



УДК 616-001.18/.19-092-285

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.7.2022.1527>

Кравець О.В. , Горбунцов В.В., Седінкін В.А., Єхалов В.В.   
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

## Pernio — найменш тяжке локальне холодове ураження (науково-літературний огляд)

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2022;18(7):21-28. doi: 10.22141/2224-0586.18.7.2022.1527

**Резюме.** Місцева холодова травма являє собою певну проблему мирного часу та тотального військового вторгнення. У сучасних керівництвах практично не приділяється увага найменш тяжкому локальному холодовому ураженню — перніозу. Однак не слід недооцінювати такого варіанта локальної холодової травми, хоча це може бути мінучий безпечний стан, оскільки не виключаються його досить серйозні наслідки та ускладнення, які інколи супроводжуються хронізацією процесу і навіть інвалідизацією.

**Ключові слова:** локальна холодова травма; перніоз; перебіг; диференційна діагностика; лікування

Місцева холодова травма в загальній структурі травматичних пошкоджень мирного часу в зоні з помірним кліматом становить близько 1 %, а в Сибіру, на Далекому Сході та в Північній Євразії досягає 6–20 %. Актуальність проблеми місцевої холодової травми зумовлена значними моральними, фізичними й економічними збитками, що завдаються людству. Останніми роками відзначають чітку тенденцію до збільшення кількості потерпілих від холодової травми в регіонах з помірним кліматом. Місцева холодова травма є переважно сезонною, у мирний час її частота значно менша, ніж при активних військових діях [1–3].

Під час контртерористичної операції на Північному Кавказі холодові ураження становили в цілому близько 1–2 % та мали яскраво виражений сезонний характер (осінь, зима, весна). Найбільш часто військовослужбовці отримували холодові ураження, перебуваючи в засідці або дозорі — 55,4 %, у розвідці — 28,6 %, на блокпостах — 7,6 %, на бронетехніці — 7,1 %, при несенні вартової служби — 1,3 %. Переважали ураження нижніх кінцівок (74,0 %). Ураження ділянок ліктьових (2,4 %), колінних суглобів (2,4 %) та сідниць (1,3 %) були характерні для снайперів, які тривалий час перебували в лежачому положенні на снігу [4, 5].

*Ходить Мороз у кожусі і ворушить довгим вусом,  
Біля нього Морозниця, дуже гарна молодичка.*

*Борщ С. Казкова українська зима (2017)*

*Pernio* (перніоз, озноблення, морозниця, *chilblains*) являє собою найбільш легке місцеве холодове ураження, яке проявляється як ідіопатичне локалізоване запалення шкіри. Назва *chilblains* утворилася з двох староанглійських слів *chill* (холод) та *blegen* (біль). Термін *pernio* походить від латинського слова *perna*, що означає «окіст з беконом». Назву *Pernio* мав колишній муніципалітет у провінції Західної Фінляндії, країни із суворим кліматом, де озноблення шкіри зустрічалося досить часто. У 2009 році населений пункт був поєднаний з містом Сало. Мігранти поділяють, що улюблений український продукт з такою назвою досить ефективно використовувався містянами для лікування морозниці, але це не більше як жарт.

На жаль, у сучасних керівництвах з локальної холодової травми ознобленню приділяється недостатньо уваги, між тим це може бути мінучий безпечний стан, але не виключаються його досить серйозні наслідки та ускладнення, які інколи супроводжуються хронізацією процесу і навіть інвалідизацією.

Найбільш значним фактором ризику озноблення є вплив холодного та вологого клімату, *pernio* часто

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; тел. +38 (063) 276-64-35; e-mail: [sesuaily@gmail.com](mailto:sesuaily@gmail.com)

For correspondence: Vasyi Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; phone +38 (063) 276-64-35; e-mail: [sesuaily@gmail.com](mailto:sesuaily@gmail.com)

Full list of authors information is available at the end of the article.

зустрічається в районах без центрального опалення, наприклад у багатьох частинах Великобританії та Північної Європи. Уперше озноблення було описано у Західній Європі, але існує безліч публікацій про випадки і в інших частинах світу. Характеристики здаються подібними у більшості регіонів (Західна Європа, Північна Америка, Індія, Туреччина, Бразилія, Ірак та Пакистан). На сьогодні морозниця менш поширена, але все ще зустрічається в помірному вологому кліматі на півночі Західної Європи та Сполучених Штатів Америки. Через асоціацію стану з дією холоду та вогкості можна зазначити, що випадки мають сезонний характер, зі збільшенням поширеності у зимові місяці та зменшенням кількості випадків, коли навесні знову настає тепло [6–9].

Розвивається перніоз у сприйнятливих осіб, які піддаються впливу незаморожуючого холоду. Ураження зазвичай починаються восени або взимку і зникають навесні або на початку літа. Випадки морозниці можуть обумовлюватися тенденціями зимової моди (2 пацієнти повідомили, що взимку носять сандалі) [7].

Поширеність перніозу важко оцінити, зокрема, через діагностичні труднощі. У Нідерландах поширеність коливається від 0,9 на 1000 до 1,7 на 1000, за даними Нідерландського інституту досліджень служб охорони здоров'я (NIVEL) [10]. Епідеміологічно *pernio* найчастіше зустрічається у жінок і виникає у віці 15–30 років з відповідною поширеністю від 0,9 до 21 на 1000 проти 0,6 на 1000. Співвідношення жінок і чоловіків 2,64 : 1, середній  $\pm$  SD вік 24,6  $\pm$  14,7 року. Робота клерком була найпоширенішою професією (37 %,  $P = 0,01$ ) [6, 11]. Деякі дослідження вказують на підвищений ризик перніозу у жінок, які палять, та у людей з масою тіла нижче за норму. Схильність до розвитку перніозу простежується при нервовій анорексії або інших станах, що спричиняють втрату маси тіла (частіше зустрічається у підлітків). Це передбачає, що терморегуляція відіграє центральну роль у цьому розладі. Часто повідомляється про низький індекс маси тіла (< 25 %) [6, 7, 12, 13]. Результати ретроспективних досліджень доводять, що до половини військового складу жіночого відділення британської армії у віці до 40 років під час Другої світової війни зазнали озноблення на півночі Європи [13]. Існують повідомлення про виникнення перніозу у дітей та осіб похилого віку [12]. Нехтування батьками надмірним впливом холоду на дитячий організм також призводить до ідіопатичного озноблення [7]. Існують повідомлення про фенотипову сімейну агрегацію при хронічному перніозі з відносним ризиком [6].

Озноблення є болісною травмою, яка спричиняє незначне або непостійне погіршення, є результатом звуження дрібних судин у шкірі внаслідок впливу холоду з наступним витоком крові до навколишніх тканин після зігрівання. Найчастіше *pernio* вражає акральну шкіру і в першу чергу виникає як реакція на холодні та вологі умови. Зазвичай це гостре ідіопатичне захворювання, проте існують і хронічні форми. Травмована шкіра червона, опухла, а також подразлива, гаряча на дотик, можливе свербіння [13, 14]. Найчастіше вражає пальці ніг. Може виникнути раптово, більшість го-

стрих епізодів починаються протягом 12–24 годин після дії холоду і спонтанно припиняються у терміни до 2 тижнів; однак у деяких пацієнтів можуть розвинути хронічні ураження, які тривають 3–4 місяці. Симптоми можуть минати незворотно, але можливі рецидиви кожної зими [12, 13, 15].

Точна причина перніозу невідома, але це, мабуть, аномальна реакція кровоносних судин на вплив холоду. Дослідники вважають, що вплив холоду призводить до звуження кровоносних судин, що знижує вміст кисню у тканинах. Постійна гіпоксія призводить до запальної реакції. Вологість у холодну погоду, ймовірно, відіграє роль, призводячи до більшої втрати тепла шкірою та більш активного звуження кровоносних судин [13].

Типові прояви ідіопатичного озноблення включають макулярну або папульозну висипку, поодинокі або численні ураження у вигляді ціанотичної гіперемії, плям, папул або вузликів, які виникають у відповідь на вплив холодного та вологого середовища. Шкіра уражених пальців може бути дещо набряклого або лущиться. Інколи виникають ерозії, виразки, везикули або рубці [13, 14, 16]. При *pernio* ділянки шкіри можуть бути сверблячими, чутливими та болісними. Симптоми можуть включати відчуття печіння, утворення пухирів або лущення. Ураження здебільшого двобічні, симетричні, локалізуються на руках або ногах, найчастіше з ураженням пальців, зі значно меншою частотою можуть уражатися вуха, ніс або сідниці. Перніоз стегон зустрічається досить рідко і в літературі пов'язується з їздом верхи («перніоз вершників») або з іншими рекреаційними видами діяльності з тривалим впливом холоду та вологості (сидіння на металевих або кам'яних конструкціях). Вважається, що носіння тонкого та тісного одягу буває достатньо для розвитку озноблення у сприйнятливого суб'єкта [13, 17]. Існують повідомлення про дистрофію нігтів у пацієнтів з перніозом після тривалого перебування у холодних та вологих умовах [18].

Патофізіологія та патогенез перніозу залишаються значною мірою невідомими. Тим не менш вважається, що існує деякий зв'язок зі спазмом судин як з первинною патофізіологічною ознакою, особливо коли пацієнт перебуває у холодних та вологих умовах протягом тривалого часу. У невеликому дослідженні, проведеному клінікою Мейо, вчені піддали п'ятьох пацієнтів з ознобленням в анамнезі зануренню у крижану воду і проаналізували реакцію їх судин. Вони визначили, що всі пацієнти демонстрували спазм судин при дії ванни з крижаною водою, потенційно формуючи мету для фармакологічної терапії у пацієнтів з ознобленням [19, 20]. Спричинений холодом судинорозширювальний рефлекс є захисною фізіологічною реакцією, яка періодично відкриває кровоток, щоб забезпечити реперфузію та запобігти ішемії шкіри. Гіпотеза полягає в тому, що у пацієнтів з ознобленням формується стійкий тривалий спричинений холодом вазоспазм, який призводить до гіпоксемії з наступною вторинною запальною реакцією. Передбачається нервово-судинна нестабільність з неадекватною реакцією нервової системи на температуру [6].

Озноблення зазвичай не пов'язане із системним ураженням, однак його симптоми можуть бути пов'язані з кріоглобулінами або холодowymi аглютинінами [21]. У дітей наявність кріопротейнів (холодові аглютиніни та кріоглобуліни) зазвичай асоціюється з *pernio* [7].

Діагноз *pernio* часто випускають із уваги або ігнорують, що призводить до ситуацій, коли пацієнти піддаються необгрунтованому тестуванню та неадекватному лікуванню [21].

Діагноз найчастіше ґрунтується на клінічних ознаках і на ретельному зборі анамнезу та результатах об'єктивного статусу. Ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження мають вирішальне значення для оцінки та діагностики озноблення. У цілому, ставлячи запитання про час появи уражень, недавній вплив холоду і поліпшення симптомів при його усуненні, можна звужити диференціювання до перніозу або принаймні до одного з інших вазоспастичних патологічних процесів [12].

До діагностичних критеріїв входять початок/погіршення стану в більш прохолодні місяці (лістопад — березень), гістопатологічні дані при біопсії шкіри (дермальний окуляр з поверхневим і глибоким лімфоцитарним інфільтратом), відсутність ознак червоного вовчачка й ефективна відповідь на консервативне лікування [6].

Результати капіляроскопії можуть бути у межах норми або демонструвати неспецифічні відхилення, як при акроціанозі, тому цей діагностичний метод не є достовірним інформативним [6].

При гістологічному дослідженні зазвичай виявляють набряк дерми та лімфоцитарні периваскулярні та периекринні запальні інфільтрати. Уражені ділянки можуть мати характерний мікроскопічний рисунок із набряком та потовщенням стінок кровоносних судин та навколишніх запалених клітин. В епідермісі можуть спостерігатися поодинокі некротичні кератиноцити та вогнища базальної вакуолізації. Є характерним поширення інфільтрату переважно навколо скринної залози, гістологічні ознаки лімфоцитарного інфільтрату, набряку дерми та некротичних кератиноцитів можуть підтвердити діагноз перніозу. Біопсія сьогодні перестала бути рекомендацією, оскільки результати гістологічного дослідження неспецифічні, тобто біопсія шкіри не показана, за винятком випадків, коли лікар підозрює інше захворювання (у пацієнтів із гематологічними порушеннями, такими як парапротеїнемія, хвороба Рейно, системний червоний вовчак, вірусний гепатит або злоякісне новоутворення) [6, 12, 13, 20]. Гістологічні звіти про підтверджене озноблення дуже нечисленні, що робить послідовний гістологічний діагноз складним і значною мірою неспецифічним. Тим не менш провідні ознаки *pernio* містять шкірний інфільтрат із супутнім набряком. Периекринний тропізм є специфічною характеристикою [20, 22].

Жодні спеціальні тести не можуть підтвердити діагноз, але озноблення часто запідозрюється на підставі поєднання дії холоду, картини симптомів та зовнішнього вигляду пальців ніг. Лабораторні тести та візуалі-

зація зазвичай не потрібні, якщо немає занепокоєння щодо можливого альтернативного діагнозу. Наприклад, якщо симптоми тяжкі, або нетипові, або зберігаються протягом багатьох тижнів, може знадобитися додаткове тестування.

Залежно від ситуації можуть бути застосовані методи лабораторної діагностики, щоб виключити інші стани, які здатні спричинити аналогічні зміни шкіри на пальцях ніг. Можуть бути розглянуті васкуліт, гепатит, ревматологічні захворювання або порушення згортання крові, що провокується синдромом антифосфоліпідних антитіл. Аналізи крові можуть включати загальний аналіз крові для виявлення відхилень у кількості лейкоцитів; швидкість осідання еритроцитів або С-реактивний білок для виявлення запалення; тест на антинуклеарні антитіла (АНА) для виявлення ревматологічного або автоімунного захворювання; електрофорез білків сироватки для виявлення захворювань крові та/або антифосфоліпідні антитіла для виявлення тенденції до згортання крові. При *pernio* тест на АНА зазвичай є негативним або нормальним, як і інші аналізи крові. Залежно від клінічної картини та провокуючих факторів кріоглобуліни сироватки також є варіантом, якщо це вважається за доцільне. Оскільки кріоглобуліни рідко пов'язані з ознобленням, їх часто виключають із початкового тестування та досліджують лише після проведення стартового обстеження. Додаткові дослідження підбираються з урахуванням індивідуальних симптомів [6, 20, 23].

*pernio* у дітей може бути пов'язане з кріопротейном. Американське дослідження виявило кріоглобуліни або холодкові аглютиніни у 50 % дітей з ознобленням, тоді як у дорослих кріоглобуліни були зареєстровані лише у 2,5 % пацієнтів. Далі проводять скринінг системних симптомів і основного автоімунного захворювання [12].

*pernio* можна назвати первинним або ідіопатичним, коли воно виникає випадково і не визначена конкретна причина. Зазвичай воно минає само по собі протягом кількох тижнів, але може тривати довше і повернутися наступного року. Перніоз лише зрідка буває вторинним, існує кілька форм вторинного озноблення, вони найімовірно рідкісні, і пряма асоціація клінічно не корелює з численними дослідженнями з причини обмеженості кількості випадків. Найбільш поширеною формою вторинного озноблення є асоціація із системним червоним вовчаком і подальшим розвитком червоного вовчачка з ознобленням (СНЛЕ), захворюваннями сполучної тканини, кріоглобулінемією, моноклональною гаммапатією, проліферативними порушеннями лінії клітин крові, анорексією та захворюваннями, які спричиняють зниження маси тіла. У результаті, незважаючи на те, що більшість випадків озноблення є ідіопатичними, уявлення про нього має спонукати лікаря провести скринінг деяких із найбільш поширених вторинних станів, які, як відомо, спричиняють озноблення [12, 13, 20, 24, 25].

За віковим розподілом пацієнти з вторинним перніозом старші за пацієнтів з первинним. Немає істотних гендерних відмінностей у вторинному перніозі, тоді як первинний перніоз найчастіше зустрічається у

жінок [11, 15]. При хронічному мієломоноцитарному лейкозі обмороження може передувати гематологічному захворюванню за кілька місяців.

Дослідження показали, що *pernio* є симптомом бластного кризу у пацієнтів із діагнозом гострого лімфобластного лейкозу [25].

Диференціальну діагностику ідіопатичного перніозу проводять із низкою вторинних озноблень.

*Вовчак Хатчінсона з ознобленням (CHLE)* — хронічний небезпечний для життя патологічний стан, який може бути пов'язаний із хронічним фіброзним саркоїдозом, гіперглобулінемією та гіперкальціємією. CHLE є рідкісним дерматологічним захворюванням, яке часто плутають з іншими формами озноблення або васкулітними процесами. Проявляється виникненням інфільтрованих еритематозних бляшок, які вражають шкіру навколо носа. Лікування необхідне, щоб запобігти косметичним дефектам і психологічним наслідкам. Такий стан важливо вчасно розпізнати, щоб уникнути затримки лікування та погіршення стану, як фізичного, так і психологічного. Через сімейну генетичну спадковість та можливу асоціацію із системним червоним вовчаком специфічний діагноз вовчака Хатчінсона з ознобленням стає пріоритетним, коли у пацієнта виявляються перніоподібні симптоми. CHLE значною мірою є ідіопатичним, але сімейні варіанти пов'язані з кількома різними генетичними мутаціями, включно з *TREX1*, *SAMHD1* і *STING*. Перієкринний тропізм при вовчаковому ознобленні не спостерігається. При ознобленому вовчаку імунопатологією є шкірні відкладення імуноглобулінів та комплементу. Дермальний інтерстиціальний фібриновий ексудат та рясний шкірний муцин при відсутності набряку та наявності вакуолізацій частіше виявляються при вовчаку з ознобленням, але також можуть бути присутніми при ідіопатичному перніозі [6, 9, 16, 20, 26–29]. Якщо анамнез, фізикальне обстеження або біопсія шкіри свідчать про можливість червоного вовчака або гіперкоагуляції, слід призначити відповідні лабораторні скринінгові дослідження. У звітах про клінічні випадки та невеликі серії досліджень повідомлялося про перніоз, пов'язаний з позитивною реакцією на вовчаковий антикоагулянт, позитивною реакцією на антифосфоліпідні антитіла, кріопротейнемією та atopією (особливо у дітей) [12]. Сімейний червоний вовчак з ознобленням був зареєстрований у двох родин і успадковувався за автосомно-домінантним типом. У цих сім'ях були продемонстровані мутації в гені *TREX1*, який кодує 3'-5' екзонуклеазу репарації 1. Цікаво, що мутації *TREX1* також були описані у пацієнтів із системним червоним вовчаком [12]. Імуногістохімія показує, що інфільтрат складається в основному з CD3+ Т-клітин, пов'язаних з CD68+ макрофагами та невеликою кількістю CD20+ В-лімфоцитів. Така ж сама картина спостерігається як при ознобленні, так і при червоному вовчаку. Нещодавнє дослідження показало аналогічний відсоток та розподіл клітин CD123+ при ідіопатичному перніозі та вовчаку з ознобленням [6, 30].

*Синдром Шегрена та синдром Айкарді — Гутьєра* є спадковими енцефалопатіями, що характеризуються прогресуючою неврологічною дисфункцією, при якій

перніоподібні зміни шкіри є найчастішими екстра-неврологічними проявами. У відповідному клінічному контексті доступне генетичне тестування на наявність мутацій у гені *TREX1*, яке може бути корисним для діагностики сімейного червоного вовчака з ознобленням та синдрому Айкарді — Гутьєра [12].

*Хвороба Рейно* — спазм судин кистей рук у відповідь на дію холоду або емоційного напруження, що спричиняє оборотний дискомфорт та зміну кольору шкіри (блідість, ціаноз, еритема або їх комбінація) на одному або більше пальці. Спостерігається класична трифазна зміна кольору: початкове збліднення шкіри в результаті вазоспазму із наступним ціанозом через дезоксигенацію статичної венозної крові і, нарешті, почервоніння унаслідок реактивної гіперемії після відновлення кровотоку. Але ця класична трифазна зміна кольору наявна не завжди.

*Холодова кропив'янка* не обмежується кінцівками та може бути відтворена за допомогою тіста з кубиком льоду. Акроціаноз постійний, неболючий, проявляється хронічним перебігом та зміною кольору кінцівок на фіолетовий.

*Еритромелалгія* розвивається при нападоподібному кризі і характеризується тріадою: пекучий біль, що рецидивує, з почервонінням і підвищенням температури кінцівок. Ці симптоми виникають при впливі тепла, під час фізичного навантаження та у відповідь на сильне напруження і можуть зменшуватись при охолодженні.

*Гангрена*, за визначенням, характеризується наявністю некротизованої тканини.

*Васкуліт* характеризується більш пурпуровим кольором шкіри, з більшою схильністю до некрозу і часто пов'язаний із системними симптомами, але його легко сплутати з обмороженням.

*Синдром синього пальця* розвивається внаслідок дистальної емболії, спричинений його ішемією [6].

*Епідермальний спонгіоз* — глибоке перієкринне запалення з вакуолізацією базального шару та некрозом кератиноцитів в епідермісі та міжклітинним набряком шипуватого шару епідермісу. Перієкринний тропізм при епідермальному спонгіозі не спостерігається [20, 22].

*Акроціаноз* — поліетіологічне порушення периферичного кровообігу.

*Кріоглобулінемія* — системне імунопатологічне захворювання невстановленої етіології (10–12 %), пов'язане з наявністю у крові аномальних термолабільних білків, які утворюються в разі зниження температури. При кріофібриногенемії шкірні ураження відрізняються від перніозу пурпурою або некрозом шкіри в акральних ділянках. Клінічна картина хвороби холододових аглютинінів варіабельна та неспецифічна. У значної частини пацієнтів спостерігаються спричинені холодом симптоми порушення кровообігу, які можуть варіювати від легкого акроціанозу до інвалідизуючого феномену Рейно [6]. Кріофібриногенемія є надзвичайною причиною шкірних виразок, що не загоюються. Це оклюзійне ураження дрібних судин виникає внаслідок преципітації кріофібриногенів у плазмі. Від-

сутність чітких діагностичних критеріїв означає, що кріофібриногенемія залишається недостатньо діагностованим станом, який спричиняє значні ускладнення. Одним з найчастіших проявів кріофібриногенемії є виразки шкіри, що не загоюються; у практично здорових пацієнтів без ознак ураження великих судин їх наявність повинна викликати підозру на есенціальну кріофібриногенемію. Важливою клінічною особливістю є наявність мікроліведа, що являє собою короткі гіперпігментовані лінійні смуги навколо виразки або навіть дистальніше на стопу. Гістопатологічні дані вказують на мікротромби в дермі і не обмежуються виключно ділянкою виразки. Кріофібриногенемія може бути вторинною щодо основного захворювання, тому завжди необхідно ретельне обстеження для виключення іншої етіології [31].

*Холодовий панікуліт* — гостра вузловата форма лобулярного панікуліту, що виникає в результаті прямого впливу холоду. Еритематозні ущільнені бляшки розвиваються у місцях впливу холоду в глибині жирової клітковини та зникають протягом кількох тижнів. При цьому стані біопсія показує лобулярний панікуліт та поверхневий або глибокий периваскулярний лімфогістіоцитарний інфільтрат [6].

*Моноклональна гаммапатія* є дискразією плазмоклітин, при якій плазматичні клітини або інші типи клітин, що продукують антитіла, секретують білок мієломи, тобто атипове антитіло в крові. Цей аномальний білок часто виявляється під час звичайного лабораторного аналізу крові або дослідження сечі. Гіпергаммаглобулінемія та ревматоїдний фактор бувають значно вищими у пацієнтів із вторинним перніозом [6].

Диференційна діагностика також включає *васкуліт* та *емболії*. Біопсія шкіри може допомогти в їх виключенні, але гістопатологія перніозу не є специфічною [26].

Велике регресійне дослідження показало, що перніозна висипка була прогностичним фактором для *коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19)*; однак це, ймовірно, було захисною реакцією проти COVID-19, що виникала при теплій погоді, на відміну від умов, за яких виникає морозниця [21]. У березні 2020 року, усього за кілька тижнів після початку поширення COVID-19, в Італії з'явилися повідомлення про перніоз, пов'язаний з пандемією. Незабаром після цього дерматологи в Сполучених Штатах були завалені рекомендаціями з *pernio*, коли перша хвиля COVID-19 досягла Сполучених Штатів Америки [32, 33]. Фенотип холодних кінцівок з боєм/набряком із наступною зміною кольору шкіри на червоно-фіолетовий і, врешті-решт, утворенням везикул на пальцях ніг був разуче послідовним. У той час як літній вік був важливим фактором ризику тяжкої інфекції, більшість пацієнтів з ознобленням були зареєстровані у міжнародному дерматологічному реєстрі в середньому віці 25 років. Більшість з них мали тісний контакт із людьми, інфікованими коронавірусом з тяжким гострим респіраторним синдромом 2 (SARS-CoV-2); проте майже всі інші були практично здоровими і не мали типових респіраторних проявів COVID-19 [34, 35]. Просторовий та тимчасовий зв'язок

між *pernio* та пандемією COVID-19 сьогодні незалежно спостерігається в багатьох країнах, включно з Італією, Іспанією, Німеччиною, Великобританією, Францією та Сполученими Штатами [36].

*Pernio*, пов'язане з пандемією, характеризується лімфоцитарним інфільтратом у периваскулярному та периекринному розподілі, що складається переважно з лімфоцитів та рDCs, які вважаються ключовими у зв'язуванні вродженої та адаптивної імунних систем. Подібно до озноблення, асоційованого з пандемією, холод є критичним фактором. Холодне середовище має вирішальне значення в індукції змін пальців ніг при COVID-19. При зігріванні уражених ділянок локальна відповідь IFN-1 може бути ініційована рDC після міграції до шкіри [36].

На початку пандемії лікарі спостерігали стан, схожий на *pernio*, який став відомий як «COVID-пальці». Дійсно, у пацієнтів у критичному стані у відділенні інтенсивної терапії можуть бути зміни шкіри, пов'язані зі згустками у дрібних кровоносних судинах пальців ніг та/або ніг, що ззовні нагадують перніоз. Перніо-подібні зміни шкіри також спостерігалися у пацієнтів із COVID-19 із легкими симптомами або без них. Вважається, що ці результати спричинені реакцією імунної системи на вірусну інфекцію та пов'язаним із нею запаленням. Ще одним цікавим спостереженням під час пандемії стало збільшення частоти симптомів озноблення серед дітей, підлітків та молодих людей, які перебували на карантині. Проте вони ходили босоніж холодною підлогою і вели малорухливий спосіб життя з невеликою фізичною активністю. Це відкриття підкреслює критичну важливість фізичних вправ та активності для зменшення запалення та підтримки функції кровоносних судин для людей різного віку [13]. Нещодавно були опубліковані результати досліджень які показують можливий зв'язок між SARS-CoV-2 та *pernio*. A. Dosamporn-Simón зі співавт. (2020) виявили 88 пацієнтів с перніоподібними ураженнями, проте полімерна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією SARS-CoV-2 (RT-PCR) була позитивною тільки у 14,8 % випадків, що свідчить про наявність причинно-наслідкового зв'язку [37].

Відомі випадки сімейної кластеризації та серія контролю випадків вказували на наявність сімейного відносного ризику, що передбачає схильність до перніозу на генетичному рівні. Озноблення спостерігалося у пацієнтів із позитивними результатами тесту на COVID-19, хоча ймовірно, що патологічний стан перебігав за іншими патомеханізмами [38].

*Ускладнення pernio* аналогічні до інших вазоспастичних станів, які при тривалому спазмі судин можуть спричинити некротичні зміни. При пошкодженні тканин та наявності дефектів шкіри постачальники медичних послуг та пацієнти повинні звертати увагу на будь-які ознаки та симптоми інфекції. Морозниця є доброякісним захворюванням шкіри, яке зазвичай самокупується і не призводить до будь-яких системних ускладнень. У деяких випадках сезонні коливання можуть зникати, але не виключається формування хронічного оклюзійного захворювання судин [7, 12].

Хронічні виразки шкіри часто зустрічаються у клінічній практиці і здебільшого мають гетерогенну етіологію. До озноблення потрібно ставитися дуже серйозно, оскільки воно може прогресувати до імерсійної стопи [31, 39].

Небезпечним потенційним ускладненням є розвиток вторинної інфекції через пошкодження шкіри [20].

## Лікування

Початкове лікування повинно бути зосереджене на запобіганні холодовому подразненню шкіри. Схильні до озноблення пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність тримати рукавички чи шарпетки під рукою у разі ризику переохолодження, рекомендується змінити спосіб життя, включно з відмовою від паління (небезпека посилення вазоспазму) [20].

У тяжких випадках класом препаратів, що найчастіше призначається, є дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, такі як ніфедипін або амлодипін, що часто використовуються у пацієнтів з високим кров'яним тиском. Ніфедипін, як блокатор кальцієвих каналів, потенційно може бути корисним для лікування *pernio* через його судинорозширювальну дію. Було доведено, що ніфедипін зменшує тривалість, тяжкість та частоту загострень перніозу. Побічні ефекти включають гіпотонію, головний біль та почервоніння обличчя. Стартова доза для дорослих — 10 мг 3 рази на добу, яку за необхідності можна збільшувати до 20 мг 3 рази на добу. Амлодипін можна використовувати при непереносимості ніфедипіну. Іноді пацієнти приймають блокатори кальцієвих каналів тільки в зимові місяці, щоб запобігти симптомам озноблення або впоратися із ними. Їх рекомендовано використовувати при тяжких симптомах. Блокатор кальцієвих каналів може скоротити тривалість, зменшити тяжкість симптомів та/або запобігти ураженню нових ділянок. Однак їх ефективність підтверджена не всіма дослідженнями: нещодавнє клінічне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження показало, що ніфедипін для лікування хронічних обморожень не такий ефективний, як плацебо, і може справляти шкідливий вплив, наприклад спричиняти підвищення частоти виникнення периферичних набряків [6, 8, 9, 13].

Терапія гідроксихлорохіном є методом вибору при червоному вовчаку з ознобленням, також повідомлялося, що він надає користь деяким пацієнтам з первинним (ідіопатичним) перніозом. Дозування не повинно перевищувати 6,5 мг/кг/день, а стандартна доза для дорослих становить 200 мг двічі на день [12].

Нещодавні два дослідження, що були проведені в Іраку, показали ефективність пентоксифіліну при лікуванні первинного перніозу. Перше, проведене у 2008 році, оцінювало використання пентоксифіліну порівняно з пероральним преднізолоном з місцевим використанням клобетазолу.

Гідроксихлорохін також продемонстрував деякі позитивні результати, але дослідження були ретроспективними та проводилися лише у невеликій групі пацієнтів [6, 8, 10, 12, 13].

Інші методи лікування з низьким рівнем показників або епізодичним лікуванням включають кортикостероїди, місцеве використання міноксидилу, нітроглицерину, нікотинаміді та пентоксифіліну [8, 10, 13]. Після початкового лікування терапія другої лінії може включати місцеві кортикостероїди у середніх та високих дозах. Часто використовується місцевий бетаметазон, але його ефективність не підтверджена рандомізованими клінічними випробуваннями. I.H. Souwer зі спіавт. (2016) рекомендують для використання 0,1% крем бетаметазону. Клінічні дані щодо ефективності топічних кортикостероїдів при лікуванні озноблення суперечливі. Як і за будь-якої місцевої терапії кортикостероїдами, пацієнтам слід уникати їх надмірного та екстенсивного застосування через підвищену ймовірність атрофії тканин, пов'язаної з їх тривалим застосуванням [6, 8, 9, 12, 13]. A. Nyssen зі спіавт. (2020) повідомляють про ефективність локального використання мазі, до складу якої входять хлоргексидину діацетат та ретинолу пальмітат, але таке місцеве лікування ніколи не зазнавало клінічних випробувань на ефективність [6].

У звітах давніх досліджень італійських вчених повідомляється про позитивний ефект при лікуванні перніозу комбінації іонізуючого випромінювання та ультразвуку.

Ефективність голковколуювання підтверджена не всіма дослідженнями [6, 8, 12, 13].

Для пацієнтів, які потребують фармакотерапії, лікування можна припиняти у теплу пору року та відновлювати безпосередньо перед холодними місяцями [12].

## Профілактика

Для переважної більшості хворих консервативні, профілактичні заходи, спрямовані на збереження акральної шкіри в теплі та сухості, — це все, що необхідно як для профілактики, так і для лікування. Слід заохочувати відмову від куріння, оскільки нікотин посилює спазм судин, що спричинений холодом. Для пацієнтів із вторинним ознобленням слід оптимізувати лікування основного захворювання. Уникнення холоду має життєво важливе значення для запобігання розвитку уражень. Основне первісне втручання полягає у захисті уражених ділянок від холоду та вогкості. Слід уникати ходіння босоніж холодною підлогою. Більшості людей з ознобленням не потрібні ліки, і вони можуть впоратися зі своїми симптомами, підтримуючи тепло та сухість шкіри, уникаючи куріння та щодня займаючись фізичними вправами. Слід зазначити, що фізичні вправи відіграють ключову роль у функціонуванні кровоносних судин та загальному стані серцево-судинної системи. Усі дорослі повинні приділяти не менше ніж 30 хвилин на день вправам середньої інтенсивності, захищаючи пальці ніг, якщо є значні зміни шкіри [13].

Пацієнтів зі схильністю до перніозу необхідно щорічно контролювати щодо гематологічної та печінкової токсичності [12].

**Прогноз** перніозу загалом сприятливий, оскільки ураження досить рідко бувають тяжкими та характеризуються мінімальними хронічними наслідками. Епізоди морозниці зазвичай короточасні (від кількох днів

до тижнів) і пов'язані з перебуванням у вологому холодному кліматі. Крім неприємних симптомів, *pernio* зазвичай не становить значного ризику для здоров'я. Ускладнення рідкі, але рани або виразки на пальцях ніг можуть інфікуватися, тому ретельний догляд за шкірою є досить важливим. Шкіра має бути чистою, теплою та сухою. Необоротне ушкодження шкіри зустрічається рідко, але якщо перніоз зберігається протягом тривалого часу, шкіра може стати рубцевою або знебарвленою. У поодиноких випадках, коли епізоди мають хронічний характер або не мають сезонного/екологічного тригера, важливо виключити мімікрії. На щастя, озноблення зазвичай минає, шойно погода стає теплішою [12, 13].

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

- Kozinets GP, Khytriy GP, Kalashnikov VV, Sobohl VP. Anesthesiological support of operative interventions in the injured persons, suffering a cold trauma. *Klinichna Khirurgiia*. 2012;(1):52-56. (in Ukrainian).
- Kravets OV, Yekhalov VV, Bagunina OO. Dynamics of endocrine disorders in general unintentional cold injury. In: *Proceedings of the XII International scientific and practical conference on Science, innovations and education: problems and prospects*. 2022, June 28-30; Tokyo, Japan. Tokyo: CPN Publishing Group; 2022. 21-27 pp. (in Ukrainian).
- Kozinets GP, Slesarenko SV. Cold injury, frostbites. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likaria*. 2010;(1):9-13. (in Russian).
- Yekhalov VV, Kravets OV, Stus VP, Barannik SI, Polion MYu, Chekanov SL. Pathophysiological changes of the urinary system as a result of unintentional cold injury (scientific and literary review). *Urologiya*. 2021;25(4):284-294. doi:10.26641/2307-5279.25.4.2021.253252.
- Kravets OV, Stanin DM, Yekhalov VV, Pylypenko OV. Pathophysiology of rewarming in cold injury. In: *Proceedings of the XI International scientific and practical conference on Science, innovations and education: problems and prospects*. 2022, June 1-3; Tokyo, Japan. Tokyo: CPN Publishing Group; 2022. 136-145 pp. (in Ukrainian).
- Nyssen A, Benhadou F, Magnée M, André J, Koopmansch C, Wautrecht JC. Chilblains. *Vasa*. 2020 Mar;49(2):133-140. doi:10.1024/0301-1526/a000838.
- Simon TD, Soep JB, Hollister JR. Pernio in pediatrics. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):e472-475. doi:10.1542/peds.2004-2681.
- Pratt M, Mahmood F, Kirchhof MG. Pharmacologic Treatment of Idiopathic Chilblains (Pernio): A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2021 Sep;25(5):530-542. doi:10.1177/1203475421995130.
- Souwer IH, Bor JH, Smits P, Lagro-Janssen AL. Nifedipine vs Placebo for Treatment of Chronic Chilblains: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med*. 2016 Sep;14(5):453-459. doi:10.1370/afm.1966.
- Souwer IH, Bor JH, Smits P, Lagro-Janssen AL. Assessing the effectiveness of topical betamethasone to treat chronic chilblains: a randomised clinical trial in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017 Mar;67(656):e187-e193. doi:10.3399/bjgp17X689413.
- Külcü Çakmak S, Gönül M, Oğuz ID, Yayla D, Gül U, Köse K. Demographical, laboratory and associated findings in patients with pernio. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jul;28(7):891-894. doi:10.1111/jdv.12199.
- Clarke J. Pernio (Perniosis, erythemapernio, chilblains, kibes, trenchfoot). Available from: <https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/pernio-pernio-erythema-pernio-chilblains-kibes-trenchfoot/>. Accessed: March 13, 2019.
- Ratchford EV, Evans NS. Vascular disease patient information page: pernio (chilblains). *Vasc Med*. 2021 Oct;26(5):576-578. doi:10.1177/1358863X211023560.
- Tarasjuk VS, Matvijchuk MV, Palamar IV, et al., authors; Tarasjuk VS, editor. *Persha ekstrena i taktychna medychna dopomoga na dogospital'nomu etapi: navchal'nyj posibnyk [First emergency and tactical medical care at the prehospital stage: a study guide]*. 3rd ed. Kyiv: Medycyna; 2021. 504 p. (in Ukrainian).
- Takci Z, Vahaboglu G, Eksioğlu H. Epidemiological patterns of pernio, and its association with systemic disorder. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Dec;37(8):844-849. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04435.x.
- Maraj DC, Barak-Norris R. A case of longstanding idiopathic pernio/chilblain disease. *Cureus*. 2021 Sep 3;13(9):e17674. doi:10.7759/cureus.17674.
- António AM, Alves J, Matos D, Coelho R. Idiopathic pernio of the buttocks and thighs - clinical report. *Dermatol Online J*. 2015 Jan 15;21(1):13030/qt22k2t70z.
- Ozuzug P, Kacar SD, Karaca S. Does pernio cause nail dystrophy? *J Pak Med Assoc*. 2014 Mar;64(3):349-350.
- Shahi V, Wetter DA, Cappel JA, Davis MD, Spittell PC. Vasospasm is a consistent finding in pernio (chilblains) and a possible clue to pathogenesis. *Dermatology*. 2015;231(3):274-279. doi:10.1159/000437224.
- Whitman PA, Crane JS. Pernio. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Pratt M, Mahmood F, Kirchhof MG. Pharmacologic Treatment of Idiopathic Chilblains (Pernio): A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2021 Sep;25(5):530-542. doi:10.1177/1203475421995130.
- Boada A, Bielsa I, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. Perniosis: clinical and histopathological analysis. *Am J Dermatopathol*. 2010 Feb;32(1):19-23. doi:10.1097/DAD.0b013e3181af1d24.
- Cappel JA, Wetter DA. Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):207-215. doi:10.1016/j.mayocp.2013.09.020.
- Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, et al. Chilblain lupus erythematosus - a review of literature. *Clin Rheumatol*. 2008 Aug;27(8):949-954. doi:10.1007/s10067-008-0942-9.
- Park KK, Tayebi B, Uihlein L, et al. Pernio as the presenting sign of blast crisis in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dermatol*. 2018 Jan;35(1):e74-e75. doi:10.1111/pde.13366.
- Gordon R, Arikian AM, Pakula AS. Chilblains in Southern California: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*. 2014 Nov 22;8:381. doi:10.1186/1752-1947-8-381.
- Tao SS, Wu GC, Zhang Q, et al. TREX1 as a potential therapeutic target for autoimmune and inflammatory diseases. *Curr Pharm Des*. 2019;25(30):3239-3247. doi:10.2174/1381612825666190902113218.
- König N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus

due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):468-472. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209841.

29. Hubail A, Belkharoeva R, Tepluk N, Belerosova T. Lupus pernio (Besnier-Tenneson syndrome): A rare form of sarcoidosis. *Dermatol Reports.* 2018 Oct 1;10(2):7696. doi:10.4081/dr.2018.7696.

30. Wang ML, Chan MP. Comparative analysis of chilblain lupus erythematosus and idiopathic perniosis: histopathologic features and immunohistochemistry for CD123 and CD30. *Am J Dermatopathol.* 2018 Apr;40(4):265-271. doi:10.1097/DAD.0000000000000945.

31. Grada A, Falanga V. Cryofibrinogenemia-induced cutaneous ulcers: a review and diagnostic criteria. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Feb;18(1):97-104. doi:10.1007/s40257-016-0228-y.

32. Cordoro KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered cases of acral perniosis: Clinical features, histopathology, and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020 May;37(3):419-423. doi:10.1111/pde.14227.

33. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jul;34(7):e291-e293. doi:10.1111/jdv.16526.

34. Castelo-Soccio L, Lara-Corrales I, Paller AS, et al. Acral Changes in pediatric patients during COVID 19 pandemic: Registry report from the COVID 19 response task force of the society of pediatric dermatology (SPD) and pediatric dermatology research alliance (PeDRA). *Pediatr Dermatol.* 2021 Mar;38(2):364-370. doi:10.1111/pde.14566.

35. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Aug;83(2):486-492.

doi:10.1016/j.jaad.2020.05.109.

36. Arkin LM, Moon JJ, Tran JM, et al. From your nose to your toes: a review of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic-associated pernio. *J Invest Dermatol.* 2021 Dec;141(12):2791-2796. doi:10.1016/j.jid.2021.05.024.

37. Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Juan-Carpena G, et al. Are chilblain-like acral skin lesions really indicative of COVID-19? A prospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Sep;34(9):e445-e447. doi:10.1111/jdv.16665.

38. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, et al. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res.* 2020 Aug;69(8):745-756. doi:10.1007/s00011-020-01370-w.

39. Fistal EJa, Kozinets GP, Samojlenko GJe. *Kombustologija: pidruchnyk [Combustiology: a textbook].* Donetsk: Interlink; 2004. 184 p. (in Ukrainian).

40. Souwer IH, Lagro-Janssen AL. Chronic chilblains. *BMJ.* 2011 Jun 7;342:d2708. doi:10.1136/bmj.d2708.

Отримано/Received 12.09.2022

Рецензовано/Revised 23.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 04.10.2022 ■

#### Information about authors

O. Kravets, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-1340-3290

V.V. Gorbuntsov, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

V. Sedinkin, PhD, Associate Professor at Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: dp\_vlad@rambler.ru

V. Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; phone +38 (063) 276-64-35; e-mail: sesually@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5373-3820

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.V. Kravets, V.V. Gorbuntsov, V.A. Sedinkin, V.V. Yekhalov  
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### Pernio — the least severe local cold injury (scientific literature review)

**Abstract.** Local cold injury is a certain problem of peacetime and all-out military invasion. In modern guidelines, almost no attention is paid to the least severe local cold lesion of perniosis. However, such a variant of local cold injury should not be underestimated, although it can be a safe transient condition, since we

cannot exclude its rather serious consequences and complications, which are sometimes accompanied by chronicity of the process and even disability.

**Keywords:** local cold injury; perniosis; course; differential diagnosis; treatment