

СЕБОРЕЯ И СЕБОРЕЕН ДЕРМАТИТ

Съвременни предизвикателства



доц. д-р Румяна Янкова

Сектор по дерматология и алергология, УМБАЛ „Пълмед“, гр. Пловдив

Себорея – болест или не? Болест или състояние?

Себореята е състояние с леки функционални отклонения от физиологичните процеси на кожата в определени зони. Характерна за това състояние е възрастовата хронология. Първият тласък е в неонаталната и кърмаческата възраст. При новородените се наблюдава една ранна активност на мастните жлези, с повишена продукция на себум и поява на себорейнозависими заболявания – себорейен дерматит и акне на новороденото (аспе неопаторум). В голяма степен тези явления отразяват хормонални въздействия от госкорошната свързаност с майчиния организъм. В този период настъпва микробна колонизация на кожата, най-вече с дрождите от род *Malassezia* (*Malassezia* spp.) и коменсала *Staphylococcus epidermidis*, който действа срещу и предпазва от патогена *Staphylococcus aureus*. Кожната колонизация съпътства развитието на микробиома на целия организъм. В детството проявите на себорея затихват, постепенно отпада майчиният хормонален контрол. През пубертета започва втори тласък на себореята със силна активност на мастните жлези, който продължава и в зряла възраст,

като контролът се осъществява от собствените полови и други хормонални влияния^[1-3].

Pityriasis simplex capitis (пърхом) – болест или състояние?

Това е междинна форма между състоянието на себорея и заболяването СД, по-често отъждествявано със състояние, отколкото с болест, предвид леките прояви на залющване на скалпа без изявени признаци на възпаление. Последното е минимално и остава субклинично. В някои случаи се придружава от лек непостоянен сърбеж. Засяга 20-50% от населението, а високата честота също причислява пърхота в по-голяма степен към състоянието себорея, а не към заболяването СД^[2,5].

Себорейен дерматит – болест или състояние?

Себорейният дерматит (СД) е заболяване с обективни и субективни клинични симптоми. Засяга 3-5% от на-

селението, като пикът на проявите е във възрастта 30-50 години. СД е папулосквамозна дерматоза с клинични прояви в богатите на себум области на окосмената част на главата, лицето и тялото. Протичането е хронично, с рецидиви, провокирани от разнообразни ендогенни и/или екзогенни фактори. Тежестта на заболяването варира от умерен пърхом до ексфолиативна еритродермия. Патологичните явления на залющен капилциум (пърхом) и СД на гладката кожа са хронични прояви с близки причинни фактори и механизъм на развитие. Тези болестни смущения показват силна корелация с дейността на мастните жлези и всъщност са основните представители на групата на себорейните заболявания^[1,2,5,6].

Клинична картина

При новороденото измененията се развиват предимно по капилциума (млечни кори; *crusta lactea*; *cradle cap*). Промените на скалпа варират от леко залющване до плътни, прилепнали крусти. Те могат да се разпространят върху челото, врата, ретроаурикуларната кожа. В телесните гънки, както и в перигениталната и перианалната зони, могат да възникнат явления на интертриго със зачервена и мацерирани кожа, с везикуло-пустули и последваща дес-

квацията в периферията на пораженията (Фиг. 1 и 2)^[1,6].

По време на и след пубертета активността на мастните жлези отново се засилва, наличната през детството ниска колонизация на *Malassezia spp.* получава нов източник на храна от себума и нейната пролиферация води до залющване, еритем и сърбеж, парене/смъгене, срещани при повече от 50% от юношите и възрастните^[5-7]. Заболяването има пристъпно протичане, със засягане на себорейните зони, включително капилицум, лице (назолабиални гънки, уши и вежди), горната част на гръбния кош (гърди/престернална област) и понякога аксиларни гънки (Фиг. 3 и 4).

Клинично изявеният СД е очевидно възпалително заболяване, разпространящо се извън границите на капилицума, с различна степен на еритем и жълтеникави сквамозни струпвания във и около устията на косменомастните фоликули. Отделни пациенти със СД понякога се представят с инфламаторен еритематозен фоликулит (вероятно причинен от *Malassezia spp.*) и блефарит. Възможни са съчетания с акне и розацея, проявени с различна интензивност, която нерядко преобладава над тази на съпътстващия СД. Тежко протичане с широко разпространение и тенденция към екзематизация и еритродермия се наблюдава при пациенти с Morbus Parkinson, ятрогенни екстрапирамидни синдроми, хроничен алкохолизъм, гастроинтестинални неоплазми и пациенти със СПИН или HIV-серопозитивни лица^[6,8,9].

Патогенеза на СД

Патогенезата на СД е доста сложна и е резултат от патофизиологични взаимодействия между кожните

структури, кожната микрофлора и кожната имунна система. Дрожгите *Malassezia*, представляващи част от нормалната кожна флора, се откриват в по-високи пропорции в себорейните зони на кожата на пациенти със СД. Ролята на *Malassezia spp.* се отнася до разграждане на себума, образуване на свободни мастни киселини (олеинова, арахидонова) от триглицеридите, иритация, възпаление и хиперпролиферация в епидермиса с непълна диференциация на корнеоцитите и последваща нарушена бариера на stratum corneum. Все пак при проучвания не се установява пряка позитивна корелация между количеството на дрождите в сквамите при обостряне на СД на капилицума, но има променена имунна реактивност към наличните дрожди. Сред видовете *Malassezia*, най-често свързани със СД са *M. restricta* и *M. globosa*. В микробиома на кожата, особено в зоната на капилицума, се включват *Staphylococcus spp.* (*S. epidermidis*), *Propionibacterium/Cutibacterium acnes* и групи бактерии (*Acinetobacteria*, *Proteobacteria*, *Microbacteria*)^[6,8,10,17].

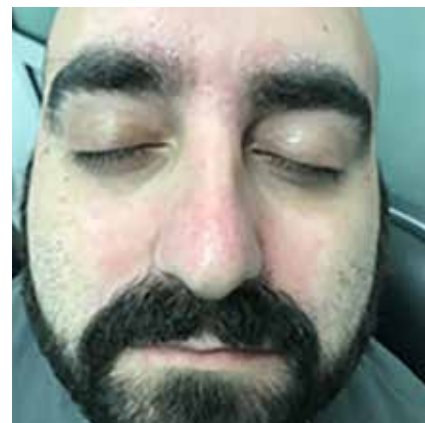
В допълнение, при СД се отбелязват промени в някои биомаркери с отношение към процесите на възпаление, хиперпролиферация и нарушена кожна бариера. Отклонения са установени в активността на т.нар. микробни патоген-свързани молекулни модели (PAMPs) и техните рецептори, Toll-like и NOD-like (Nucleotide-binding and Oligomerization Domain-like) рецепторите, които предизвикват вродени имунни отговори и секреция на антимикробни пептиди. Клетките на Лангерханс взаимодействат с микробните антигени в епидермиса с оглед откриване на нарушения в кожната бариера. Толерансът на кожата е



Фигура 1:
Себорейен дерматит при кърмаче – скалп



Фигура 2:
Себорейен дерматит при новородено

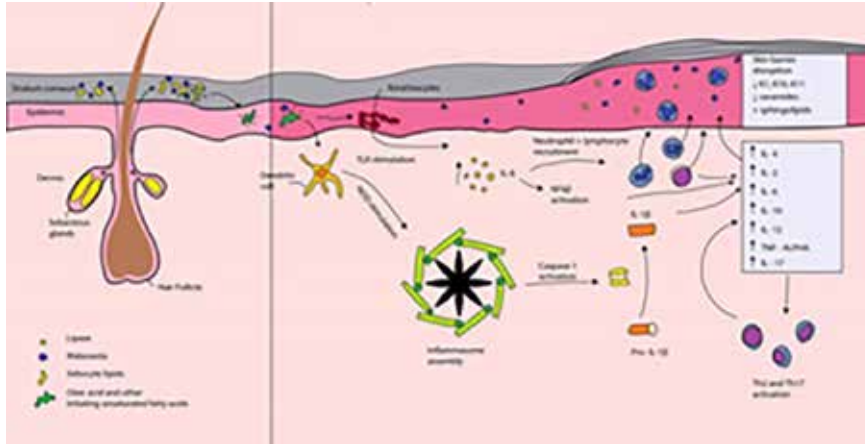


Фигура 3:
Себорейен дерматит, лице – Т зона



Фигура 4:
Себорейен дерматит - скалп

Фигура 5:
Патофизиология
на себориен
дерматит
(адаптирано от
Adalsteinsson, JA
et al)



зависим от регулаторните Т-клетки (Treg), като подгрупа от лимфоцити (Th2, Th17) проникват в кожата около космения фоликул и регулират кожната микробна колонизация чрез цитокините TGF-Beta и IL-10. При СД промените в себума създават благоприятни условия за *Malassezia* като доминиращ вид в етиологията на заболяването. Повишената колонизация с *Malassezia*, от своя страна, води до разграждане на себума, освобождаване на свободни мастни киселини (олеинова, арахидонова), както и допълнителни фактори като индол и маласезин причиняват иритация и възпаление в кожата. Повишаването на нивата на хистамин в резултат от дегранулация на мастоцитите, на азотен оксид, различни протеини и инфламаторни цитокини (IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α, beta-defensins, IFN-γ), обосновава възпалителния процес, сърбежа и иритацията при СД (Фиг. 5)^[8,11,18,19].

Данните за генетична предизпозиция при СД са ограничени, но съвременни проучвания установяват, че някои подтипове на човешки левкоцитен антиген (HLA) са свързани с възможен риск от развитие на заболяването. Напоследък 11 генни мутации или протеинови дефицити (ACT1, C5, IKBKG, STK4 и др.) са

идентифицирани като индуктори на СД или подобни на СД (SD-like) кожни промени. СД се представя също и като коморбидност при някои системни заболявания особено при HIV-инфекция (20-83%) и Morbus Parkinson (60%)^[8,19].

Диагноза на СД

Диагнозата на СД се поставя изключително на базата на клиничната симптоматика. Историята на заболяването обикновено се използва като основа за изграждане на клиничната диагноза^[1,3,7]. Кожна биопсия и патохистологично изследване могат да се окажат необходими при лица с неясни екسفолитивни еритемни дерматози. При СД хистологичната находка често е неспецифична и представя остра или хронична фаза. В острата фаза възпалението е локализирано перифоликуларно и периваскуларно. Патологичният процес се характеризира с изразена спонгиоза, псориазиформна епидермална хиперплазия, паракератоза около фоликуларните устия, фоликуларна оклузия и неравномерна акантоза. Неутрофили се установяват в периферията на свежи лезии. Хроничният СД нерядко наподобява

хистологично псориазис, но с липса на абсцеси на Munro, по-слаба папиломатоза и с проявена лимфоцитна инфилтрация^[12,13].

Микробиологично/микологично изследване доказва етиопатогенната роля на дрождите *Malassezia*. Бактериални култури могат да покажат засилено присъствие на *Staphylococcus spp.* и намален брой *Propionibacterium asnes* в епидермален материал при обостряне на СД на капилицума^[11,12]. Микологична култура се прави рядко за изключване на дерматофитна гъбична инфекция.

При детайлно обследване на пациенти, както и за целите на изследователски и проучвателни дейности, се използват отпечатъчни проби, количествена оценка на десквамацията, функционални биоинструментални методи (трансепидермална водна загуба, кожна хидратация, съдържание на себум на кожата повърхност) и специализирани изследвания (лазер-доплер велосиметрия, дерматоскопия, имунологични и молекулярни методи)^[14-16].

Диференциална диагноза на СД

В диференциално-диагностичен план лезиите на СД на лицето могат да наподобят тези на остър кожен лупус еритематозус (двустранна маларна ерупция) и на розацея. В телесните гънки кожните промени трябва да бъдат диференцирани от иритативен или алергичен контактен дерматит, от инверсен псориазис, повърхностна микоза и еритразма. Лангерхансовата хистиоцитоза може да засегне телесните гънки и скалпа, с клиничен изглед, сходен с този на СД, но при наличие на хемо-



НОВИНИ

рагичен компонент в лезиите, насочва към първата диагноза.

Лечение на СД и себорея

Целта на лечението на СД е да се контролира възпалението, пролиферацията на микроорганизмите и омазняването. Използват се различни класове лекарства и терапевтичният арсенал в тези направления е доста обширен. Първото правило е да се информират пациентите относно хроничния, рецидивиращ ход на болестта.

При леките форми на СД, както и при пърхота, е налице слаба тъканна реакция почти в рамките на физиологичния процес, която може да се повлияе само от козметични мероприятия. Отговорът на лечението обикновено настъпва бързо, но е преходен и предполага последователна грижа за засегнатите участъци. При слаби клинични прояви на СД често е необходимо лекарствено лечение, но някои козметични средства могат също да се окажат ефективни. Хидратиращи кремове се прилагат в 30.7% от случаите^[3,10,18].

Най-често използваните лекарства са кортикостероидите (59.9%) и имидазоловите антимикотици (35.1%), локални калциевринови инхибитори се прилагат в 27.2% от случаите, както и други фармакологични лечения като системни антихистамини, разнообразни природни лечения в 5.1%^[18-20].

Различни терапевтични средства са използвани за повлияване на СД и те са групирани според съответни специфични ингридиенти и техните активности. Сапуни, съдържащи ке-

токоназол и сяра, със или без салицилова киселина, както и чаено дърво (*Melaleuca alternifolia*), са ефективни при СД поради техния противогъбичен потенциал^[18-20].

Шампоаните са класифицирани в зависимост от техния ефект. Препаратите с антипролиферативно действие съдържат каменовъглен катран и негови производни. Те са с антимикотични свойства, инхибират клетъчното делене в епидермиса, което е причина за образуването на сквами.

Антифунгиални компоненти в шампоани са селенов сулфид (Selsun), кетоконазол (Nizoral, Ketozal), цинк пиритион, циклопирокс, пироктон оламин (Dermo Capillaire, Kelual DS, Node DS+, Neoval, Novophane, SebaMed, Sebomax Control, Здраве Форте и др.). Кератолитични съставки на базата на салицилова киселина (2-6%), със или без сяра (2-5%), спомагат за отстраняването на слепените сквами.

Противовъзпалителни ингридиенти, като кортикостероиди, се влагат в шампоани от някои задгранични производители. Комбинацията от различни активни компоненти в един продукт или тяхното ротационно приложение с няколко продукта, води до по-висока ефективност и по-малко рецидиви^[8,18-20].

Локални антимикотични препарати: кетоконазол (Nizoral), както и други имидазолови производни (Clotrimazole, Miconazole) и противогъбични средства от други фармакологични класове, като циклопирокс, цинк пиритион (Gingira) ундециленова киселина, могат да се използват под формата на лосиони или кремове. Те се прилагат винаги при рецидивите на СД. Антиандрогенният ефект на тези лекарства остава

Връзката между стреса и ПСОРИАЗИСА

Животът с хронично състояние може да бъде стресиращ. Това е особено вярно за повечето дерматози като псориазис например. Въпреки че няма дефинитивно лечение, псориазисът може да бъде контролиран чрез редуциране на стрес факторите. Връзката между стреса и псориазиса е сложна и върви в двете посоки. Стресът е известен тригър за обостряне на дерматозата, а хората, които развиват това хронично-протичащо сквамозно заболяване, се притесняват от начина, по който псориазисът ги кара да изглеждат и чувстват.

„Сам по себе си стресът няма как да е единствена причина, която да доведе до появата на оплакванията“, казва Евън Ридер, доктор по медицина, асистент по дерматология в NYU Langone Health. Той добавя: „Но той може да предизвика екзацербация на състоянието при някой, който вече е генетично предразположен към псориазис“. Ако само един родител го има, рискът за поколението е 15%, докато при двама – се повишава на 75%. Точно защо стресът причинява пристъпите, изследователите не знаят. Хората с псориазис изглежда имат проблем с остта хипоталамус–хипофиза–надбъбречна жлеза (НРА), която контролира реакцията на тялото им към стреса. Освен консултация с дерматолог, лекарите препоръчват разговор с психотерапевт. Биологичното лечение на псориазиса е насочено към определени молекули в тялото, участващи в причиняването на възпаление, като помага на имунната ви система да работи правилно. Тези лекарства помагат за облекчаване и на депресията и подобряване на качеството на живот докато изчистват кожата.

предмет на разискване, а дозата, необходима за този ефект, е много висока (еквивалентна на 600-800 mg/дневно перорален кетоконазол) и е малко вероятно тази доза да бъде достигната с локално лечение. От друга страна, има индикации, че някои противогъбични средства имат антиинфламаторен ефект, сравним с този на хидрокортизон. Например, циклопирокс оламин инхибира ефекта на 5-липооксигеназата и циклооксигеназата *in vitro*^[18-20].

Локални кортикостероиди: те могат да се използват под формата на разтвори, лосиони, спрейове, кремове и унгвенти [хидрокортизон бутират (Locoid), бетаметазон дипропионат (Diprosone), мометазон фуоат (Elocom), бетаметазон валерат (Betnovate), метилпреднизолон ацепонат (Advantan), клобетазол пропионат (Dermovate, Clobederm, Clovate)]. Водят до бързо подобрение на симптомите (еритем, десквамация и сърбеж). Въпреки това често се получава феномен на възвръщане (rebound phenomenon) и рецидиви. Тяжното приложение трябва да е за кратко време заради страничните ефекти при продължителна употреба^[18-20].

Локални инхибитори на калциневрин: пимекролимус 1% (Elidel) и макролимус 0.03 и 0.1% (Protopic). Представяват алтернатива на локалните кортикостероиди с противовъзпалително действие върху СД, което е равно на или по-високо от това на локалните кортикостероиди с ниска ефективност без страничните ефекти на последните. Могат да се използват веднъж или два пъти на ден. Понасят се добре от кожата и организма като цяло и предоставят възможност при резистентни форми на СД на лицето. Тези лекарства осигуряват по-продължителни

ремисии от тези, постигнати с локални кортикостероиди^[17,20].

Други терапевтични възможности

Метронидазол 1% гел/крем (Metrosa, Metrogel, Асеа), често използван за лечение на розацея; калципотриол/витамин D3 (Daivonex, Daivobet, Хамил), локален литиев сукцинат, бактерицидният анти-акне бензоил пероксид, също проявяват известно антисеборейно въздействие^[18-20].

Нови данни

Дори лек, олиго- или асимптоматичен, СД може да има сериозно въздействие върху качеството на живот. При млади хора, особено жени, при засягане на скалпа и лицето, е установена сигнификантна асоциация с ниско качество на живот. Засега все още не е напълно изяснено как СД отговаря на различните типове блокери на интерлевкин, като IL-4 (главно dupilumab), IL-17 и IL-23 инхибитори.

Възможно е т.нар. Head and Neck Dermatitis, добре познат нежелан ефект на dupilumab, да се дължи на повишени нива на IL-17 в болестно променените участъци. Все пак напоследък има единични обнадеждаващи публикации за приложение на локален roflumilast (под форма на 0.3% пiana) при псориазис и СД^[21].

Тези данни, както и високата степен на засягане на човешката популация, потвърждават необходимостта от добро познаване и адекватно лечение и обгрижване на кожата и косата при лицата със себорея и СД. ■

КНИГОПУС:

1. Златков, Н.Б. Дерматологична диференциална диагноза. Мед. изд. Патков, С., 2003.
2. Sasseville D et al. Seborrheic dermatitis in adolescents and adults. UpToDate, Mar 12, 2018.
3. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. J Clin Invest Dermatol 2015;3(2):10.
4. Зисова Л. Дрожь от рог Malassezia и тяжната роля в етиологията, протичането и терапията на себорейния дерматит. Автореферат (гм). МУ-Пловдив, 2006.
5. Xu Z, Wang Z, Yuan C, et al. Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms. Sci Rep, 2016;6:16.
6. Argirov A, Bakardzhiev I. New insights into the etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. J Clin Res Dermatol. 2017;4:1-5.
7. Handler MZ. What is the pathophysiology of seborrheic dermatitis? MedScape Dermatol Updated: Nov 13, 2020.
8. Adalsteinsson, JA, Kaushik, S, Muzumdar, S, Guttman-Yassky, E, Ungar, J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. Exp Dermatol. 2020; 29: 481–489.
9. Vijaya Chandra S.H., Srinivas R., Dawson T.L., Common J.E. Cutaneous Malassezia: Commensal, Pathogen, or Protector? Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021, 10, art. no. 614446.
10. Dessinoti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. Clin Dermatol, 2013;31:343-351.
11. Schwartz JR, Messenger AG, Tosti A, et al. A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis – Towards a more precise definition of scalp health. Acta Dermato-Venerol, 2013;93(2):131-137.
12. Piérard GE, Courtois J, Ritacco C, et al. From observational to analytical morphology of the stratum corneum: progress avoiding hazardous animal and human testings. Clin Cosm Investig Dermatol, 2015;8:113-125.
13. Park J-H, Park YJ, Kim SK, et al. Histopathological differential diagnosis of psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp. Ann Dermatol, 2016;28(4):427-432.
14. Robinson MK, Mills KJ. Noninvasive clinical assessment of skin inflammation. Handbook of cosmetic science and technology, Fourth edition. Barel OA, Paye M, Maibach HI (edit.) CRC Press, Boca Raton, Florida. 2014;34 pp. 375-383.
15. Lallas A, Argenziano G, Apalla Z, et al. Dermoscopic patterns of common facial inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014;28:609-614.
16. Kibar M, Aktan Ş, Bilgin M. Dermoscopic findings in scalp psoriasis and seborrheic dermatitis: Two new signs; Signet ring vessel and hidden hair. Indian J Dermatol, 2015;60(1):41-45.
17. Янкова Р. Приложение на локален макролимус при себорейен дерматит на лицето – реактивно и проактивно. Дерматол Венерол, 2014;52(1):35-47.
18. Vascon RA, Mizoguchi H, Schwartz JR. Assessing therapeutic effectiveness of scalp treatments for dandruff and seborrheic dermatitis. Part 1: A reliable and relevant method based on the adherent scalp flaking score (ASFS). J Dermatol Treat, 2012;5(3):232-236.
19. Turlier V, Viode C, Durbise E, et al. Clinical and biochemical assessment of maintenance treatment in chronic recurrent seborrheic dermatitis: Randomized controlled study. Dermatol Ther, 2014;4(1):43-59.
20. Del Rosso JQ. Adult seborrheic dermatitis: A status report on practical topical management. J Clin Aesthet Dermatol, 2011;4(5):32-38.
21. Kircik LH, Moore A, Bhatia N, et al. Once-daily roflumilast foam 0.3% for scalp and body psoriasis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled phase 2b study. Presented at: AAD VMX 2021; April 23-25, 2021.