характеризира с еритем и болезненост на кожата и се разделя на първична и вторична. Първичната се дължи на генетични мутации в хромозома 2q31-32, предизвикващи дефект в натриевите канали и като следствие – вазомоторна дисрегулация. Обикновено налице е ранна поява на заболяването, симетрично засягане на крайниците (рядко са обхванати ушните миди, лицето, скротума), а оплакванията се облекчават при студ. Вторичната еритромелалгия е индуцирана от медикаменти (напр. кортикостероиди) или възниква вследствие на хематологични, съединителнотъканни заболявания и невропатии [7, 8]. Тази хипотеза се подкрепя също и от факта, че RSS се повлиява добре от приема на орален gabapentin, който често се използва за лечението на първична еритромелалгия.

Основното субективно усещане при RSS се описва като парене или хипералгезия – характеристики, присъщи повече на невропатичната, отколкото на ноцицептивната болка. Освен на еритромелалгия симптоматично RSS наподобява и на “локализираните болкови синдроми”. Тези синдроми имат тенденцията да засягат ороцервикалната и урогениталната области (glossodynia, carotidynia, vulvodynia, orchidynia, prostatodynia, coccygodynia and proctodynia) и също се проявяват с парене и протопатичен дискомфорт, характерни повече за невропатичната болка. В частност RSS сякаш имитира peno/scrotodynia. За разлика от RSS, обаче скротодинията няма морфологичен субстрат (еритем) и се повлиява благоприятно от SSRI (селективни серотонинови риъптейк инхибитори) [9, 10].

Третата хипотеза, според която RSS най-вероятно е резултат от неврогенно възпаление или сензорна неврогенна увреда, е предложена от Wollina [2] и доразвита от Miller [9]. Тази хипотеза е и най-приложима при нашия пациент с оглед възникване на оплакванията непосредствено след операция на тестиса, която би могла да доведе до механична увреда на сензорната инервация в областта на скротума. В подкрепа на това е бързото повлияване от gabapentin – антиконвулсант, използван също за лечението на невропатична болка.

Диагнозата RSS се поставя въз основа на анамнестичните данни и клиничната находка. Според описаните в литературата случаи, при които е направено хистопатологично изследване [2, 7, 9], микроскопската картина е неспецифична и недиагностична и се представя от умерено дилатирани съдове в папиларната дерма без възпалителен инфилтрат. В този контекст липсата на такова изследване в нашия случай не поставя под съмнение диагнозата RSS.

Лечението на RSS се оказва терапевтично предизвикателство. Малко локални средства са описани като частично ефективни. Пример за това

са калциневриновите инхибитори, които обичайно повлияват само кожната изява на заболяването, а субективните усещания остават непроменени [2]. Сред системните медикаменти успешно повлияване на RSS е описано с doxusycline, gabapentin, както и с комбинацията doxusycline с pregabalin или с amitriptyline [9]. Между тях doxusycline и gabapentin са най-често съобщаваните [5, 11].

Doxusyclin е тетрациклинов антибиотик, който притежава също противовъзпалителен, антиангиогенен, противоколагеназен и противо-матриксметалопротеиназен ефект. Освен това някои проучвания показват, че doxusycline инхибира експресията и ускорява деградацията на ензима азотен оксид синтетаза, а тези процеси вероятно участват в патогенезата на RSS [11, 12, 13, 14, 15]. При описания пациент терапията с doxusyclin се оказва неефективна и вероятното обяснение е, че не се касае за съдов процес в патогенезата на страданието.

Gabapentin е структурен аналог на γ -аминомаслената киселина (ГАМК), но механизмът му на действие не е чрез свързване с ГАМК-рецепторите. Той модулира потенциал-зависимите калциеви канали, разположени върху първичните аферентни неврони. По този начин потиска освобождаването на екситаторните аминокиселини от първичния аферентен неврон. Освен това е налице и известен модулиращ ефект върху развитието на централната сенсibilизация. В резултат на тези свойства клиничният ефект на gabapentin се изразява в повлияване на невропатичната болка. Добрият резултат на антиконвулсантите при RSS е в подкрепа на теорията, че в някои случаи това е невропатично заболяване. Дневната и курсова терапевтична доза на gabapentin е в широки граници и зависи от степента на неврогенното засягане и поносимостта на пациента. В първия случай на RSS, описан до момента в българската литература, Петрова и колектив [7] съобщават за овладяване на симптомите при достигане на 1200 mg дневна доза в продължение на един месец с последващо намаляване. С настоящото съобще-

ние ние споделяме опита си с използването само на 300 mg габапентин дневно, което бе достатъчно ефективно.

Доколкото ни е известно това е вторият, описан в българската литература случай на "Red Scrotum Syndrome" и един от малкото в литературата като цяло, изтъкващ сензорната неврогенна увреда като възможен етиопатогенетичен фактор за възникването на RSS [9].

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Fisher BK. The red scrotum syndrome. *Cutis* 1997; 60:139-141.
2. Wollina U. Red scrotum syndrome. *J Dermatol Case Rep* 2011; 5:38-41.
3. Rapaport MJ, Lebwohl M. Corticosteroid addiction and withdrawal in the atopic: the red burning skin syndrome. *Clin Dermatol* 2003; 21:201-214.
4. Rapaport M. Rebound vasodilation from long-term topical corticosteroid use. *Arch Dermatol* 2007; 143:268-269.
5. Narang T1, Kumaran MS, Dogra S, et al. Red scrotum syndrome: idiopathic neurovascular phenomenon or steroid addiction? *Sex Health* 2013; 10:452-455.
6. Prevost N, English JC 3rd. Case reports: red scrotal syndrome: a localized phenotypical expression of erythromelalgia. *J Drugs Dermatol* 2007; 6:935-936.
7. Петрова Е, Караджова М, Шеф А, и сътр. Red Scrotum Syndrome. *Дерматол. и венерол.*, 2012, 2, 60-63.
8. Караджова М, Шотеков П, Невропатична болка и Gabapentin. *Българска неврология*, 2002; 2: 116-123.
9. Miller J. Pregabalin in the treatment of red scrotum syndrome: a report of two cases. *Dermatol Ther* 2016; 29: 244-248.
10. Markos A. The male genital burning syndrome (dysaesthetic peno/scrotodynia). *Int J STD AIDS* 2002; 13: 271272.
11. Abbas O, Kibbi AG, Chedraoui A, et al. Red scrotum syndrome: successful treatment with oral doxycycline. *J Dermatol Treat* 2008; 19: 371372.
12. Amin AR, Attur MG, Takker GD, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: effects of nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1401414019.
13. Byun JW, Hong WK, Han SH, et al. Red scrotum syndrome: successful treatment with oral doxycycline. *Int J Dermatol* 2012; 51:362-363.
14. Rapaport MJ, Rapaport VH. Serum nitric oxide levels in "red" patients: Separating corticosteroid-addicted patients from those with chronic eczema. *Arch Dermatol* 2004; 140: 10131014.
15. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:258265.

БУЛОЗЕН ПЕМФИГОИД ПРИ МАЙКА И ДЪЩЕРЯ

Елена П. Петрова*, Мирослава Г. Михайлова*, Валерия Г. Матеева**,
Косара В. Дреновска*, Снежина Г. Василева*, Любка Г. Митева*, Гриша С. Матеев*

*Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет, София
Grisha_mateev@yahoo.com

**Клиника по дерматология и венерология, Военномедицинска академия, София

BULLOUS PEMPHIGOID IN MOTHER AND DAUGHTER

Elena P. Petrova*, Miroslava G. Mihaylova*, Valeria G. Mateeva**,
Kossara V. Drenovska*, Snezhina G. Vassileva*, Ljubka G. Miteva*, Grisha S. Mateev*

*Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Sofia
Grisha_mateev@yahoo.com

**Department of Dermatology and Venereology, Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Булозният пемфигоид (bullous pemphigoid, BP) е една от най-често срещаните субепидермални автоимунни булозни дерматози (АИБД). Заболяването се медира от автоантитела, насочени срещу два структурни компонента на хемидезмозомите, антигени I и II на булозния пемфигоид, съответно с молекулна маса 230 (BP230) и 180 (BP180) килодалтона (kDa).

Подобно на останалите АИБД, BP се развива у генетично предразположени индивиди при наличието на провокиращи фактори от околната среда, но рядко се наблюдава фамилност.

Представяме случай на BP при майка и дъщеря.

Ключови думи: булозен пемфигоид, майка, дъщеря

ABSTRACT

Bullous pemphigoid (BP) is one of the most common subepidermal autoimmune blistering disorders (AIBD). The disease is mediated by circulating autoantibodies that are directed against two main structural proteins of the hemidesmosomes – antigens I and II of BP with molecular weights respectively of 230 (BP230) and 180 (BP 180) kilodaltons (kDa).

Similarly to the other AIBDs, BP develops in genetically predisposed individuals under the influence of

variety of environmental factors, but family cases are only rarely reported.

We report a case of familial BP in a mother and daughter.

Keywords: bullous pemphigoid, mother, daughter

ВЪВЕДЕНИЕ

Булозният пемфигоид (bullous pemphigoid, BP) е придобита субепидермална автоимунна булозна дерматоза (АИБД), засягаща предимно лица в напреднала възраст (над 65-70 години). Заболяването се медира от автоантитела от клас IgG (IgG4), насочени срещу нормалните структурни компоненти на хемидезмозомите, а именно антигени 1 и 2 на булозния пемфигоид с молекулно тегло съответно 230 kDa (BPAG1 или BP230) и 180 kDa (BPAG2 или BP180) [1]. Отлагането на автоантителата в кожата води до увреждане на базалната мембрана, загуба на връзката между епидермиса и дермата и възникване на субепидермална була [2, 3]. Този процес се опосредства от автореактивни Т-клетки (Th1 и Th2), насочени към двата антигена, които активират комплемента и стимулират В-клетките за продукция на автоантитела, наред с участието на различни медиатори на възпалението [4]. Обсъжда се и наличието на автоантитела от клас

IgE, които активират комплемент-независим път на директна увреда на антигените на BP [5, 6].

BP се характеризира клинично със сърбящ, полиморфен обрив, представен от големи, напрегнати були върху еритемна или нормална кожа, уртикоподобни или екзема-подобни плаки. Обикновено е налице интензивен сърбеж, който може да предшества с месеци появата на булозните лезии. Предилекционни области са флексорните повърхности на крайниците, страничните участъци на трункуса, корема и бедрата. Видимите лигавици се засягат рядко. BP преобладава при мъжкия пол. Рискът от развитие на заболяването нараства многократно с напредване на възрастта [7].

Приема се, че BP се развива у генетично предразположени индивиди, често при наличието на провокиращи фактори от околната среда. Различни проучвания в разнородни популации потвърждават ролята на асоциацията на BP с конкретни алели, основно на Human Leukocyte Antigen (HLA) клас II, в т.ч. HLA DR4, DR5, и DQw3 [8, 9]. Така например, в кавказката раса е открита значима асоциация на алела DQB1*0301 с всички заболявания от групата на пемфигоида, включително и с BP [10]. В допълнение, някои HLA-алели се установяват с по-голяма честота както при пациентите с BP, така и у техни родственици, сравнено с общата популация, което вероятно би могло да обясни донякъде наличието на изолирани фамилни случаи [11].

Успоредно с благоприятстващия генетичен терен, редица фактори на околната среда биха могли да играят роля на провокиращи или индициращи стимули за развитието на BP. Сред тях са UV и Rc облъчване, фото-динамична терапия, механична и термична травма, [12] приложение на химични агенти (пестициди, фунгициди), както и локални (novoscabin) [13] или системни лекарствени средства (furosemide, D-penicillamine, антибиотици, аналгетици) [14].

Не на последно място, вероятна роля за възникването на BP имат асоциираните заболявания, в т.ч. неопластични (най-често карцином на гърдата, жлъчен мехур, дебело черво), автоимунни (тиреоидит на Hashimoto, дерматомиозит, лупус еритематозус, автоимунна тромбоцитопения), невродегенеративни и инфламаторни (псориазис) състояния. Поради обсъжданите сходни патогенетични механизми, в този смисъл АИБД могат да се разглеждат като системни заболявания [15, 16, 17].

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

СЛУЧАЙ I

Касае се за жена на 53 години, която е хоспитализирана в Клиниката по кожни и венерически болести (ККВБ) към УМБАЛ „Александровска“ през месец януари 2014 г. по повод генерализиран пруритус с давност два месеца, последван от появата на булозно-ерозивни изменения по кожата на трункуса, горните и долните крайници (фиг. 1, 2). При

пациентката са налице редица придружаващи заболявания, в т.ч. кистозна мастопатия (2013 г.), фиброаденом на дясната гърда (наличен към момента на хоспитализацията), два предходни фиброаденома на същата гърда (отстранени оперативно през 2003 г.), кисти на яйчниците (отстранени оперативно през 2009 г.). Фамилната анамнеза е положителна: майка, починала към момента на хоспитализацията на дъщерята, е с подобни кожни промени.



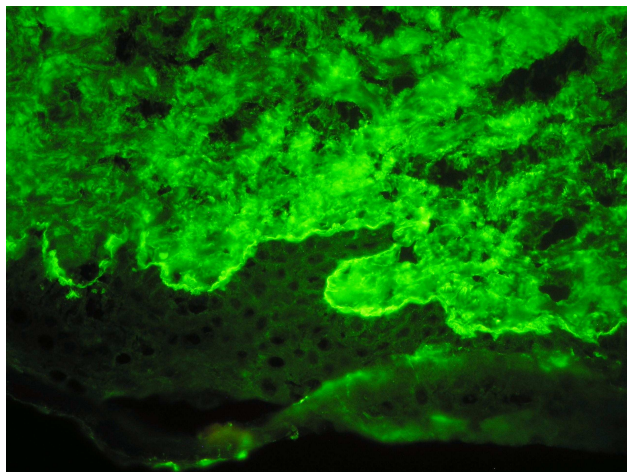
Фигура 1. ▲ Единични окръглени ерозии, покрити с хеморагични корусти по кожата на трункуса



Фигура 2. ▲ Напрегната солитарна булозна лезия с умбиликална локализация

Хистологичното изследване на материал от периферията на булата показва наличието на субепидермален мехур с еозинофили в съдържимото.

Директната имунофлуоресценция (ДИФ) от перилезионален участък демонстрира линейно отлагане на IgG(++) и C3(++) по хода на базалната мембрана (фиг. 3).



Фигура 3. ▲ ДИФ върху перилезионален кожен участък: линейно отлагане на IgG(++) по хода на базалната мембрана

Индиректната имунофлуоресценция (ИИФ) върху субстрат от маймунски хранопровод е положителна за антибазалномембранни антитела, които върху субстрат от сепарирана в 0.1 M NaCl кожа (salt split skin, SSS) реагират с епидермалната страна на създадената була. Допълнителното изясняване на спектъра на антителата при пациентката посредством BIOCHIP (Euroimmun) върху различни видове субстрати, демонстрира наличието на антитела срещу BP180. Проведената ELISA BP180 и BP230 (Euroimmun) потвърждава наличието на анти-BP180 антитела.

Въз основа на клиничните данни и находката от проведените изследвания се потвърждава диагнозата BP.

Проведената терапия с локални и системни кортикостероиди е със задоволителен ефект, но една година след преустановяване на лечението настъпва рецидив на заболяването.

СЛУЧАЙ II

Касае се за жена, майка на първата пациентка, на 79-годишна възраст, която е хоспитализирана в ККВБ към УМБАЛ „Александровска“ през 2006 г. по повод появата на напрегнати були върху еритемо-едемна основа, първоначално в областта на лявата гърда, а впоследствие и по кожата на трункуса и крайниците. Кожните промени възникват около месец след проведената рентгенова терапия по

повод рецидив през 2005 г. на карцином на лявата млечна жлеза, диагностициран през 1999 г. и отстранен чрез консервативно хирургично лечение.

Хистологичното изследване на биопсичен материал от лезия демонстрира субепидермална була. ДИФ върху перилезионален участък установява линейно отлагане на C3 (+++) по хода на дермо-епидермалната граница. ИИФ върху субстрат от човешки хранопровод е положителна за циркулиращи антибазалномембранни антитела в титър 1:160. В резултат на проведените изследвания при пациентката се поставя диагноза BP.

ОБСЪЖДАНЕ

При пациентите с BP често са налице съпътстващи състояния, както и асоциация с други системни неопластични, аутоимунни или инфламаторни заболявания, което предполага връзка с определени генетични полиморфизми. Това насочва търсенето към изясняване на ролята на генетичния терен за развитието на болестта в комбинация с фактори от околната среда.

В резултат на проучвания при пациенти с BP се установява по-голяма честота на носителство на определени HLA алели, което отваря вратата за възможния риск за развитието на болестта при родственици на пациенти с BP със сходен генетичен терен.

Данните за фамилен случай на BP са оскъдни, като в достъпната ни литература се откриват три описания на заболяването у близки родственици.

Първото съобщение представя двама братя, съответно на 90 г. и 77 г., с хистологично доказан BP. При пациентите е установено носителство на HLA-A2, HLA-A11, HLA-Bw15 и HLA-Bw35 [18]. По-късно в литературата са описани майка и дъщеря, при които кожното заболяване се асоциира със синдром на Sjögren [19]. Наскоро в литературата се появи съобщение за развитието на BP у брат и сестра, съответно на 95 г. и 89 г., при които HLA изследването също установи носителство на общи алели [20].

Изясняването на ролята на генетичния терен за развитието на BP при описаната двойка майка-дъщеря бе невъзможно предвид ретроспективния характер на наблюдението при втората пациентка. По отношение участието на провокиращи фактори, следва да се вземе под внимание наличието на карцином на гърдата, третиран с радиотерапия при същата пациентка. В литературата BP се описва както в контекста на неопластично заболяване, така и след лъчелечение [21, 22].

Независимо от наличните асоциации, въпросът относно начина на унаследяване на генетичното предразположение за развитието на BP и влиянието на факторите на външната среда за развитието на болестта, остава открит.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Stanley JR, Hawley-Nelson P, Yuspa SH, et al. Characterization of bullous pemphigoid antigen: a unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia. *Cell* 1981; 24: 897-903.
2. Giudice GJ, Emery DJ, Diaz LA. Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 243-250.
3. Stanley JR, Tanaka T, Mueller S, et al. Isolation of complementary DNA for bullous pemphigoid antigen by use of parents' autoantibodies. *J Clin Invest* 1988; 82: 1864-1870.
4. Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, et al. Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol* 2006; 176: 2015-2023.
5. Schmidt E, Brückner EB, Zillikens D. [New aspects on the pathogenesis of bullous pemphigoid]. *Hautarzt* 2000; 51: 637-645.
6. Nishie W. Update on the pathogenesis of bullous pemphigoid: an autoantibody-mediated blistering disease targeting collagen XVII. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 179-186.
7. Marazza G, Pham HC, Schaefer L, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year-prospective study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 861-868.
8. Jablowska S, Chorzelski T. Skin diseases. Warsaw, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2001.
9. Rychlik-Sych M, et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6 oxidation in patients with autoimmune bullous diseases. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30: 211-217.
10. Zakka LR, Reche P, Ahmed AR. Role of MHC Class II genes in the pathogenesis of pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 40-47.
11. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1*0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8569-8571.
12. Vassileva S, Mateev G, Tsankov N. Burn-induced bullous pemphigoid. *Intern J Dermatol* 1995; 34: 516.
13. Stranski L, Vassileva S, Mateev G. Contact bullous pemphigoid? *Contact Dermatitis* 1996; 35: 182.
14. Vassileva S. Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 1998; 16: 379-389.
15. Barrick BJ, Ida CM, Lianos V, et al. Bullous Pemphigoid, neurodegenerative disease, and hippocampal BP180 expression: a retrospective postmortem neuropathologic study. *J Invest Dermatol* 2016; pii: S0022-202X(16)31366-5. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.015. [Epub ahead of print].
16. Ren Z, Hsu DY, Brieva J, et al. Hospitalization, inpatient burden and comorbidities associated with bullous pemphigoid in the United States. *Br J Dermatol* 2016. doi: 10.1111/bjd.14821. [Epub ahead of print].
17. Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol* 2014; 32:364-375.
18. Civatte J, Belaich S, Morel P, et al. Familial bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1980; 116: 157-158.
19. Yamamoto T, Yokomaya A, Mamada A, et al. Familial occurrence of coexistence of bullous pemphigoid and Sjögren's syndrome. *Int J Dermatol* 1998; 37: 475-476.
20. Minagawa A, Arakura F, Koga H, et al. An immunogenetic study of bullous pemphigoid with mucosal involvement in two siblings. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 186-188.
21. Folliero G, et al. Bullous pemphigoid induced by radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995; 7: 266-267.
22. Mul VE, van Geest AJ, Pijls-Johannesma MC, et al. Radiation-induced bullous pemphigoid: a systematic review of an unusual radiation side effect. *Radiother Oncol* 2007; 82: 5-9.

KERION CELSI, ПРИЧИНЕН ОТ MICROSPORUM CANIS ПРИ ДЕЦА

Гриша С. Матеев*, Цветан Б. Велинов**, Димитрина В. Гулева*

*Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет, София
dimiguleva@gmail.com

**Централна лаборатория по микробиология, УМБАЛ „Александровска“, София

KERION CELSI CAUSED BY MICROSPORUM CANIS IN CHILDREN

Grisha S. Mateev*, Tzvetan B. Velinov**, Dimitrina V. Guleva*

*Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Sofia
dimiguleva@gmail.com

**Central laboratory of clinical microbiology, Alexandrovska University Hospital, Sofia

РЕЗЮМЕ

Tinea capitis е гъбична инфекция на капилициума, причинена от различни видове дерматофити. Среща се предимно при деца и рядко при новородени и възрастни. Най-тежкото усложнение на tinea capitis е Kerion Celsi, което е микотична инфекция на космените фоликули, суперпонирана с бактериални причинители. Смята се за късен имунен отговор спрямо причиняващия го дерматофит. Клинично се характеризира с появата на едно или на няколко полета в окосмената част на главата с еритем, едем, пустули, пурулентна секрция, наслоени крусти и отчасти запазени или липсващи косми.

Представяме три случая на tinea capitis в детска възраст, два от които са с усложнената форма Kerion Celsi. От микологичната посявка се установи наличието на Microsporum canis. Терапията с перорален антибиотик и антимикотик, както и локално приложеният антисептик дадоха добър терапевтичен резултат.

Ключови думи: tinea capitis, kerion celsi, microsporum canis, terbinafine

ABSTRACT

Tinea capitis is a mycotic infection of the scalp caused by various types of dermatophytes. It occurs often in children and rare in newborn and adults. The most complicated form of tinea capitis is Kerion Celsi which is a mycotic infection of the hair follicles superinfected

with bacteria. It is considered to be a late immune response to the caused dermatophyte. Clinically, it is characterized by painful one or several areas of the scalp with erythema, edema, pustules, pus exudation, layered crusts and partly reserved or missing hair fields.

We present three cases of tinea capitis in children, two of which complicated to Kerion Celsi. The mycotic cultures observed the presence of Microsporum canis. We treated them with antibiotic and antifungal drugs per orally as well as topical antiseptic with very good therapeutic response.

Keywords: tinea capitis, kerion celsi, microsporum canis, terbinafine

ВЪВЕДЕНИЕ

Дерматофитната инфекция на капилициума е сравнително рядко заболяване, което засяга пациенти само в детската възраст. По правило заболяването не се среща при възрастни. При зоофилните видове дерматофити източникът на инфекция е болно животно, а при антропофилните инфекцията се разпространява в детски колективи. Заболяването протича с десквамация на кожата на капилициума и начупване на космите. Вариантът Kerion Celsi се среща в много редки случаи, при който се засяга фоликулът в дълбочина и е налице вторична бактериална инфекция.

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Пациент 1

Касае се за 4-годишно момче с давност на оплакванията от около 5 месеца с появата на зачервяване по кожата на скалпа, гнойна секреция и липса на косми в окципиталната зона на скалпа. Субективно съобщава за умерен по интензитет сърбеж и болезненост. Лекуван е в амбулаторни условия с локални кортикостероиди, локални и системни антибиотици и антихистамини без особен терапевтичен ефект. Майката съобщава за контакт на детето с улични животни в близост до къщата, в която живеят.

Обективно се касае за дете в добро общо състояние от ромски произход. Заема активно положение в леглото. Без придружаващи заболявания или фамилна обремененост. По кожата в окципитална област на капилициума се наблюдават различни по размер алопетични полета с еритемни нодули, пустули, пурулентна секреция и жълтеникави крусти (фиг. 1). Не се установяват отклонения от параклиниката. Взе се материал за микробиология, от който се изолираха грам положителни коки. Взе се също и материал за микологично изследване, което установи наличието на мицели и спори на *Microsporum canis* (фиг. 2). Започна бе терапия с перорален антибиотик според антибиограмата (Clarithromycin 250 mg/5 ml, 2x2.5 mg дневно) и антимиотик (Terbinafine 250 mg tabl, 62.5 mg дневно), както и локален антисептик. Постигнато бе значително подобрене.

Пациент 2

Два дни по-късно майката на пациент 1 доведе неговото 9-годишно братче с подобни изменения с давност от 2 месеца. Обективно болестните изменения са локализирани в темпоралната област, преаурикуларно двустранно и по кожата на лявата буза. Представени са от няколко еритемни плаки с размер 1.0/0.5 cm в диаметър с фина десквамация и на места жълтеникави крусти (фиг. 3).



Фигура 1. ▲ Cerion Celsi при 4-годишно момче (пациент 1)



Фигура 2. ▲ *Microsporum canis*



Фигура 3.

Микроспория при 9-годишно дете (пациент 2)

Проведе се микробиологично изследване, от което не се изолира бактериален причинител, но от микологичната проба се установиха мицели на *Microsporum canis*. Проведе се перорална терапия с Terbinafine 250 mg tabl, 62.5 mg дневно. Постигнато бе значително подобрене.

Пациент 3

Третият пациент е 13-годишно момче, което тренира борба от 3 години. Оплакванията датират от около 1 месец с появата на зачервени, сърбящи пъпки по кожата, първоначално на дясната буза, а впоследствие и на гнойни такива по лявата половина на скалпа. Лекуван е в амбулаторни условия с локален антибиотик без ефект. Майката съобщава, че откакто детето тренира борба често има подобни симптоми, които тя лекува в домашни условия.

Обективно по кожата на лявата половина на капилициума се наблюдава еритемо-едемна плака с размери 7/7 cm в диаметър с множество пустули,

серозно-гнойна ексудация и жълтеникави корусти на места (фиг. 4). Липсват косми в засегнатата област. Резултатите от параклиниката са в референтните граници. Микробиологичното изследване показва наличието на грам положителни коки. Извърши се и микологично изследване, при което се установиха мицели и спори на *Microsporum canis* (фиг. 5). Проведе се терапия с перорален антибиотик (Amoxicillin/Clavulanic acid 625 mg tabl, 3x1 табл дневно) и антимиотик (Terbinafine 250 mg tabl, 1 табл дневно), както и локално с антисептици. Постигна се значително подобрение.



Фигура 4. ▲ *Kerion Celsi* при 13-годишно дете (пациент 3)



Фигура 5. ►

Microsporum canis

ОБСЪЖДАНЕ

Tinea capitis е микотична инфекция, срещаща се в детска възраст. Причинява се от представители на *Trichophyton* и *Microsporum* sp, от които се изолират предимно *M. canis*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, and *M. Audouinii* [1, 2]. Според Aly [4] и кол. антропофилният ендотрикс *Trichophyton tonsurans* е най-често срещаният

дерматофит, причиняващ *tinea capitis* [3]. След него по честота са зоофилните видове *M. canis* и *M. gypseum*. Клиничната картина е разнообразна - от лек еритем с фина десквамация по кожата на скалпа до наличието на алопетични полета с пустули и ексудация.

Най-тежкото усложнение на *tinea capitis* е *tinea capitis profunda* (*Kerion Celsi*), което засяга космените фоликули в дълбочина със суперпонирана бактериална инфекция. За първи път терминът „*Kerion Celsi*“ е използван от Celsus [5] през 30 год. след н.е., който описва заболяването като остър пурулентен възпалителен процес на скалпа. В днешно време се счита, че се касае за хиперсензитивна реакция на организма спрямо причиняващия го дерматофит [6]. Отговорен за заболяването е Т-клетъчният имунен отговор, който клинично се изразява с подмокряща уплътнена и супурираща лезия подобна на разрязан портокал. *Kerion Celsi* се причинява най-често от зоофилни дерматофити (*Microsporum canis*, *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes*), но също така от антропофилни (*T. rubrum*) и рядко от геофилни (*Microsporum gypseum*) sp. Счита се, че геофилните видове са генетично доста по-различни от антигените на човешките клетки и поради това предизвикват по-силна имунна реакция [34].

В над 40% от случаите в Европа и САЩ *T. tonsurans* е тригер за появата на кериона [7]. Резервоар на инфекцията могат да бъдат кучета, котки и дори зайци (домашни любимци) [8].

Най-податливи на такъв тип инфекция са предимно децата под 10-годишна възраст. За разлика от себума при възрастните детският не притежава антимиотична активност, което обяснява възрастовото разпределение. При юноши след пубертета се наблюдава дори спонтанно излекуване. По тази причина в зряла възраст почти не се наблюдава дерматофитна инфекция на капилициума [9, 10, 11]. При възрастната популация заболяването се дължи на тежки имunosупресивни състояния (левкемия, лимфом или лечение с имunosупресанти и др.) и засяга предимно жени с хормонални промени [12]. Пътищата на заразяване са чрез контакт със заразено животно или човек. Спорите на самите дерматофити са устойчиви в околната среда и могат да оцелеят месеци наред. Те се пренасят чрез четки за коса, гребени, шапки и контаминирани инструменти за подстригване [13].

Предразполагащи факторите за инфекцията са многочленните семейства, лошата лична хигиена, лошите условия на живот (в зависимост от климата, температурата, влажността на въздуха, валежите в различните географски райони, естествените резервоари на инфекцията) и ниският социално-икономически статус [14, 15, 16, 32, 33].

Клинично засегнатият от *Kerion Celsi* участък е еритемен и едемен с пустули и пурулентна ексудация, в резултат на което често се образуват крустозни наслоявания. Космите в съответната зона

могат да бъдат отчасти запазени или напълно да липсват. При деца особено характерна е цервикалната или субокципиталната лимфаденопатия.

Диагнозата се поставя въз основа на щателна анамнеза, клиничната картина и лабораторните изследвания. Златен стандарт е вземането на материал за микологично изследване - директна микроскопия с КОН и посевка на хранителна среда на Sabouraud [17]. При наличие на гной е необходимо и микробиологично изследване.

В диференциално-диагностичен план трябва да се изключат заболявания като импетиго, бактериален фоликулит, абсцеси, folliculitis decalvans, целулит, трихотиломания или цикатрициална алопеция в резултат на lupus erythematosus, а при новородени - възпалителни лезии по скалпа на новородените [18].

Състоянието изисква системно и локално лечение, включително и механична епилация. Първа линия на терапия на Kerion Celsi, причинен от *Microsporum* sp., е Griseofulvin в дози 20 mg/kg на ден за 6-12 седмици [19]. Поради липсата му в някои европейски страни често използвани в дерматологичната практика са Terbinafine, Fluconazole и Itraconazole [20-22]. Проучване от 2007 год. относно ефективността на пероралния Terbinafine в детска възраст установява, че последният има много добра ефикасност и профил на безопасност [23, 24]. Авторите смятат, че Terbinafine е по-ефективен от Griseofulvin, когато се касае за инфекция, причинена от *T. tonsurans* и трябва да бъде първа линия на терапия на tinea capitis, независимо дали е усложнена или не. Други автори подкрепят идеята за употребата на оралните или интралезионалните кортикостероиди при пациенти с керион с цел бързото възстановяване и минимизиране на риска за цикатрициална алопеция [25-28]. Въпреки че тази концепция има доста последователи, според данните в литературата пероралните антимикотици, използвани дори като монотерапия, имат основна роля при пациентите със суперпонирана трихофития на скалпа (вкл. керион), което е достатъчно за купиране на клиничните симптоми и туширане на инфекцията [29-31].

В лечението се използват локални антисептици и антимикотични шампоани. Локалното лечение като монотерапия е неуспешно.

ПРОФИЛАКТИКА

Необходимо е да не се споделят личните вещи (четки, гребени, шапки), както и да се избягва контактът със заразени болни животни и деца, особено при спортисти, които биха могли лесно да си предадат инфекцията. При тях има вероятност от рецидиви, но предотвратяването им е трудно. На членовете на семейството или при рискови пациенти, които лесно могат да предадат заразата, може да се препоръча профилактичното използване на шампоани, съдържащи кетоконазол 2% или селениев дисулфид 2,5%, макар и да няма

достатъчно данни, които да потвърждават ефективността на този метод. При спортисти, особено борци, какъвто е случаят с един от нашите пациенти, е необходима щателна дезинфекция и обработка на тепиха и спортните съоръжения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Tinea capitis е често срещано заболяване на скалпа при деца и се изявява с широка „палитра“ от симптоми и клинични признаци, вкл. и цервикална лимфаденопатия. *Tinea capitis* трябва да се има предвид при всяко състояние, засягащо скалпа, тъй като неразпознатата и ненавременно лекуваната микотична инфекция може да се усложни до Kerion Celsi. Той от своя страна може да доведе до смущаващи естетични промени при малки деца и тийнейджъри като цикатрициална алопеция, което би влошило социалните им дейности.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Arenas R, Toussaint S, Isa-Isa R. Kerion and dermatophytic granuloma. Mycological and histopathological findings in 19 children with inflammatory tinea capitis of the scalp. *Int J Dermatol*. 2006; 45:215-219.
2. Ilkit M, Turac-Bicer A, Ates A, et al. Familial cases of *Microsporum canis* tinea in Adana, Turkey. *J Mycol Med*. 2007; 17:275-278.
3. Aly R. Ecology, epidemiology and diagnosis of tinea capitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:180-185.
4. Andrews MD, Burns M. Common Tinea Infections in Children. *Am Fam Physician*. 2008; 77:1415-1420.
5. Rosenthal T. Aulus Cornelius Celsus. *Arch Dermatol* 1961; 84:613-618.
6. Rasmussen JE, Ahmed AR. Trichophytin reactions in children with tinea capitis. *Arch Dermatol* 1978; 114:371-372.
7. Babel DE, Rogers AL, Beneke ES. Dermatophytosis of the scalp - incidence, immunoresponse and epidemiology. *Mycopathologia* 1990; 109:69-73.
8. Larralde M, Gonz6lez VM, Label M et al. Variaci6n clnica y epidemiol6gica de dermatoficias zoofilas. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99:205-209.
9. Khare AK, Singh G, Pandey SS. Kerion tinea faciei and tinea corporis in an infant. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1984; 50:271-272.
10. Weston WL, Morelli JG. Neonatal tinea capitis. *Pediatr Infect Dis* 1998; 17:257-258.
11. Aste N, Pinna AL, Pau M et al. Kerion Celsi in a newborn due to *Microsporum canis*. *Mycoses* 2004; 47:236-237.
12. Rebollo N, Lyppez-Barcenas AP, Arenas R. Tinea Capitis. *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99:911-910.
13. Paller AS, Mancini AJ. Skin disorders due to fungi. In: Paller AS, Mancini AJ, eds. *Hurwitz clinical pediatric dermatology*. Elsevier, Saunders 2006:449-478.
14. Moraes MS, Godoy-Martinez P, Alchorne MM, et al. Incidence of tinea capitis in Sao Paulo, Brazil. *Mycopathologia*. 2006; 162:91-95.
15. Ngwogu AC, Otokunefor TV. Epidemiology of dermatophytoses in a rural community in Eastern Nigeria and review of literature from Africa. *Mycopathologia*. 2007; 164:149-158.
16. Samarai A. Tinea capitis among Iraqi children: public health implication. *J Clin Diagn Res*. 2007; 1:476-482.
17. Gilaberte Y, Rezusta A, Gil J et al. Tinea capitis in infants in their first year of life. *Br J Dermatol* 2004; 151:886-890.
18. Buckley DA, Fuller LC, Higgins EM, du Vivier AW. Lesson of the week. Tinea capitis in adults. *BMJ*. 2000; 320:1389-1390.
19. Kakourou T1, Uksal U. Guidelines for the management of tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2010; 27:226-228.
20. Friedlander SF, Rueda M, Chen BK et al. Fungal, protozoal and helminthic infections. In: Schachner LA, Hansen RC, eds. *Pediatric dermatology*. Philadelphia, Mosby 2003:1093-1106.
21. Romano C, Gianni C, Papini M. Tinea capitis in infants less than 1 year of age. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:465-468.
22. Lipozencic J, Skerlev M, Orono-Costa R et al. A randomized,

- double-blind, parallel-group, duration-nding study of oral terbinafine and open-label, high-dose griseofulvin in children with tinea capitis due to *Microsporum* species. *Br J Dermatol* 2002; 146:816823.
23. Gonzalez U, Seaton T, Bergus G et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane database Syst Rev* 2007; 4:CD004685.
 24. Gupta AK, Adamiak A, Cooper EA. The efficacy and safety of terbinafine in children. *J Eur Acad Dermatol* 2003; 17:627640.
 25. O'Brien M, Allen H, Dolder S. A new paradigm in the treatment of kerions: treat the inflammation. *Am Acad Dermatol, abstracts* 2009; P206.
 26. Laude TA, Shah BR, Lyneld Y. Tinea capitis in Brooklyn. *Am J Dis Child* 1982;136:10471050.
 27. Keipert JA. Beneficial effect of corticosteroid therapy in *microsporum canis* kerion. *Australas J Dermatol* 1984; 25:127130.
 28. Annabel M, Hubert L, Jacques C et al. Treatment of 2 kerion cases with Griseofulvin vs. corticosteroids. *Arch Pediatr* 2009; 16:14641466.
 29. Hussain I, Muzaar F, Rashid T et al. A randomized, comparative trial of treatment of Kerion Celsi with griseofulvin plus oral prednisolone vs. griseofulvin alone. *Med Mycol* 1999; 37:9799.
 30. Ginsburg CM, Gan VN, Petruska M. Randomized controlled trial of intralesional corticosteroid and griseofulvin vs griseofulvin alone for treatment of kerion. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:10841087.
 31. Honig PJ, Caputo GL, Leyden JJ et al. Treatment of kerions. *Pediatr Dermatol* 1994;11:6971.
 32. П. Узунов, Г. Матеев, Н. Виен и сътр. Микроспория, причинена от *microsporum canis* у нас. *Дерматол Венерол*, 1986,25:41-44.
 33. Балабанов ВА. Биологични въпроси на микологията, Мед. и физк., 1960.
 34. Balabanoff VA. Critical survey of medical mycological literature in Bulgaria of the period 1946-1961. *Mycopathol. Mycol. Appl*, 1963, 20, 157-173.

SYPHILIS SECUNDARIA ET PSORIASIS VULGARIS

Петя Д. Площаклова, Маргарита К. Къчева, Иван А. Богданов,
Здравка В. Демерджиева, Николай К. Цанков

Отделение по дерматология и венерология, Токуда Болница, София
ploshtakova@icloud.com

SYPHILIS SECUNDARIA ET PSORIASIS VULGARIS

Petya D. Ploshtakova, Margarita K. Kacheva, Ivan A. Bogdanov,
Zdravka V. Demerdzhieva, Nikolay K. Tsankov

Department of Dermatology and Venereology, Tokuda Hospital, Sofia
ploshtakova@icloud.com

РЕЗЮМЕ

Сифилисът е сексуално-трансмисивна болест, чиято клинична изява може да наподобява тази на редица хронични кожни болести и може да доведе до диагностични трудности. Псориазисът е системно заболяване с хроничен ход, което се характеризира с ремисии и екзацербации, и може да бъде провокирано от редица екзогенни и ендогенни фактори.

Представяме случай на 28-годишна жена в период на екзацербация на хистологично доказан псориазис вулгарис с 6-годишна давност. Настоящият рецидив се характеризира с изостряне на заболяването - псориазисформени плаки по кожата на цялото тяло, ерозии в областта на букалната и гениталната лигавица, двустранно увеличени ингвинални лимфни възли и косопад, които са с давност от няколко месеца. Въз основа на анамнестични, клинични и серологични данни бе поставена диагнозата вторичен сифилис.

Ключови думи: вторичен сифилис, псориазис

ABSTRACT

Syphilis is an infectious disease which can mimic many chronic dermatoses and be a cause of diagnostic difficulties. Psoriasis is an inflammatory skin disease of chronic course with remissions and exacerbations provoked by various exogenous and endogenous factors.

We present a 28 years old patient with exacerbation of histologically proven psoriasis vulgaris with a six years duration. This episode is characterized by psoriatic plaques all over the body, erosions on the buccal and genital mucous membranes, inguinal lymphadenopathy and hairloss dating from a couple of months ago. Based on history taking, physical and serological examination also the diagnose syphilis secundaria was made.

Keywords: syphilis secundaria, psoriasis

ВЪВЕДЕНИЕ

Сифилисът е системно заболяване, причинено от *Treponema pallidum subspecies pallidum*. Придобитият сифилис се разделя на ранен и късен сифилис. Ранният сифилис включва първичен, вторичен и ранен латентен сифилис. Европейският център за контрол и превенция на заболяванията (ECDC) определя ранния сифилис като сифилис, придобит преди по-малко от година, а Световната здравна организация (WHO) го определя като такъв, придобит преди по-малко от две години. ECDC класифицира късния сифилис като сифилис, придобит преди повече от една година, а WHO го класифицира като такъв, придобит преди повече от две години. Вроденият сифилис се разделя на

ранен (първите 2 години) и късен [1]. Общеизвестно е, че клиничната картина на вторичния сифилис се характеризира с много голямо разнообразие на морфологичните промени [2] и с все по-често наблюдавани в България латентни форми с неизвестна давност [3].

Псориазисът е хронична кожна болест със системни прояви, която засяга 2-3% от световната популация [4]. Псориазис вулгарис е най-честата клинична форма на заболяването и засяга 85-90% от хората с псориазис [5]. Патологичните лезии при псориазис вулгарис са еритемно-сквамозни плаки, разположени най-често по кожата на лактите, колената, скалпа и гърба [6].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 28-годишна жена, хоспитализирана за втори път в отделението по кожни и венерически болести на болница „Токуда“ в София по повод на екзацербация на хистологично доказан псориазис вулгарис с 6-годишна давност. Настоящият рецидив се характеризира с псориазисформени плаки по кожата на цялото тяло, ерозии в областта на букалната и гениталната лигавица, двустранно увеличени ингвинални лимфни възли и косопад,

които са с давност от няколко месеца.

При постъпването в отделението пациентката не показва отклонения от соматичния статус.

Дерматологичен статус: По кожата на цялото тяло са налице псориазисформени плаки (фиг. 1, 2), на места с цирциниран ръб (фиг. 3). По капилициума се наблюдават множество екскорирани папули с крусти по повърхността им. По клепачните ръбове и външните очни ъгли има еритем с насложени сквами. Видими са папули в областта на брадичката и *angulus oris dextra*. По дланите се наблюдават папули с медно червен цвят с десквамация, а в областта на стъпалата има дифузно изразена хиперкератоза. Налице са ерозии в областта на букалната лигавица; гениталии – няколко ерозии с големина 4/5 mm в областта на *labia minora* и единични ерозии в областта на *labia majora* (фиг. 4); влагалище и *collum uteri* – без особености; език – с белезникав налеп. Налице е лимфаденопатия в областта на двете ингвинални гънки и единичен палпируем постаурикуларен лимфен възел. При прегледа се установи, че по капилициума има данни за дифузно разреждане на космения растеж, особено в челния и тилния дял (фиг. 5). Наблюдава се опадане на веждите и миглите.

Фигура 1

Фигура 2



Фигура 3 ▲



Фигура 4 ▲



Фигура 5 ▲

При предишната хоспитализация на пациентката през 2012 г. в отделението по кожни и венерически болести на болница „Токуда“ по повод на поредния рецидив на псориазис вулгарис, патологичните изменения са ангажирали кожата на тялото и са се изразявали в еритемно-сквамозни папули, на места конфлуиращи в плаки. Взет е материал за хистологично изследване чрез пънч биопсия от еритемно-сквамозна плака – хистологичната картина отговаря на псориазис вулгарис. По това време отсъстват лезиите по букалната и гениталната лигавица, както и разреждането на космения растеж и данните за лимфаденопатията. Няма съществени отклонения в резултатите от параклиничните изследвания, като серологичните тестове са негативни.

Въз основа на тези новопоявили се симптоми и промяната във вида на плаките (наличието на цирциниран ръб) бяха проведени серологични изследвания за лабораторна диагностика на сифилис. Резултатите показаха $/+/-$ положителен ТРНА качествен тест, $/+/-$ положителен VDRL качествен тест, титър при сифилис неспецифичен количествен анализ над 1:32, $/+/-$ положителен RPR тест, титър при сифилис специфичен количествен анализ 1:2560.

При снемане на по-задълбочена анамнеза пациентката съобщи за рискови полови контакти без употреба на предпазни средства няколко месеца преди появата на рецидива на псориазис вулгарис и на новите симптоми от страна на гениталната лигавица и косопادا. Не съобщава за поява на неболезнени язви в областта на лабиите, влагалището и устната кухина.

Въз основа на анамнестичните, клиничните и лабораторните данни бе поставена диагнозата вторичен сифилис, който протича едновременно с псориазис вулгарис с 6-годишна давност. Назначена бе системна терапия от 8 000 000 UI кристален пеницилин дневно за период от 7 дни, както и локална терапия по повод на псориазисните изменения от салицилов унгвент 5% и емолиент. Значително подобрение в дерматологичния статус се отчете в рамките на третия ден от системната терапия с кристален пеницилин, изразяващо се в значителна редукция на еритема и десквамацията на псориазисформените плаки. Пациентката бе изписана с локална терапия в амбулаторни условия, курс с депо-пеницилинов препарат и препоръка за серологични изследвания за сифилис на контактните лица.

ОБСЪЖДАНЕ

Сифилисът е сексуално-трансмисивна инфекция, която се предава главно чрез полов контакт и по време на бременност от болна майка на нейния плод. Бледата спирохета също може да премине през интактна мембрана и увредена кожа [3].

Вторичният сифилис се развива между 4 и 10 седмици след първичната инфекция или появата

на първичен афект [7].

Въпреки че клиничната картина на вторичния сифилис се манифестира многообразно, най-често засегнатите органи са кожа, лигавици и лимфни възли [8].

Различават се множество различни лезии – макулозни сифилиди, папулозни сифилиди, пустулозни сифилиди, сифилистична алопеция и вторични сифилиди по лигавиците. В редицата на папулозните сифилиди влизат:

- *Syphilis papulosa seborrhoica* – папулите се разполагат по себореините области, а когато са в областта между окосмената и неокосмената част на челото носят наименованието корона на Венера.
- *syphilis papulosa psoriasiformis* – папулите са покрити с бели сквами, наподобяващи тези при псориазис, и се разполагат по екстензорните повърхности на крайниците.
- *syphilis papulosa madidans* – развиват се върху влажен и топъл терен (полови органи, анус, под гърдите, в аксилите, между пръстите), където в резултат на триене често мацерират, хипертрофират и улцерират. В гениталната област тези папули могат да вегетират до големи размери с полумекка консистенция и върху широка основа и се наричат широки кондилиоми. Те са розово-червени, но в резултат на некроза повърхността им добива бялосивкав цвят. Често от тях изтича серозен ексудат с неприятна миризма, съдържащ изобилие от трепонеми и поради това са най-заразните сифилиди.
- *syphilis papulosa palmaris et plantaris* – разполагат се по дланите и ходилата и не са така надигнати както тези по тялото.
- *syphilis papulosa rhagadiformis* – представляват инфилтрирани цепнатини в областта на ануса, зад ушите и в ъглите на устата.

Сифилитичната алопеция е характерна за вторичния рецидивен сифилис, макар че може да се появи и преди шестия месец от началото на болестта. Опадането на космите е най-видимо по главата, но се засягат още веждите, миглите, брадата, пубисът и аксилите. Сифилитичната алопеция преминава сравнително бързо от антилуетичното лечение и косата се възстановява напълно [9].

Патогенезата на псориазиса не е напълно изяснена. В диференциално-диагностичен план трябва да бъдат включени на първо място себореен дерматит, питириазис розеа (може да имитира гутатен псориазис), онихомикоза при засягане на ноктите от псориазис или кожен Т-клетъчен лимфом (50% от индивидите с кожен Т-клетъчен лимфом са първоначално погрешно диагностицирани с псориазис) [10].

Дерматологичните манифестации на други системни заболявания като обривът при вторичен сифилис също могат да бъдат неправилно интер-

претирани като псориазис. В случаите на псориазис, локализиран единствено по гениталиите, провеждането на серологични тестове е от съществено значение за диференциалната диагноза. В литературата са описани случаи на вулварни изменения като единствена проява на псориазис [11].

Представената пациентка демонстрира класическата клинична картина на псориазис вулгарис и бе възможно да бъде допусната диагностична грешка поради едновременното протичане на сифилис секундария. Едновременният ход на сифилис секундария и псориазис вулгарис може да доведе до екзацербация на псориазиса и промяна в протичането на сифилиса [12], както е в конкретния случай. Той е показателен относно терапевтичния подход към двете заболявания – пеницилиновата терапия по повод на сифилиса доведе до значително подобрение от страна на псориазисформените плаки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целта на нашата работа е да насочи вниманието към диагностичните трудности, до които могат да доведат двете едновременно протичащи заболявания поради промяна в клиничната им изява при взаимодействието си и към нуждата от провеждането на серологични тестове в посока сексуално-трансмисивни инфекции при пациенти с хронични дерматози, особено такива, които резистират на прилаганата терапия [12].

През последните години се отчита нарастване на случаите на сексуално-трансмисивни болести. Това е пряко свързано с миграцията на популаци-

ите, рисковото сексуално поведение и отказа от провеждането на профилактични серологични тестове, което води до това много случаи на сифилис да останат недиагностицирани и нерегистрирани [13].

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010, *MMWR Recomm Rep* 2010;59, No. RR12
2. Савова Й., Теодосиева Е., Рыева Х. Syphilis psoriasiformis et psoriasis vulgaris. *Дерматол. и Венерол.* 1981; 10:180-181
3. Петрова Е., Денчева Р., Пехливанов Г., Цанков Н. Сифилис - проблемите в България в началото на 21 век. *Медицинска мисъл, Сборник от научни трудове.* 2005; 2:161-168.
4. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermatologia.* Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2003; 557-580.
5. Palfreeman AC, McNamee KE, McCann FE. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 201210.
6. Colledge N.R., Walker B.R., Ralston, S.H. In: Davidson's principles and practice of medicine, 21st ed. 2010 : 12601261.
7. Kent ME, Romanelli F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *Ann Pharmacotherapy.* 2008; 42: 226236.
8. Mullooly C, Higgins SP. Secondary syphilis: the classical triad of skin rash, mucosal ulceration and lymphadenopathy. *Int J STD & AIDS.* 2010; 21: 537545.
9. Lee JY, Hsu ML. Alopecia syphilitica, a simulator of alopecia areata: histopathology and differential diagnosis. *J Cutan Pathol.* 1991; 18: 87-92.
10. Weller R, Hunter J, Savin J, Dahl M. *Clin dermatol.* 2008; 4: 5470.
11. Rotsztejn H., Zalewska A., Krawczyk T., Laskowski J.: Zmiany w obrębie skóry jako jedyne umiejscowienie łuszczycy. *Dermatol Klin.* 2005; 7 : 83-84.
12. Gwiazdowska A, Brzezicka-Ciach U, Sobieszek-Kundro A. Co-existence of secondary syphilis with psoriasis. *Przegl Dermatol.* 2010; 97: 395397.
13. Karlicska-Jachowska M., Chmielnicki P., Dzikowska-Bartkowiak B. et al. Kila - problem XXI wieku. *Post Dermatol Alergol.* 2007; 24: 233-237.

КОНСЕНСУС

Допълнение към консенсуса за атопичен дерматит 2012 г.

КАЛЦИНЕВРИНОВИ ИНХИБИТОРИ В ТЕРАПИЯТА НА АТОПИЧНИЯ ДЕРМАТИТ

Жана С. Казанджиева, Развигор Б. Дърленски, Румяна К. Янкова,
Ася И. Николова, Невена В. БEROVA, Иван А. Богданов, Петьо Л. Брезоев,
Донка А. Бръмбарова, Снежина Г. Василева, Малена Т. Герговска,
Мери Л. Ганчева, Таня Т. Ганчева, Димитър К. Господинов,
Здравка В. Демерджиева, Мирослава И. Кадурина, Гриша С. Матеев,
Ася И. Николова, Кирил А. Праматаров, Евгения Х. Христатиева, Николай К. Цанков

Supplement to the Consensus of Atopic Dermatitis 2012

CALCINEURIN INHIBITORS IN THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS

Jana S. Kazandjieva, Razvigor B. Darlenski, Rumjana K. Yankova,
Assia I. Nikolova, Nevena V. Berova, Ivan A. Bogdanov, Petjo L. Brezoev,
Donka A. Brambarova, Snezhina G. Vassileva, Malena T. Gergovska,
Mery L. Gancheva, Tanja T. Gancheva, Dimitar K. Gospodinov,
Zdravka V. Demerdjieva, Miroslava I. Kadurina, Grisha S. Mateev,
Asya I. Nikolova, Kyrill D. Pramatarov, Evgenia H. Hristakieva, Nikolay K. Tsankov

Основен патологичен механизъм при появата на атопичния дерматит (АД) е нарушената цялост на кожната бариера. Новите данни сочат, че намалената хидратация на роговия слой и повишената транс-епидермална водна загуба са в основата на кожното възпаление и съответстват на тежестта на атопичния дерматит.

Според съвременните схващания терапията на АД се дели на 4 етапа – основна грижа за кожата (в периоди на пълна ремисия); лечение при леко изразен АД; лечение при средно тежък АД и прилагане на системно лечение при тежки форми на АД.

При тежък АД се препоръчва употребата на мощни локални КС, калциневринови инхибитори (КНИ), компреси, фототерапия, системно лечение с кортикостероиди, имunosupресори и антибиотици. При средно тежки форми на АД се прилагат емолиенти, средни по сила локални КС и КНИ, както и компреси. При слабо изразени клинични прояви на АД основно се предписват емолиенти, локални КС с малка мощност и КНИ. В периодите на ремисия е необходима базисна терапия с емолиенти и подходящи измивни вещества.

Дълги години единственото локално лечение при АД се състоеше в приложението на кортикостероидни препарати. Системното и задълбочено изследване на лечебните схеми при АД не открива рандомизирани проучвания, които да сочат, че правилното приложение на локални КС може да причини кожна атрофия [1]. Проблемът е, че локалните КС рядко се използват правилно, като най-честите грешки се състоят в нанасянето на големи количества от препарата, апликации повече от един път дневно и честа смяна на препаратите [2]. Дълготрайната употреба на мощни и свръхмощни локални кортикостероиди допълнително уврежда кожната бариера, намалява дебелината на роговия слой и води до намаляване на естественния овлажняващ фактор. Тези факти, както и широко разпространената кортикофобия [3], доведоха до промяна в терапията на АД и все по-честото заменяне на локалните КС с калциневринови инхибитори. За тяхното правилно приложение съответно се изисква познаване на свойствата им, спазване на определени правила за прилагането им и познаване на страничните им ефекти.

Калциневриновите инхибитори (КНИ) са въведени

в дерматологията преди повече от 25 години. Медикаментите в тази група са само четири: пимекролимус, такролимус, сиролимус и циклоспорин А. Пимекролимус 1% крем (Elidel®) и такролимус 0.03% и 0.1% унгвент (Protopic®) успешно се прилагат при локална терапия на АД.

Пимекролимус и такролимус са макролактами с имunosупресивни свойства. Пимекролимус принадлежи към класа на аскомицините и е продукт от ферментацията на *Streptomyces hygroscopicus*. Такролимус е макролид, секретиран от фунгоподобната бактерия *Streptomyces tsukubaensis* [4]. Трансепидермалната пенетрация на двата препарата е 70 до 100 пъти по-ниска от тази на локалните КС [5].

Двата препарата действат чрез инхибиране на калциневрина. По този начин те спират активацията и пролиферацията на Т-клетките, като блокират освобождаването на редица възпалителни цитокини, включително интерлевкин-2 (IL-2), IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, интерферон гама, тумор некрозис фактор алфа (TNF α) и стимулиращия гранулоцитите и макрофагите фактор (GM-CSF). Инхибира се и освобождаването на медиатори на възпалението от базофилите и мастоцитите.

КНИ са показани за пациенти с лека до средно тежка форма на АД. Клинично проучване с продължителност 24 седмици при възрастни пациенти (n=192) с умерена до тежка форма на АД показва, че пациентите, използващи пимекролимус имат 118 дни повече без рецидиви. Те се нуждаят от локални кортикостероиди само 24 от 168 дни (14.2%) срещу 62 дни (37.2%) при контролната група, която не използва пимекролимус.

Редица изследвания показват намаляване на сърбежа и нарушенията на съня при приложението на пимекролимус. При повече от половината пациенти (56%) сърбежът е намален в рамките на 48 часа.

КНИ са подходящи за употреба и върху чувствителните места на кожата като лице, шия, кожни гънки. Независимо от възрастта около 70% от пациентите с АД имат обриви в тези зони и КНИ се препоръчват като първа линия на лечение за чувствителни зони на кожата и са подходящи за дългосрочна употреба.

За разлика от кортикостероидите за локално приложение КНИ не предизвикват атрофия на кожата, укрепват кожната бариера [6] и това ги прави особено подходящи за лечението на деца с АД. КНИ не предизвикват потискане на хипоталамо-хипофизарната ос. Според едно от проучванията деца, използващи пимекролимус 1% крем имат поне 245 дни повече без рецидиви, сравнени с тези, които използват само базисната терапия [7]. Според друго 5-годишно отворено проучване, в което участват 2418 деца (т.н. PetiteStudy [8]) локалните КНИ имат ефективност подобна на локалните КС. В това проучване при 1205 от децата се прилага пимекролимус и само в периоди на обостряне и за кратко време се добавят локални

КС. Останалите 1213 пациенти се третират само с локални КС. Целта на проучването е да се сравни безопасността и ефикасността в дългосрочен план на ЛКС и пимекролимус. Отчетен е благоприятен клиничен резултат и в двете групи, като 50% от пациентите са в ремисия на третата седмица от лечението. Лечението е успешно и без сериозни странични ефекти и в двете групи, като пимекролимус има подобен на локалните кортикостероидни препарати ефект. Проучването препоръчва пимекролимус като първа линия на лечение при лек до средно изразен АД при бебета и деца.

При зависимост, липса на терапевтичен отговор, наличие на атрофия или непоносимост към локални КС също е уместно предписването на КНИ. По този начин постепенно се намалява приложението на локалните КС, докато стане възможно те да бъдат изключени от терапията. Пациентите, неотговарящи на терапия с локални кортикостероиди имат 45.5% подобрение на цялостното състояние и 60% обратно развитие на обривите в областта на главата и шията [9].

КНИ трябва да се прилагат на тънък слой върху засегнатата кожна област. Препаратите могат да бъдат използвани във всички участъци, включително местата с много тънка кожа.

КНИ се прилагат два пъти дневно до преминаване на екземните промени. Установено е, че двукратното им приложение е значително по-ефективно по отношение на възпалителните промени и потискането на сърбежа, отколкото 1 път дневно [10]. Препоръчва се нанасянето им да става 2 часа преди или след прилагането на емолиент.

След настъпване на ремисия КНИ се използват при т.нар. **проактивно лечение**. **Проактивното лечение** представлява приложението на локална противовъзпалителна терапия (локални стероиди или калциневринови инхибитори) дори и в периодите на ремисия, но в намален дозов режим – 2 или 3 пъти седмично върху кожните зони, които са били ангажирани от обриви преди излекуването. Това лечение продължава около 6 месеца и е много ефективно по отношение намаляването броя на рецидивите. Активното лечение се възобновява при първите признаци на повторна поява на заболяването. Съобразно профила на безопасност употребата им може да продължи до 12 месеца.

Пациентите трябва да намалят излагането на кожата на слънчева светлина и да избягват терапията с ултравиолетови лъчи А (UVA) или UVB в комбинация с псоралени (PUVA). КНИ не трябва да се изписват при активна кожна бактериална, гъбична или вирусна инфекция, като и не бива да се прилагат върху лигавиците.

Като странични действия КНИ могат да предизвикат кожна иритация на мястото на приложението им. Чувството на парене и смъдене намалява след няколко апликации или ако се предшества от кратък курс локални КС.

КНИ са противопоказани при пациенти с вроден или придобит имунен дефицит, както и при пациенти, провеждащи имуносупресивна терапия. Забранена е употребата им върху потенциално малигнени или премалигнени кожни лезии, както и при бременност и кърмене.

Не се препоръчва употребата на КНИ при пациенти с генетичен дефект на епидермалната бариера като напр. синдром на Netherton.

Такролимус трябва да се използва внимателно и в малки количества при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като се метаболизира предимно в черния дроб.

Понастоящем има две основни промени, които засягат приложението на КНИ. Първата е свързана с факта, че КНИ са разрешени за употреба само при деца над 2-годишна възраст и над тази възраст те имат отличен профил на безопасност. В последно време данните от клиничните проучвания подкрепят ефективността и безопасността на използването на локален пимекролимус и такролимус при деца по-малки от две години, включително бебета [11]. Втората промяна касае повишеният риск от злокачествени заболявания, с който се смяташе, че е свързана продължителната употреба на КНИ. Още с навлизането на пазара на тези препарати се появиха и първите опасения за повишен риск от появата на кожен рак (по-точно

лимфоми). Липсват данни за причинно-следствена връзка между употребата на калциневринови инхибитори и кожни лимфоми. Авторите на редица проучвания днес твърдят, че КНИ не водят до риск от злокачествени заболявания, включително и до риск от появата на лимфоми [12] (табл. 1.)

През последните години КНИ се използват широко не само при АД, но и при лечението на други кожни заболявания [21].

На първо място употребата на КНИ е с много добър ефект при пациенти с витилиго [22], особено при локализацията по лицето и шията. Добро действие се отбелязва дори при активна форма на витилиго. Отчита се отличен ефект и при комбинираното приложение на КНИ с фототерапия.

Някои автори намират добро повлияване при пациенти с псориазис и изразени псориаитични промени по лицето или в гънките (инвертен псориазис) [23, 24]. Отлични клинични резултати са наблюдавани и при приложението на КНИ в терапията на контактния и себореиния дерматит [25].

Експериментално пимекролимус е прилаган с добър ефект при lupus tumidus [26], орален лихен планус и лихен склероатрофикус [27].

Пимекролимус се използва за лечението на розацея като алтернативно лечение при липсата

БАЗА ДАННИ	ДИЗАЙН И ПОПУЛАЦИИ	РЕЗУЛТАТИ
Проучване при амбулаторни пациенти с АД	3 535 пациенти на възраст над 30 години	Не се открива повишен риск от немеланомни кожни тумори [13]
US PharMetrics Health Claims Database	293 253 пациенти на различна възраст с АД	Няма повишен риск от лимфоми при пациентите, третирани с КНИ сравнени с нетретирания група [14] Тежестта на АД е била основен фактор за повишения риск от лимфоми. В проучването 81 пациенти развиват лимфоми, като само 9 от тях са лекувани с КНИ (4 с такролимус, 4 с пимекролимус и 1 с двата препарата)
US PharMetrics Health Claims Database разширяване на проучването	625 915 пациенти на различна възраст с АД	Няма повишен риск от развитие на лимфоми при пациенти, третирани с локални КС или КНИ сравнени с контролната група [15]. Възможен значително по-висок риск от неходжкинови и Т-клетъчни лимфоми при пациенти, лекувани с такролимус (но не и с пимекролимус), сравнени с нетретирани контроли [16]
The Health Improvement Network Electronic Medical Record Database	3 500 194 пациенти на възраст под 80 години, които използват КНИ или локални КС	Не се открива асоциация между употребата на КНИ и риска от развитието на лимфоми. Установена е значителна корелация между употребата на локални КС и риска от лимфоми, особено кожни лимфоми [17]
Kaiser Permanente California Databases	953 064 на различна възраст с АД	Липсва асоциация между употребата на КНИ и риска от злокачествено заболяване. Възможна връзка между приложението на такролимус (но не и пимекролимус) и развитието на кожни Т-клетъчни лимфоми [18]. 12 пациенти от проучването са с диагноза лимфом и само 1 от тях е употребявал КНИ [19]
United Health Care Health Claims Database	1 200 645 пациенти на различна възраст, които се лекуват с КНИ или локални КС, както и такива без лечение	Не се установява повишен риск от развитието на лимфоми при употребата на пимекролимус, такролимус или локални КС [20]



Таблица 1.

Епидемиологични проучвания при локални КНИ и риска от малигнени заболявания

на резултат от конвенционалните методи на терапия [28, 29].

КНИ са ефективна, дългосрочна, отличаваща се с добра поносимост терапия на АД при възрастни. Те значително увеличават периодите без рецидиви и намаляват нуждата от употребата на кортикостероиди за локално приложение.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4:1-191.
- Anstey A. Management of atopic dermatitis: nonadherence to topical therapies in treatment of skin disease and the use of calcineurin inhibitors in difficult eczema. *The British Journal Of Dermatology*. 2009;161:219-220
- Дърленски Р., Демерджијева З., Цанков Н. Кортикофобия при родители на деца с атопичен дерматит. *Дерматол и венерол*, 53; 2015: 27-30.
- Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:228-241.
- Stuetz A, Baumann K, Grassberger M, et al. Discovery of topical calcineurin inhibitors and pharmacological profile of pimecrolimus. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141:199-212.
- Danby S, Chittock J, Brown K, Albenali L, Cork M. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014;170:914-921.
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002;110:e1-e2.
- Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015;135:597-606.
- Leung DY, Hanifin JM, PariserDM, et al. Effect of Pimecrolimus creme1% in the treatment of patients with atopic dermatitis who demonstrate a clinical insensitivity to topical corticosteroids: a randomized, multicentre, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161:435-443.
- Казанджиева Ж, Дърленски Р, Янкова Р, Борова Н, Тонев С, Кадурина М, Господинов Д, Христикиева Е, Николова А, Демерджијева З, Ганчева М, Брезоев П, Цанкова Л, Матеев Г, Василева С, Трашлиева М, Цанков Н. Атопичен дерматит - Национален консенсус на БДД. *Дерматология и венерология*, 2012; 25:68-82.
- AAD Guidelines of care for the management of Atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am AcadDermatol* 2014, 71, 116-132.
- Carr WW. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Paediatric Drugs*. 2013;15(4):303-310. doi:10.1007/s40272-013-0013-9.
- Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology*. 2007;214:289-295.
- Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:808-816.
- Arana A, Wentworth CW, Rivero E, et al. Lymphoma among patients with atopic dermatitis treated with topical corticosteroids and/or topical calcineurin inhibitors (abstract) *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2 Suppl 1):AB3.
- Arana A, Wentworth CW, Rivero E, et al. Lymphoma among patients with atopic dermatitis treated with topical corticosteroids (TCS) and/or topical calcineurin inhibitors (TCIs) (abstract) *Pharmacoevidmiol Drug Saf*. 2010;19:S12.
- Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, et al. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol*.2009;123:1111-1116.
- Hui RL, Lide W, Chan J, et al. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1956-1963.
- Briefing document from Angelika Manthripragada, Epidemiologist, Division of Epidemiology, Office of Surveillance and Epidemiology, FDA Center for Drug Evaluation and Research. Addendum: update on calcineurin inhibitor pediatric literature review, 10 May 2011. Available from URL:<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM255140.pdf>. Accessed 23 Jan 2012.
- Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, et al. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology*. 2009;219:7-21.
- Lin AN. Innovative use of topical calcineurin inhibitors. *Dermatol Clin*. 2010;28:535-545.
- Dang Y, Li Q, Shi F, Yuan X, Liu W. Effect of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or combined with phototherapy for vitiligo treatment: a meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2016;29:126-133.
- Kreuter A, Sommer A, Hyun J, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol*. 2006;142:1138-1143.
- Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V, et al. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial psoriasis: a 16-week open-label study. *Dermatology*. 2008;216:133-136.
- Wollina U. The role of topical calcineurin inhibitors for skin diseases other than atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol [serial online]*. 2007;8:157-173.
- Han YW, Kim HO, Park SH, et al. Four cases of facial discoid lupus erythematosus successfully treated with topical pimecrolimus or tacrolimus. *Ann Dermatol*. 2010 ;22:307-311.
- Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosis in a premenarchal girl. *J pediatric adolescent gynecol*. 2004;17:35-37.
- Weissenbacher S, Merkl J, Hildebrandt B, et al. Pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea: a randomized vehicle-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2007;156:728-732.

РЕПОРТАЖИ

25-ТИ КОНГРЕС НА ЕВРОПЕЙСКАТА АКАДЕМИЯ ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ 28.09-02.10.2016

Двадесет и петият конгрес на Европейската академия по дерматология и венерология се проведе във Виена, Австрия, между 28 септември и 2 октомври 2016-та година и отбеляза рекорден брой посетители – 11,360 участници.

Конгресът бе официално открит на 28 септември с лекция на известния американски учен проф. Стив Катц: „Дерматологията 2016: ако миналото е пролог“, последвана от филм на проф. Алфред Вендъл (носител на награда Еми): „Микроживотът във и върху нашата кожа“.

Научната програма бе с обновен формат и структура, насочен да задоволи нуждите както на специалисти и млади дерматовенеролози, така и на по-опитни специалисти. Лекциите бяха обособени в три главни форума, обозначени с различен цвят според training-level-a на делегатите: Training and educational forum, предоставящ достъп до базисна информация за клиника, хистопатология, физиология; Review and Updates forum, насочен към специалистите дерматовенеролози; Expert Forum, предлагащ най-новото в сферата на науката и проучванията.

Интензивната 4-дневна научна програма включваше 180 сесии с участници от над 30 държави от целия свят. Практически бяха обхванати всички области на дерматологията, включително новите данни в областта на онкодерматологията, псориазиса, инфламаторните и алергични дерматози.

Последният ден на конгреса бе посветен на естетичната и козметична дерматология. На 2 октомври бяха проведени три 90-минутни сесии, покриващи теми като „Естетична хирургия“, „Естетични лазери“, „Филъри и ботулинов токсин“, както и новото поле в тази област „Дермато-козметика“.

Над 700 лектори с доказан клиничен и научен опит представляваха Източна, Северна, Западна и Южна Европа, Америка, Азия и Африка. Едни от най-интересните лекции бяха посветени на

злокачествените заболявания на кожата като тази на Тим Джонсън (Англия) „Биопсия на меланомните сентинелни възли: минало, настояще и бъдеще в новата ера на системните терапии“, а Каролин Робърт (Франция) пък изложи нейните виждания върху имунотерапията при меланома. Проф. Мартин Стейнхоф представи най-новото в областта на невроимунната комуникация между инфламирната кожа и пруритуса. Представителят на Япония д-р Масауки Амагаи насочи вниманието на делегатите към атопичния дерматит или по скоро върху невъзможността за поддържане на хомеостазата на кожната бариера при атопици.

Тазгодишната гореща тема бе фокусирана върху генетиката. Тридесет и двама от най-добрите клинични генетици предоставиха информация относно какво трябва да знаем за генетиката на кожните болести и какво влияние има тя в терапията на пациентите в ежедневната практика.

Колаборацията на Европейската академия по дерматология и венерология с други общности продължава да се развива и това бе доказано с петъчния симпозиум между EADV/AAD (American Academy of Dermatology), както и със сесията на ESDR (European Society of Dermatological Research). Определено заслужи внимание и Spotlights sessions, които предоставиха най-новата информация и иновации в областта на голям спектър от области в дерматологията и венерологията, обобщаващи последните проучвания, както и клинични случаи от цяла Европа. Лектори от Индия и Африка споделиха тънкостите при работата с тъмнокожи пациенти. В допълнение няколко работни групи (workshops) бяха организирани в по-малки помещения, предоставяйки възможност за задълбочени дискусии.

На 25-тия конгрес на Академията бе обявен резултатът от изборите за неин президент. След двугодишен мандат проф. Ервин Тчахлер отстъпи своето място на проф. Лука Борадори от Швейцария, който ще е президент на Академията до 2018 г.

В конгреса взеха участие над 40 български дерматовенеролози. Бяха представени 2375 постера, от които с българско участие: 9 на ККВЗ Медицински факултет, София; 3 на Отделението по дерматология и венерология към Токуда Болница, София; 3 на Отделението по кожни и венерически заболявания при МВР Болница, София; 3 на Кожна клиника, гр. Стара Загора; 3 на Кожна клиника, гр. Варна; 1 на Кожна клиника при ВМА София и 1 на Кожна клиника, гр. Плевен.

В лекционната програма на 25-ия конгрес на ЕАДВ участваха трима български дерматолози. В лекцията си "Стафилококови кожни инфекции" чл. кор. Николай Цанков обърна внимание на бъдещето на антибиотичната терапия и постепенното и заместване с нови технологични достижения. Доц. Жана Казанджиева в лекцията си "Епидемиология на атопичния дерматит" докладва за значителното увеличение на заболяването при деца – до 20%, както и за водещата роля на рН, кожния микробиом и емолиентите в профилактиката на това често срещано заболяване. Младият специалист д-р Карен Мануелян също се изяви на лекторската трибуна с лекцията си на тема „Хидраденитис супуратива“.

Наградата Alumni lecturer of the year бе присъдена на доц. Развигор Дърленски, което е чест за българската дерматология. Тази награда се връчва веднъж годишно на млад дерматовенеролог за научни постижения. Доц. Дърленски бе удостоен с вниманието на делегатите, изнасяйки кратка лекция за неговия професионален и научен опит.

Представените клинични случаи, научни съобщения, доклади и пленарни лекции представиха новите данни и открития в областта на дерматовенерологията за изминалите 2015 и 2016 година.

Маргарита Къчева

ХРОНИКА

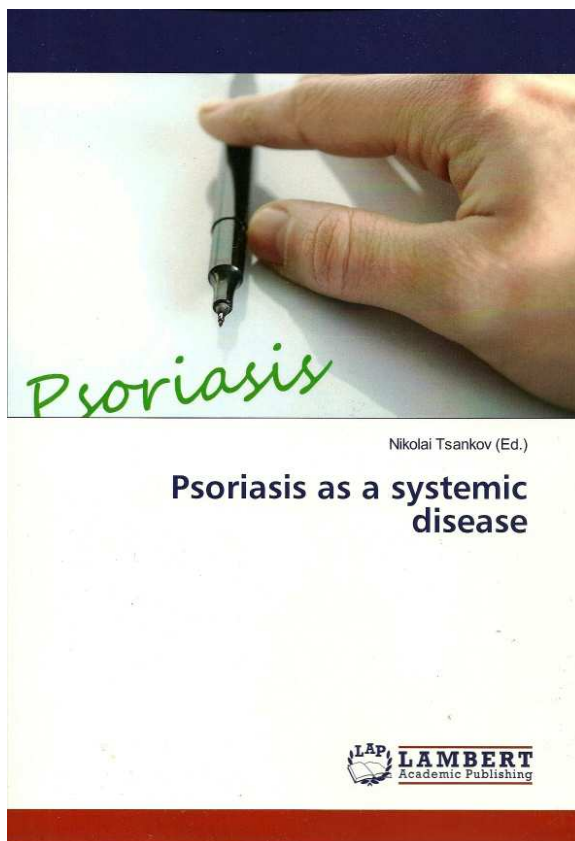
В началото на м. август т. г. академичното издателство LAMBERT Academic Press отпечата на английски език основно преработеното издание на книгата "Psoriasis as a systemic disease", написана от учениците на чл.-кор. проф. Николай Цанков (изредени по азбучен ред): Димитър Антонов, д.м.; Иван Богданов, д.м.; Иван Гроздев, д.м.; Здравка Демерджиева, д.м.; доц. Развигор Дърленски, д.м.; Асен Желязков; доц. Живко Камарашев, д.м.; Тодор Петков, д.м.

Това е едно от първите издания в света, които обособяват псориазиса като системно заболяване.

Книгата дава данни за научните и практическите достижения на българската дерматологична школа в областта на етиологията и терапията на псориазиса, както и съвременни данни за епидемиологията, генетиката, отключващите фактори и патогенезата на заболяването. Описани са характерните клинични форми, хистологичните особености и протичането на псориазис по време на бременност и в ранното детство.

Разгледано е в детайли съвместното протичане на псориазиса с артрит, атеросклероза, метаболитен синдром, затлъстяване, чернодробни заболявания, болест на Крон, злокачествени заболявания, псориазис при пациенти на хемодиализно лечение и след бъбречна трансплантация, псориазис и стрес, псориазис и депресия, както и качеството на живот при болелите.

В раздела терапия са описани действията на всички достъпни биологични средства и т. нар. биосимиларс, както и достиженията на българската дерматология в областта на таласотерапията и лечението с Рифампицин.



Отпечатването на тази книга е завръщане към традициите на българската дерматологична школа с публикуване на книги и монографии в чужбина. Книгата "Psoriasis as a systemic disease" прави достойнство на широк кръг лекари и дерматолози в света съвременните схващания за псориазиса като системно заболяване, както и научните проучвания и публикации на българските дерматолози.

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Изпращането на ръкописите става по електронен път на email: buldermsociety@gmail.com

В списанието се публикуват статии, които не са публикувани в други български или чуждестранни списания. Всички статии подлежат на рецензия. Авторите могат да предложат от 1 до 3 рецензенти, като задължително изпращат и техните email адреси.

Списание "Дерматология и венерология" публикува статии в следните рубрики:

- ♦ уводни статии;
- ♦ обзори;
- ♦ оригинални научни статии
- ♦ терапия на кожните болести и болестите, предавани по полов път;
- ♦ редки клинични случаи;
- ♦ писма до редакцията;
- ♦ репортажи и съобщения за предстоящи конгреси, новини от международната дерматологична общност и дейността на БДД.

Авторите посочват рубриката, за която считат, че е насочена тяхната статия.

Окончателното решение за това може да бъде взето от главния редактор.

Начин за написване на статията:

Всяка страница от изпратената статия трябва да бъде номерирана, като се започне от заглавната страница. Тя трябва да съдържа:

1. Заглавие на статията

2. Имената на авторите, които са изписани както следва: собствено име, инициал на бащино име, фамилно име (Иван П. Великов)

3. Пълен адрес на университетската клиника, болницата, отделението, ДКЦ или частния кабинет на автора. Служебните адреси се отбелязват със звездичка (*), поставена след името на автора. Ако статията е написана от автори, работещи на различни места, адресът на следващия автор се отбелязва с две звездички (**) и т.н.

Например:

Иван П. Великов, Иванка К. Пенчева**, Кирил С. Ганев ****

** Клиника по дерматология и венерология, МФ, МУ, София*

*** Клиника по дерматология и венерология, МФ, МУ, Пловдив*

**** Отделение по дерматология и венерология, ОБ, Кърджали*

Към адресите следва да бъде поставен и email на автора.

Изпратените статии трябва да имат следната структура:

1. Заглавна страница
2. Резюме на български и английски език не повече от 250 думи
3. Ключови думи (3-5). Поставят се след резюметата, съответно на български и английски език
4. Въведение
5. Материал и методи
6. Резултати
7. Обсъждане на резултатите
8. Литература
9. Таблицы (номерирани) и заглавията към таблиците се поставят непосредствено след номера на таблицата
10. Фигури (номерирани) и заглавията към фигурите се поставят непосредствено след номера на фигурата.

Библиография:

1. Имена на авторите
2. Заглавие на статията
3. Година на издаване; том; страници от-до.

Пример:

Петров Н., Иванов Н., Иванов Г. Атопичен дерматит. Дерматол и Венерол, 2016;53:34-39.

Barband A., F. Granel, How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? Eur J Dermatol 2011; 21: 667-674.

Монографии, учебни помагала и книги се цитират по следния начин:

1. Автор и/или автори. Заглавие. Под редакцията (П/р) на редактор(и). Град, Издателство, Година.

Пример:

Дурмишев А., Дурмишев Л. Приложна дерматотерапия. С., Марин Дринов, 2004.

(град София се изписва като „С.“)

Manual of Gender Dermatology. Parish L.C., Brenner S., Parish J.L. Editors. London, Jones&Bartlett Learning.2011.

Глави от монографии, учебни помагала и книги се цитират по следния начин:

Автор(и), Заглавие. В: Редактор(и). Заглавие на монографията, учебното помагало, Книга. Град, Издателство, Година, Страници от-до.

Пример:

Берова Н., Попов Я., Златков Н. Уртикария, Пруриго, Пруритус. В: Никола Ботев-Златков (Редактор). Дерматология и сексуално предавани болести. София (С.), Арсо, 1997, 217-234.

Weinstein L., Swartz M. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Zoderman W. jr., Zoderman W, editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia. Saunders, 1974, 457-472.

Когато авторите на съответните статии, учебници, монографии са повече от трима се цитират имената само на първите трима автори, като се добавя за българските публикации: „**и съавт.**“, а за чуждестранните публикации: „**et al.**“.

Дисертации се цитират по следния начин:

Автор. Заглавие. Описание на дисертацията (д.м. или д.м.н.) Катедра или Клиника, Факултет или Болница, Град, Година.

Пример:

Иван С. Гроздев. Терапевтични подходи при болни от псориазис. Дис., Д.М. Катедра по дерматология и венерология, МФ, С., 2008.

Редакционна колегия на списание „Дерматология и Венерология“