

Амиодарон-индуцированное поражение кожи: в фокусе синдром синего человека

Д.И. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Амиодарон используется в клинической практике с 1964 г. В европейских рекомендациях 2020 г. отмечается, что амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма у всех пациентов с фибрилляцией предсердий. Однако из-за его экстракардиальной токсичности в первую очередь следует рассматривать другие антиаритмические препараты. Проведен поиск в информационных базах данных описаний амиодарон-индуцированного синдрома синего человека. Его патогенез связан с ускоренным физиологическим старением клеток дермы, приводящим к накоплению липофусцина в лизосомах, или непосредственным накоплением амиодарона и его метаболитов в коже. В рамках обзора приведены краткие описания найденных 32 клинических наблюдений синдрома синего человека. Большинство публикаций относится к различным странам Европы и США, что позволяет предполагать, что этот синдром чаще развивается у лиц европеоидной расы. Этот синдром чаще встречается у лиц старше 60 лет, среди пациентов преобладают мужчины. Развитию синдрома синего человека предшествует длительный прием амиодарона и достижение определенной кумулятивной дозы. После отмены амиодарона отмечается постепенное улучшение в течение 1 года и более. При наличии синдрома синего человека часто выявляются и другие побочные эффекты амиодарона. Большинство публикаций с описанием синдрома синего человека принадлежит кардиологам и дерматологам. С учетом многообразия побочных эффектов амиодарона с изменением окраски кожи сине-серого цвета могут столкнуться пульмонологи, эндокринологи, неврологи, офтальмологи, гастроэнтерологи и врачи других специальностей.

Ключевые слова: амиодарон, побочные эффекты, фоточувствительность, синдром синего человека, эпидемиология, патогенез, клиника, кардиология, дерматология

Для цитирования: Трухан ДИ. Амиодарон-индуцированное поражение кожи: в фокусе синдром синего человека. *Медицинский совет.* 2023;17(16):92–100. <https://doi.org/10.21518/ms2023-318>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Amiodarone-induced skin lesion: focus on blue man syndrome

Dmitry I. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Amiodarone has been used in clinical practice since 1964. The 2020 European guidelines note that amiodarone is recommended for long-term rhythm control in all patients with atrial fibrillation. However, due to its extracardiac toxicity, other antiarrhythmic drugs should be considered first. Information databases were searched for descriptions of amiodarone-induced blue man syndrome. Its pathogenesis is associated with accelerated physiological aging of dermal cells, leading to the accumulation of lipofuscin in lysosomes, or occurs as a result of the direct accumulation of amiodarone and its metabolites in the skin. As part of the review, brief descriptions of the 32 clinical cases found of the blue man syndrome are given. Most publications refer to various countries in Europe and the United States, which suggests that this syndrome develops more often in Caucasians. This syndrome is more common in people over 60 years of age, males predominate among patients. The development of the blue man syndrome is preceded by long-term use of amiodarone and the achievement of a certain cumulative dose. After the abolition of amiodarone, a gradual improvement is noted for 1 year or more. Other side effects of amiodarone are often detected in the presence of the blue man syndrome. Most publications describing the blue man syndrome belong to cardiologists and dermatologists. Given the variety of side effects of amiodarone, pulmonologists, endocrinologists, neurologists, ophthalmologists, gastroenterologists and doctors of other specialties may encounter a blue-gray skin color change.

Keywords: amiodarone, side effects, photosensitivity, blue man syndrome, epidemiology, pathogenesis, clinic, cardiology, dermatology

For citation: Trukhan DI. Amiodarone-induced skin lesion: focus on blue man syndrome. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(16):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-318>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Самый известный и самый назначаемый антиаритмический препарат амиодарон используется в Европе с 1964 г. [1–3], а с 70-х гг. прошлого века и в США [1]. В европейских рекомендациях 2020 г. [4] отмечается, что амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма у всех пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), в том числе и при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Однако из-за его экстракардиальной токсичности в первую очередь по возможности следует рассматривать другие антиаритмические препараты. В отечественных рекомендациях 2020 г. [5] уточняется, что препарат вызывает различные внекардиальные побочные эффекты (щитовидная железа, печень, легкие, глаза), особенно при длительном применении, что делает обоснованным его назначение лишь при неэффективности или невозможности назначения других антиаритмических препаратов.

Побочные эффекты амиодарона широко обсуждаются в различных публикациях [6–8]. В *табл.* указана частота экстракардиальных и гемодинамических побочных эффектов амиодарона из обзора [6], посвященного этим побочным эффектам наиболее часто назначаемых антиаритмических препаратов: IA-класса – прокаинамида (новокаинамида), IC-класса – пропафенона, этацизина, аллапинина, III класса – амиодарона, соталола.

Частота побочных эффектов амиодарона может несколько отличаться в различных источниках. Так, микроотложения в эпителии роговицы (пигментная кератопатия) развиваются у 91–100% пациентов, принимающих амиодарон [9–11]. К типичным проблемам относится влияние амиодарона на щитовидную

● **Таблица.** Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты амиодарона [6]

● **Table.** Frequency of self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes mellitus

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Брадикардия	4–6
Гипотиреоз	10
Тиреотоксикоз	0,9–5
Легочная токсичность	2–17
Гепатотоксичность (гепатит, цирроз)	До 3
Корнеальные микродепозиты (пигментная кератопатия)	30–46
Зрительная нейропатия / невриты	1–2
Серо-голубая окраска кожи	6–9
Фотосенсиitivность	20–25
Периферическая нейропатия	0,3
Общее количество побочных эффектов	Менее 1 года – 25 Более 1 года – 50
Отмена препарата из-за побочных эффектов	23

железу, при этом наиболее серьезные – легочные (индуцированный амиодароном пневмонит или интерстициальный фиброз легких) [12] и печеночные [13] – недооцениваются в практике врачами, назначающими амиодарон в качестве препарата первого выбора [6]. Кроме этого, увеличивается число сообщений о развитии у пациентов DRESS-синдрома (лихорадка, сыпь, эозинофилия, аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, легочный фиброз) [6, 14] и различных дерматологических проявлений [15].

При описании активного вещества амиодарона¹ указаны следующие дерматологические реакции, связанные с приемом амиодарона: кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, алопеция; редко – серо-голубое окрашивание кожных покровов.

Французские исследователи в ходе длительного наблюдения (3 года) за 98 французскими пациентами, которым амиодарон был назначен впервые, отметили развитие 7 эпизодов фотосенсибилизации [16]. Ученые из Чехии [17] обследовали 64 пациента, получавших амиодарон, и 32 контрольных пациента с помощью фототеста с использованием ксеноновой лампы. В группе пациентов, получавших амиодарон, у 6 (9,4%) зарегистрирована фотосенсибилизация, у 6 (9,4%) – серо-голубые гиперпигментации на лице и тыле кистей.

Британские авторы [18] отмечают, что реакции фоточувствительности, вызванные амиодароном, являются обычным явлением, однако окрашивание кожи сине-серым цветом (*blue man syndrome* – синдром синего человека) является необычным побочным эффектом амиодарона и встречается менее чем у 3% пациентов, проходящих длительную терапию препаратом. Другие авторы также указывают на развитие синдрома синего человека у 1–3% пациентов, в течение многих лет применявших амиодарон. Изменение цвета кожи чаще развивается на открытых участках тела, обычно включая лицо и шею [19, 20].

Нами проведен поиск в информационных базах данных описаний амиодарон-индуцированного синдрома синего человека. Найденные и приведенные ниже описания клинических случаев сгруппированы по географическому принципу.

СИНДРОМ СИНЕГО ЧЕЛОВЕКА В ЕВРОПЕ

Британские аритмологи [18] приводят описание пациента 73 лет, обратившегося с жалобой на прогрессирующее посинение кожи, в основном на участках, подверженных воздействию солнца, примерно через 6 лет после начала приема амиодарона. Пациент принимал 400 мг в день с общей кумулятивной дозой около 876 г через 6 лет и 2900 г к моменту его обращения (примерно 18 лет после начала приема амиодарона). Пациент имел в анамнезе стойкую мономорфную желудочковую тахикардию после перенесенного инфаркта миокарда. Пациенту было рекомендовано снижение дозы амиодарона с последующим прекращением приема препарата

¹ Описание АМИОДАРОН показания, дозировки, противопоказания активного вещества АМИОДАРОН (vidal.ru). Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/58>.

в дополнение к использованию солнцезащитного крема и защитной одежды. Через год после того, как пациент прекратил прием амиодарона, его кожа показала заметное улучшение.

Дерматологи из Лондона [2] сообщают о развитии у пациентки во время приема амиодарона фоточувствительности и появления аспидно-серой окраски кожи. После отмены препарата диспигментация постепенно исчезла в течение 2 лет, но фоточувствительность при этом сохранилась более 17 лет спустя.

Врачи из Ирландии [21] представили описание клинического случая 81-летнего мужчины с ФП, длительно получавшего лечение амиодароном, который поступил в отделение неотложной помощи после падения. Физическое обследование выявило сине-серые пятна на носу, щеках и лбу, связанные с продолжительным приемом амиодарона.

Турецкие кардиологи [22] отметили поражение кожи у пациента 55 лет на фоне применения амиодарона с целью профилактики мономорфной желудочковой тахикардии. После начала приема препарата пациент заметил постепенно увеличивающееся сине-серое изменение цвета кожи в течение 5 месяцев, особенно на носу, лбу и щеках. Сине-серое изменение цвета кожи усиливалось под солнечным светом. После отмены амиодарона и применения методов защиты от ультрафиолетового излучения (солнцезащитные кремы, одежда и головные уборы) сине-серое изменение цвета исчезло спустя 8 мес. после появления. Дерматологи из Трабзона (Турция) [23] представили описание клинического случая развития у женщины 61 года, принимавшей в течение длительного времени высокие дозы амиодарона, у которой одновременно были диагностированы три побочных эффекта амиодарона: сине-серое изменение цвета кожи на открытых участках тела, отложения на роговице (пигментная кератопатия) и изменения уровня гормонов щитовидной железы.

Случай псевдоцианотической синева-серой окраски кожи после длительного применения амиодарона у пожилой женщины представлен врачами клиники Лимасола (Кипр) [24]. Авторы отмечают, что изменение окраски кожи чаще происходит после длительного применения амиодарона, обычно дольше одного года, особенно у пациентов со светлой кожей и чрезмерным пребыванием на солнце. Эти изменения реверсируются, иногда не полностью, медленно после отмены препарата.

Греческие кардиологи [25] сообщили об окрашивании сине-серого цвета кожи лица у мужчины 78 лет, поступившего в кардиологическое отделение по поводу ФП. Пациент был жителем отдаленной сельской местности и лечился амиодароном в течение 5 лет, но долгое время без медицинского наблюдения. Кроме этого при поступлении лабораторные тесты показали 100-кратное повышение концентрации аминотрансфераз в сыворотке крови (АсАТ 3175 Ед/л, АлАТ 2662 Ед/л). После прекращения приема амиодарона уровни аминотрансфераз сыворотки крови вернулись к норме в течение недели. Изменение цвета кожи все еще было очевидным, но уменьшилось через 6 мес. Их коллеги [26] отметили, что

у 66-летнего мужчины, страдающего трепетанием предсердий, развилась кожная сине-серая пигментация при ежедневном приеме 600 мг амиодарона в течение 15 мес. При уменьшении дозы до 100 мг окрашивание кожи исчезло в течение 16 мес., снова появилось в течение 7 мес. после увеличения дозы до 400 мг. В дальнейшем изменение окраски кожи исчезло в течение 13 мес. при снижении дозы до 200 мг в день. Авторы предположили, что у описанного пациента существует тканевый пороговый уровень амиодарона, выше которого появляется сине-серое окрашивание кожи, а ниже – исчезает.

Венгерские врачи [27] представили описание клинического случая 63-летнего мужчины, у которого были диагностированы симптомы фиброза легких, посинение лица (синева-серый псевдоцианоз) и эпителиопатия, поражающая оба глаза. Все эти симптомы были отнесены к побочным эффектам амиодарона, который пациент постоянно принимал в течение 5 лет. Изменения со стороны щитовидной железы, которые являются наиболее частыми побочными эффектами лечения амиодароном, у пациента отсутствовали. Дерматологи из Брно (Чехия) [28] опубликовали описание 3 случаев грифельно-серой пигментации на незащищенной светлой коже у пожилых мужчин, вызванной амиодароном.

Врачи из Словении [3] сообщили о клиническом случае 84-летней пациентки, госпитализированной в связи с болью в груди для исключения инфаркта миокарда. Постоянная лекарственная терапия на амбулаторном этапе включала аторвастатин, валсартан, гидрохлоротиазид и амиодарон. Ввиду наличия выраженной голубоватой пигментации кожи, которую связали с приемом амиодарона, у пациентки были исследованы другие возможные проявления органотоксичности амиодарона и был выявлен гипертиреоз. После отмены амиодарона и проведения специфической терапии функция щитовидной железы нормализовалась.

Итальянские ученые [29] указали на появление сине-серой окраски кожи, связанной с приемом амиодарона, у 2 пациентов и отметили, что при гистологическом исследовании биоптатов выявляются желто-коричневые гранулы в ретикулярной дерме как в цитоплазме макрофагов, так и между пучками коллагена. Гистохимическое окрашивание гранул предполагает, что в гранулах присутствует пигмент липофусцин, а не меланин.

Французские ученые [30] описали клинический случай 64-летнего мужчины с III фототипом кожи, который жаловался на появление бессимптомной сине-серой гиперпигментации на открытых участках кожи, медленно развивающейся на фоне инсоляции. При этом пациент принимал амиодарон в дозе 2 таблетки по 200 мг в день 5 дней в неделю в течение 4,5 года (кумулятивная доза составила 277 г). При физикальном обследовании выявлена фотораспределенная сине-серая гиперпигментация лица и ушей, за исключением области под носом, всех век, носогубных складок, морщин, подбородочной и заушной областей. Авторы отмечают, что приведенный пример клинически, гистологически и ультраструктурно соответствует типичной амиодарон-фотораспределенной серо-голубой

гиперпигментации, которая возникла у пациента спустя 52 мес. непрерывного лечения и кумулятивной дозы 277 г.

Швейцарские кардиологи [31] в своей публикации рассмотрели клинический случай у мужчины 64 лет с сине-серым изменением цвета кожи носа, щек и над губой, в меньшей степени глубоких кожных складок. В анамнезе у пациента имелись указания на прием амиодарона в дозе 200 мг 1 раз в сут. в течение 13 лет из-за пароксизмальной формы ФП, последний год при развитии постоянной формы ФП дозировка была увеличена до 200 мг 3 раза в день. При обследовании на ЭКГ длительность интервала QT составила 560 мс. При офтальмологическом осмотре выявлено ухудшение зрения из-за отложений амиодарона на роговице. В течение 1 мес. после прекращения приема амиодарона у пациента исчезло сине-серое окрашивание кожи.

Дерматологи из Швейцарии [32] описывают появление у пациента 63 лет зудящей синевато-фиолетовой пигментации лица через 2 года после приема 400 мг амиодарона ежедневно в течение 2 лет. Авторы отмечают, что в течение 24 мес. после снижения дозы амиодарона до 200 мг в сут. пигментация оставалась неизменной. Их немецкие коллеги [33] при описании клинического случая изменения окраски на участках кожи, подверженных воздействию света, у 52-летнего мужчины, указывают, что выраженность кожных изменений зависит от дозы и длительности использования амиодарона.

Детские кардиологи из Германии [34] сообщили о поражении кожи, связанном с приемом амиодарона у 13-летнего подростка мужского пола массой 31,7 кг, с врожденной аномалией Эбштейна. В связи с трепетанием предсердий пациент с 7 лет лечился амиодароном (6 мг/кг/сут). Наиболее ярко при осмотре у пациента была выражена сине-серая пигментация кожи лица. В клинической картине присутствовали и признаки амиодаронового поражения легких, подтвержденные лабораторными и инструментальными исследованиями.

СИНДРОМ СИНЕГО ЧЕЛОВЕКА В РОССИИ

В отечественной литературе найдено 3 описания синдрома синего человека. Специалисты Амурской государственной медицинской академии и Амурской областной клинической больницы (Благовещенск) [9] привели подробное описание клинического случая пациентки 60 лет, у которой за 16 лет до обращения был зарегистрирован пароксизм ФП, купированный с помощью амиодарона. В возрасте 54 лет больной был назначен амиодарон. В последующем терапия амиодароном не контролировалась, за медицинской помощью больная не обращалась, самостоятельно увеличивала дозу до 2–5 таблеток (в среднем 650 мг/сут) при учащенном сердцебиении. С 56 лет заметила появление локального изменения цвета кожи на лице в виде бабочки серо-синюшного цвета, которые пациентка маскировала при помощи грима. При осмотре на момент обращения видимые слизистые с цианотичным оттенком. На коже лица, зоны декольте определяется серо-фиолетовая пигментация кожи.

После проведенного обследования был выставлен диагноз: «хроническая интоксикация амиодароном с поражением кожи, периферической и центральной нервной системы, легких, печени; подострая восходящая моторно-сенсорная полинейропатия с периферическим тетрапарезом, преимущественно в нижних конечностях, до 2 баллов; лекарственный тремор кистей рук; лекарственный фиброзирующий альвеолит; дыхательная недостаточность I–II; лекарственный гепатит с минимальной степенью активности; дистрофия роговицы». Суммарная доза амиодарона за предшествующие обращению 6 лет составила более 1500 г. Отмена амиодарона стала возможной только после подбора альтернативной антиаритмической терапии – пропафенон 150 мг 3 раза в сут. После отмены амиодарона большинство побочных действий препарата регрессировало.

Отечественные дерматологи [35] представили описание клинического случая 64-летнего пациента, обратившегося с жалобами на высыпания на лице. Субъективные ощущения отсутствовали. Со слов пациента, высыпания появились в начале лета и усиливались с течением времени, пациент же рассматривал их как загар. Однако в осенние месяцы цвет высыпаний не изменился, в связи с чем пациент и обратился на прием к врачу-дерматологу. При сборе анамнеза обратил на себя внимание тот факт, что пациент принимает около 2 лет амиодарон 600 мг в день по поводу ФП. При осмотре на коже лица определялись пятна голубовато-серого цвета с нечеткой границей. Очаги были локализованы в области лба, щек и носа. В области подбородка, губ и височных областях высыпания были менее выражены. Пациенту было рекомендовано обратиться к кардиологу для коррекции терапии. Также назначены депигментирующий крем и солнцезащитное средство при выходе на открытые пространства.

Специалистами саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского и саратовской Областной клинической больницы [36] приводится клиническое описание пациента 69 лет, поступившего в отделение кардиологии. В течение предшествующих поступлению 15 лет отмечает приступы сердцебиения, «перебоев» в работе сердца продолжительностью до 10–30 мин., которые купировались самостоятельно. Последние 5 лет нарушения сердечного ритма стали возникать ежедневно, увеличилась их продолжительность, что значительно ограничивало повседневную активность пациента, была выявлена ФП, в связи с чем был назначен амиодарон 400 мг/сут 5 дней в нед. За несколько месяцев до поступления после пребывания на солнце возникла гиперемия кожи лица и кистей с последующим ее побледнением и появлением пятен серовато-синего цвета на коже в области скул, носа, кистей. Был осмотрен кардиологом, амиодарон был отменен и назначен пропафенон. После этого отметил некоторое уменьшение интенсивности окраски кожных покровов. При осмотре на лице (скуловые области, нос), кистях имеется гиперпигментация кожи в виде очагов серовато-синего цвета, различной конфигурации, не зудящих, не исчезающих при надавливании. Авторы отмечают, что в представленном клиническом случае имеется

взаимосвязь между появлением гиперпигментации кожи в виде очагов серовато-синего цвета и длительным приемом амиодарона, при его отмене интенсивность окрашивания кожных покровов уменьшилась.

СИНДРОМ СИНЕГО ЧЕЛОВЕКА В АМЕРИКЕ

Американские дерматологи [1] приводят описание изменений на коже у 62-летнего пациента европейского происхождения, которому год назад был назначен пероральный прием амиодарона в дозе 800 мг/сут. При офтальмологическом обследовании спустя 1 мес. после назначения были выявлены субэпителиальные отложения на роговице, связанные с приемом амиодарона. Дозу амиодарона постепенно снижали до поддерживающего уровня 400 мг ежедневно, который был достигнут через 3 мес. Вскоре после этого пациент отметил эпизоды эритемы лица и рук после коротких периодов пребывания на солнце. Через год появилось небольшое серо-голубое (сланцево-серое, аспидно-серое) окрашивание носа и щек пациента, которое стало более заметным в течение следующего месяца. В связи с диагностикой респираторного синдрома, связанного с приемом амиодарона, препарат был отменен. Через 16 мес. после прекращения приема амиодарона серо-голубое окрашивание на открытых участках кожи еще сохранялось, но его интенсивность уменьшилась. Авторы связывают длительное сохранение пигментации с постоянным пребыванием пациента на солнце, что обусловлено его профессиональной деятельностью (водитель грузовика в Южной Калифорнии).

В публикации сотрудников Mayo Clinic (США) [37] отмечается, что у 45-летнего мужчины во время терапии амиодароном по поводу ФП произошло выраженное сине-серое изменение цвета кожи. В связи с этим данная схема приема лекарств была отменена и использовалась длительная антикоагулянтная терапия и терапия дигоксином. Пациенту посоветовали избегать воздействия солнечных лучей на кожу и назначили отбеливающее средство. Через 18 мес. наблюдения сине-серая гиперпигментация уменьшилась. Авторы отмечают, что реакции светочувствительности на амиодарон возникают у более чем 50% пациентов, получающих длительную терапию амиодароном. При этом сине-серое изменение цвета кожи наблюдается значительно реже.

Ученые из США [38] привели историю болезни 61-летнего мужчины, которому 7 лет назад был назначен амиодарон в дозе 800 мг, затем в течение 5 лет в поддерживающей дозе 400 мг в день, потом год – 200 мг в день и затем прием препарата был прекращен. Несколько лет назад в процессе терапии у пациента появилась серо-голубая пигментация носа, губ и щек, с сохранением окраски кожи в области лба и вокруг глаз. Пациент обычно носил шляпу и солнцезащитные очки на улице. При последнем текущем осмотре пигментация спустя год после отмены препарата не изменилась.

Ученые из США и Пакистана [20] сообщили о развитии изменений цвета кожи, характерных для синдрома синего человека у мужчины 72 лет с ФП и другой

коморбидной патологией, принимавшего 200 мг амиодарона в качестве поддерживающей терапии в течение 1 года. После коррекции антиаритмической терапии и отмены амиодарона отмечена тенденция постепенного исчезновения гиперпигментации.

Кардиологи из США [19] указали на появление у пациента 77 лет на фоне длительного приема амиодарона двустороннего серовато-синего оттенка нижних конечностей – нетипичного проявления синдрома синего человека, который чаще возникает на открытых участках тела, таких как лицо и руки. Американские гериатры [39] отметили у пожилого пациента сероватое изменение цвета кожи на руках с симметричным узором, вызванное длительным приемом амиодарона.

Канадские дерматологи [40] привели описание пациентки 54 лет, обратившейся в клинику с жалобой на синеватый оттенок кожи носа в течение 6 мес. Окраска кожи в периоральной области, морщинах и складках лица была сохранена. При диаскопии у пациентки выявлены фиолетовые гранулы на измененных участках. Пациентка принимала амиодарон в течение 15 мес. в суточной дозе от 200 до 400 мг. Впервые заметила синеватую пигментацию после 9 мес. лечения. Через 17 мес. после прекращения приема амиодарона синяя пигментация у пациентки сохранялась.

В публикации бразильских стоматологов [41] описан клинический случай 71-летней пациентки с диагнозом «сердечная аритмия», у которой наблюдалась стигматизирующая серо-голубая пигментация лица и измененные уровни гормонов щитовидной железы в сыворотке, связанные с приемом амиодарона. Пациентка была отправлена на консультацию к кардиологу.

СИНДРОМ СИНЕГО ЧЕЛОВЕКА В АВСТРАЛИИ

Травматологи-ортопеды из Мельбурна [42] отметили необычное серовато-коричневое изменение цвета синовиальной оболочки при артроскопии коленного сустава у 72-летнего мужчины. У пациента также была схожая пигментация на коже ног, рук, кистей рук и лица. Выяснилось, что он принимал 400 мг амиодарона ежедневно в течение последних 7 лет. Авторы считают, что это первое сообщение о пигментации синовиальной оболочки, вызванной амиодароном.

Таким образом, в приведенных выше клинических наблюдениях содержится информация о 32 случаях развития амиодарон-индуцированного синдрома синего человека. К сожалению, не во всех случаях доступны полнотекстовые статьи, а представленные абстракты часто не содержат указаний на возраст пациента, дозы и длительность приема амиодарона. Тем не менее анализ имеющихся данных позволяет отметить ряд особенностей и характеристик синдрома синего человека.

Большинство публикаций относится к европейским странам, причем случаи описаны как в Северной Европе (Великобритания, Ирландия, относящиеся к этому региону в соответствии с классификацией ООН), так и в Южной Европе (Италия, Греция, Кипр и отнесенная

нами к этой группе стран Турция). Это позволяет предполагать, что синдром синего человека чаще развивается у лиц европеоидной расы, соответственно, имеющих I–IV фототипы кожи. Вместе с тем публикаций, описывающих синдром синего человека, из скандинавских стран мы не нашли. В американских публикациях (США, Канада, Бразилия) так же идет речь о пациентах, принадлежащих к европеоидной расе. Единичная публикация из Австралии, где инсоляция значительно превышает средние значения в Европе, России и большей части Северной Америки, может быть обусловлена широким использованием различных средств защиты от ультрафиолетового излучения (и связанного с ним повышенного риска развития рака кожи). При этом отсутствуют описания синдрома синего человека учеными из Восточной Азии (Китай, Япония), Южной Азии (Индия), африканских стран, население которых имеют V и VI фототипы кожи.

ПАТОГЕНЕЗ

Механизм формирования синдрома синего человека до настоящего времени не совсем ясен и противоречив.

Британские исследователи [18] отметили, что биопсия голубовато-серой окрашенной кожи показала наличие плотных образований, связанных с лизосомальной мембраной и сходных с липофусцином. Амидарон может ускорять нормальный клеточный аутофагоцитоз, что приводит к увеличению выработки липофусцина, который накапливается в лизосомах из-за дефицита липолитических ферментов [18, 40]. Фототоксическое повреждение объясняет изменение окраски кожи в зонах, подверженных воздействию солнца. В качестве альтернативы изменение цвета может быть вызвано отложением лекарственного средства в дермальных клетках кожи, подверженной воздействию солнца [18].

Ученые из США [43] и Канады [40] отметили, что электронно-микроскопические исследования измененной кожи выявили наличие гранул, представляющих собой замкнутые в мембрану тельца в цитоплазме эндотелиальных клеток, периваскулярных гладкомышечных клеток и дермальных макрофагах. Это согласуется с морфологией липидсодержащей лизосомы. Подобные гранулы наблюдались при диаскопии в обеих роговицах [40]. На основании этих наблюдений было высказано предположение, что эти отложения представляют собой липофусцин [19, 40, 44].

Швейцарские дерматологи считают, что пигментация амидароном вызвана индуцированным ультрафиолетовым излучением, накоплением липофусцина в дермальных макрофагах, что зависит как от суточной дозы, так и от продолжительности терапии [32]. Австрийские ученые [45] считают, что лизосомное хранилище липидоподобного материала является морфологическим субстратом для развития кожной гиперпигментации. Исследование периферических лейкоцитов у пациентов, получавших амидарон, выявило идентичные лизосомные структуры, указывающие на то, что лечение амидароном приводит к более генерализованному лизосомному накоплению липидов и амидарона, а также его метаболитов.

В своем следующем исследовании австрийские ученые [46] отметили, что амидарон вызывает фоточувствительность у 75% пациентов, получавших этот препарат. Развитие фоточувствительности зависит от общей дозы амидарона. Минимальная требуемая кумулятивная доза составляет 40 г. При обычно используемых схемах лечения амидароном фоточувствительность можно ожидать спустя 4 мес. непрерывного лечения, и она, по мнению авторов, не связана с фототипом кожи. Фоточувствительность постепенно снижается и приходит в норму через 4–12 мес. после отмены амидарона.

Связанная с приемом амидарона гиперпигментация развивается в среднем после 20 мес. непрерывного лечения амидароном и минимальной общей дозы 160 г амидарона примерно у 8% пациентов (в основном с кожей фототипа I). Световое и электронно-микроскопическое исследование подвергшейся воздействию солнца кожи пациентов с клинической фоточувствительностью и нефоточувствительностью выявляет периваскулярное воспаление даже при отсутствии клинической сыпи [46].

Американские кардиологи [47] у пациентов, получавших амидарон, изучали взаимосвязь между размером ударной дозы и концентрацией препарата, размером поддерживающей дозы и концентрацией препарата, а также кожными и легочными побочными эффектами и дозировкой препарата. Изменение окраски кожи синеватого цвета произошло у 19 (36%) из 53 пациентов, получавших амидарон более 17 мес., было связано с кумулятивной дозой. Напротив, возникновение легочной токсичности амидарона не было связано с продолжительностью лечения или кумулятивной дозой препарата, а было связано с величиной поддерживающей дозы амидарона.

Немецкие дерматологи [33] отмечают, что гранулы пигмента в верхнем и среднем слоях дермы (кориума) представляют собой комплексы феомеланина, липохромов и неизвестных йодсодержащих метаболитов амидарона. Поскольку отложение пигментных гранул в дерме может быть обнаружено с помощью биопсии кожи, авторы рекомендуют гистологическое исследование (окрашивание по Массон-Фонтана) биопсии кожи из области, подверженной воздействию света. Греческие ученые [25] также отмечают, что при биопсии измененных участков кожи эпидермис был без изменений, а в дерме наблюдались разбросанные агрегаты макрофагов, содержащие большое количество мелких золотисто-коричневых пигментных гранул, отрицательных по гемосидерину и меланину, с тенденцией к периваскулярной локализации. В биоптате также присутствовали отдельные гистиоциты, нагруженные гранулами, при этом не было признаков воспалительной реакции.

Американские дерматологи [43] применили электронно-зондовый анализ, который показал, что йод, присутствующий в амидароне, также обнаруживается в высоких концентрациях в этих лизосомах, что свидетельствует о том, что амидарон или один из его метаболитов содержится в этих нагруженных липидами лизосомах. Авторы отмечают, что амидарон вызывает накопление липидов, подобное тому, что наблюдается с другими катионными амфифильными соединениями, такими как

гликофинголипид, накапливающийся при болезни Фабри, и предлагают рассматривать амиодарон в качестве причины болезни накопления липидов с кожными и роговыми проявлениями, вызванной лекарственными средствами [1, 43].

Американские дерматологи [48] использовали новый метод энергодисперсионного анализа рентгеновских лучей для измерения уровня амиодарона и его основного метаболита дезэтиламиодарона в тканях, и отметили, что в пигментированной амиодароном коже концентрация препарата и метаболитов в 10 раз выше, чем в непигментированной коже.

По мнению специалистов Mayo Clinic [37], медленная скорость выведения амиодарона и высокое его поглощение жировыми тканями могут объяснить отсроченное спонтанное исчезновение кожной фоточувствительности и позднее разрешение сине-серого окрашивания кожи.

С помощью электронной микроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии французские ученые [30] также выявили отложения амиодарона в образце гиперпигментированной кожи пациента. В проведенном ими исследовании электронная микроскопия не выявила пигментов липофусцина в коже. В большинстве клеток дермы (фибробластах, макрофагах, перицитах, шванновских клетках и эндотелиальных клетках) наблюдались обильные электронно-плотные гранулярные отложения, связанные с мембраной, особенно в фотооблученной коже. Высокоэффективная жидкостная хроматография подтвердила, что кожные отложения состоят из амиодарона.

Наличие отложений амиодарона в коже, с или без липофусцина, способно индуцировать серо-голубую гиперпигментацию. Эту пигментацию можно объяснить оптическим эффектом Тиндаля, при котором кожный пигмент, будь то меланин, железо или другой пигмент, воспринимается как синий, серый или сине-серый [30].

Итальянские ученые [29] отмечают, что электронная микроскопия показывает характерные интрацитоплазматические включения во многих типах клеток дермы и выделяют 6 морфологических типов:

1. электронно-прозрачные, мембраносвязанные гранулы,
2. гранулы с электронно-плотным ядром,
3. пластинчатые «миелиноподобные» гранулы,
4. гранулы с комбинацией электронно-плотных и электронно-просветляющих областей,
5. электронно-плотные мембраносвязанные гранулы,
6. электронно-плотные немембранные гранулы.

Различные размеры, структура и форма связаны со структурной и агрегатной фазами гранул. В частности, их патогенез может быть связан с действием препарата на клеточные мембраны с тесзаурисмом, местным метаболическим повреждением, накоплением препарата в лизосомах и ускорением физиологического процесса старения клеток [29].

В одной из последних публикаций [20], посвященной вопросам патогенеза синдрома синего человека, авторами была сделана попытка объединить 2 точки зрения: патогенез синдрома синего человека может быть либо связан с ускоренным физиологическим старением клеток

дермы, приводящим к накоплению липофусцина (красящего пигмента) в лизосомах, либо возникает в результате непосредственного накопления амиодарона и его метаболитов в коже.

Продолжая анализ приведенных выше клинических наблюдений, отметим, что синдром синего человека чаще встречается у пациентов старших возрастных групп: 60–70 лет (56,7%) и старше 70 лет (26,7%), среди пациентов преобладали мужчины (78,8%).

Развитию синдрома синего человека в большинстве случаев предшествовали длительный прием амиодарона [1, 9, 18, 21, 24–26, 30–34, 36] и достижение определенной кумулятивной дозы [9, 18, 25, 26, 30, 33]. После отмены амиодарона в большинстве случаев было отмечено постепенное улучшение (чаще заключающееся в снижении интенсивности сине-серой окраски кожи) [2, 9, 18, 20, 25, 35–37], при этом временной промежуток составлял более 1 года. У одного пациента, наблюдавшегося в течение 33 мес. после отмены амиодарона, массивная гиперпигментация сине-серого цвета оказалась обратимой [46].

При проведении тщательного обследования у описанных в клинических примерах пациентов наряду с синдромом синего человека были выявлены другие побочные эффекты амиодарона [1, 3, 9, 23, 25, 27, 31]. Следует отметить, что большинство публикаций с описанием синдрома синего человека принадлежит кардиологам / аритмологам, назначающим и контролирующим лечение амиодароном, и дерматологам, к которым пациенты непосредственно обращаются с жалобами на изменение окраски кожи. В публикациях врачей других специальностей они отмечают, что их целью описания клинического случая было информирование коллег о возможности обращения пациента с синдромом синего человека в их реальной практической деятельности. В этой связи подчеркнем, что многообразие побочных эффектов амиодарона позволяет предполагать, что с изменением окраски кожи в сине-серый цвет могут столкнуться пульмонологи, эндокринологи, неврологи, офтальмологи, гастроэнтерологи и врачи других специальностей.

В ряде публикаций [9, 25] отмечается недостаточный контроль в силу разных причин за приемом пациентами амиодарона со стороны кардиологов.

Первоначальный материал для представленного обзора был собран в октябре 2020 г., когда случайно на улице был встречен бывший пациент гастроэнтерологического профиля с характерной для синдрома синего человека окраской кожи сине-серого цвета на лице. При краткой беседе выяснилось, что по поводу пароксизмальной формы фибрилляции в феврале 2020 г. ему был назначен амиодарон в дозе 200 мг. После объявления пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) пациент переехал на дачный участок, самоизолировался, ограничил общение, в том числе перестал посещать кардиолога, не ограничив при этом информационный поток из средств массовой информации. В этой связи самостоятельно увеличил дозу амиодарона до 400 мг, иногда принимал и 600 мг. В июле отметил появление сине-серой окраски кожи лица, стал

25. Nikolidakis S, Kyriakides ZS, Barbatis C. Images in cardiology. Blue-grey cutaneous discoloration secondary to amiodarone treatment. *Heart*. 2006;92(4):436. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.072694>.
26. Kounis NG, Frangides C, Papadaki PJ, Zavras GM, Goudevenos J. Dose-dependent appearance and disappearance of amiodarone-induced skin pigmentation. *Clin Cardiol*. 1996;19(7):592–594. <https://doi.org/10.1002/clc.4960190713>.
27. Lakatos G, Nádházi Z, Igaz P, Rácz K. The “blue man”. *Orv Hetil*. 2013;154(51):2043–2047. <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29775>.
28. Zgazarová S, Jedlicková H, Vasků V. Skin adverse effects of amiodarone. *Vnitr Lek*. 2009;55(10):976–980. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19947243>.
29. Brazzelli V, Borroni G, Dal Tio R, Riva R, Bollati A, Rabbiosi G. Amiodarone-induced pigmentation. A histological, ultrastructural study and review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 1990;125(11):521–526. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2089004>.
30. Ammoury A, Michaud S, Paul C, Prost-Squarcioni C, Alvarez F, Lamant L et al. Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment: molecular characterization of amiodarone in the skin. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):92–96. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2007.25>.
31. Enseleit F, Wyss CA, Duru F, Noll G, Ruschitzka F. Images in cardiovascular medicine. The blue man: amiodarone-induced skin discoloration. *Circulation*. 2006;113(5):e63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.554303>.
32. Ammann R, Braathen LR. Amiodarone pigmentation. *Hautarzt*. 1996;47(12):930–931. <https://doi.org/10.1007/s001050050534>.
33. Wohlrab J, Fischer M, Stoldt G, Marsch WC. 52-year old patient with skin discoloration. *Internist (Berl)*. 2001;42(9):1256–1260. <https://doi.org/10.1007/s001080170078>.
34. Paech C, Wagner F, Suchowerskyj P, Weidenbach M. The blue child – amiodarone-induced blue-gray skin syndrome and pulmonary mass in a child. *Clin Case Rep*. 2016;4(3):276–278. <https://doi.org/10.1002/ccr3.483>.
35. Невозинская ЗА, Пирузян АЛ, Корсунская ИМ. Кожные реакции на кардиологические препараты: клинический случай. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):80–82. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200267>.
36. Кошелева НА, Магдеева НА, Фронтасьева ВВ, Алексеева ИЛ, Федоритова МО. Амидарон-индуцированное поражение кожи: клиническое наблюдение. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;5(3):741–744. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42424545>.
37. Amiodarone-induced skin damage: clinical observation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;5(3):741–744. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42424545>.
38. Blackshear JL, Randle HW. Reversibility of blue-gray cutaneous discoloration from amiodarone. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(7):721–726. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62085-0](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62085-0).
39. Sivaram CA, Beckman KJ. Images in clinical medicine. Amiodarone – induced skin discoloration. *N Engl J Med*. 1997;337(25):1813. <https://doi.org/10.1056/NEJM199712183372505>.
40. Levine N. Grayish discoloration in symmetrical pattern on hands. Drug used for cardiac condition may produce skin problem. *Geriatrics*. 2004;59(9):32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15461236/>.
41. Delage C, Lagacé R, Huard J. Pseudocyanotic pigmentation of the skin induced by amiodarone: a light and electron microscopic study. *Can Med Assoc J*. 1975;112(10):1205–1208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47784>.
42. Gonzalez-Arriagada WA, Silva AR, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Facial pigmentation associated with amiodarone. *Gen Dent*. 2013;61(4):e15–17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23823354/>.
43. Verma S, Hamilton S, Liew SM. Intra-Articular Pigmentation of Synovium: An Unusual Cause. *Clin Orthop Surg*. 2016;8(3):330–332. <https://doi.org/10.4055/cios.2016.8.3330>.
44. Trimble JW, Mendelson DS, Fetter BF, Ingram P, Gallagher JJ, Shelburne JD. Cutaneous pigmentation secondary to amiodarone therapy. *Arch Dermatol*. 1983;119(11):914–918. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6639112/>.
45. Vos AK, van Ramshorst AGS, Grosfeld JCM, Goossens JP. A peculiar cutaneous pigmentation from cordarone. *Dermatologica*. 1972;145(5):297–303. <https://doi.org/10.1159/000252057>.
46. Rappersberger K, Konrad K, Wieser E, Weber H, Wolff K. Morphological changes in peripheral blood cells and skin in amiodarone-treated patients. *Br J Dermatol*. 1986;114(2):189–196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb02797.x>.
47. Rappersberger K, Hönigsmann H, Ortel B, Tanew A, Konrad K, Wolff K. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol*. 1989;93(2):201–209. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12277571>.
48. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Relationships between amiodarone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. *Am Heart J*. 1983;106(4 Pt 2):931–935. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90018-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90018-2).
49. Zachary CB, Slater DN, Holt DW, Storey GC, MacDonald DM. The pathogenesis of amiodarone – induced pigmentation and photosensitivity. *Br J Dermatol*. 1984;110(4):451–456. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb04660.x>.

Информация об авторе:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12 ; dmitry_trukhan@mail.ru

Information about author:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru