

Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии

А.Л. Бакулев, С.С. Кравченя, Н.Н. Мурашкин, И.А. Игонина, А.Ю. Епифанова, Н.А. Слесаренко

Microbial eczema: new potential of combined topical treatment

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA, N.N. MURASHKIN, I.A. IGONINA, A.YU. YEFIFANOVA, N.A. SLESARENKO

об авторах:

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России
 С.С. Кравченя — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России
 Н.Н. Мурашкин — к.м.н., зав. отделением ГУЗ «Краснодарский краевой кожно-венерологический диспансер»
 И.А. Игонина — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России
 А.Ю. Епифанова — клинический ординатор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России
 Н.А. Слесаренко — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России

У больных микробной экземой проведена оценка клинической эффективности и безопасности препарата Супироцин-Б.

С помощью динамической оценки индексов EASI, ДИШС, ДИКЖ, а также бактериоскопических исследований показано, что отчетливые позитивные результаты, полученные при использовании мази «Супироцин-Б» у больных микробной экземой, связаны с мощным антибактериальным действием топического антибиотика мупироцина, а также высокой местной противовоспалительной активностью бетаметазона дипропионата.

Ключевые слова: микробная экзема, клиническая эффективность, мупироцин, бетаметазона дипропионат.

The authors assessed clinical efficacy and safety of Supirocin-B for patients suffering from microbial eczema. The dynamic assessment of EASI, Dermatological Index of Symptom Scale, DLQI and results of bacterioscopic examination showed that evident positive results of the use of Supirocin-B in patients suffering from microbial eczema are related to the strong antibacterial action of such a topical antibiotic as Mupirocin as well as high topical anti-inflammatory action of betamethasone dipropionate.

Key words: microbial eczema; clinical efficacy; Mupirocin; betamethasone dipropionate.

■ Экзема является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи и составляет 30—40% среди всех кожных заболеваний [1]. Микробная экзема — хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эволюционным полиморфизмом элементов сыпи, мокнутием, зудом и своеобразной аллергической реакцией сенсibilизированной кожи на продукты распада микроорганизмов и их токсины, развивающейся на фоне длительно существующего

пиогенного очага при нарушении важнейших регуляторных систем организма [2—5].

В последние годы микробная экзема имеет тенденцию к тяжелому течению с частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением процесса на коже и характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [6, 7].

Полученные А.А. Кубановой (1986) сведения о генетических маркерах экзематозного процесса легли

в основу современных представлений о механизмах реализации наследственной предрасположенности к развитию иммунопатологических состояний [8].

В настоящее время большинство авторов отводят ведущее место в патогенезе микробной экземы разнообразным иммунным нарушениям. От состояния иммунной системы во многом зависит реактивность организма на внедрение инфекционных агентов, включая бактерии, вирусы, грибы и паразиты [9, 10]. Закономерно, что измененная реактивность организма имеет ведущее значение в формировании микробной экземы [9, 11]. При первичных, генетически обусловленных иммунодефицитных состояниях или, чаще, при вторичных изменениях иммунитета в ответ на внедрение микробных или химических аллергенов развивается слабый иммунный ответ. Возникающая как следствие персистенция аллергенов приводит к еще большей дисфункции иммунной системы, развитию того или иного клинического синдрома. Одним из клинических вариантов данного этапа нарушения адаптационных реакций и является микробная экзема [12, 13].

В настоящее время установлено, что Т-лимфоцитам отводится иницирующая роль в патогенезе экземы. Появление стафилококковых суперантигенов, экзотоксинов, энзимов резко усиливает иммунное воспаление в коже, приводя к тяжелым обострениям экземы и накоплению пула Т-клеток памяти, имеющих тропизм к дермальным антигенам. Этим клеткам с фенотипом (CD45RO+) принадлежит ведущая роль в аллергическом воспалении, реализуемом по типу гиперчувствительности замедленного типа. Поступая в кожу, CD45RO+ активизируются, продуцируют цитокины, хемокины и другие медиаторы воспаления, которые воздействуют на иммунокомпетентные клетки, вовлекая их в каскад воспалительных реакций.

Активация макрофагов (клеток Лангерганса), являющихся основными клетками, регулирующими иммунный ответ в коже, приводит к секреции разнообразных цитокинов, в частности, интерлейкинов (ИЛ) -1 α , -1 β , -8, -6 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), которые, действуя аутокринным и/или паракринным путем, вызывают нарушения самоограничения воспалительных процессов в эпидермисе. Кроме того, экспрессия адгезивных молекул (например, Е-селектинов) эндотелиальными клетками, вызванная костимуляцией ИЛ-1 и ФНО- α , способствует миграции лейкоцитов из кровотока в очаги воспаления на коже. При этом происходит возвращение в кожу CD4+ Т-лимфоцитов памяти, экспрессирующих интегрин CLA (Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen — кожный лимфоцитосвязанный антиген). Данные лимфоциты также активизируются, что влечет за собой продукцию еще большего числа цитокинов [14]. Считается, что роль процессинга и презентации антигенного материала

Т-лимфоцитам отводится клеткам Лангерганса. Данные клетки являются центром эпителиальной пролиферативной единицы, определяющим организацию эпидермального пласта. Число эпидермальных клеток Лангерганса при экземе снижается. Согласно сведениям Е. Galli и соавт. (2010) у больных экземой количество данных клеток, наоборот, резко увеличивается, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия в эпидермисе и запускает процессы гиперпролиферации [14].

Привлечение лимфоцитов в эпидермис — сложный процесс, включающий трансудацию, перемещение через соединительную ткань дермы и, в конечном счете, миграцию. Переплетенная сеть цитокинов и хемокинов обеспечивает условия для перемещения лейкоцитов, в то время как различные молекулы адгезии регулируют межклеточные взаимодействия с субстратом. Первично в патологический процесс при экземе вовлекаются Т-хелперы 1-го типа, основной функцией которых является участие в реакциях гиперчувствительности замедленного типа и продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона- γ (ИФН- γ), а также супрессия В-лимфоцитарной активности [7]. При экземе основной хемотоксический сигнал Т-хелперы (CD4+) получают от ИЛ-12, и если Т-хелперы 1-го типа запускают иммунные реакции в эпидермисе, то Т-супрессоры (CD8+) являются основным исполнителем этих реакций. Дальнейшая активация общего и местного иммунитета при экземе сопровождается синтезом и секрецией Т-клетками ряда цитокинов, предположительно ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и ФНО- α , дающих разнонаправленный эффект [15].

В стандартных условиях микрофлора кожи не только не причиняет никакого вреда, но даже помогает организму бороться с патогенными микробами. В основе этого феномена лежат антагонистические отношения между различными видами бактерий. Так, кишечная палочка является антагонистом брюшнотифозной и дизентерийной палочек, стрептококка и стафилококка, а белый кожный стафилококк — антагонист золотистого стафилококка. Стафилококки вырабатывают вещество, оказывающее бактерицидное действие на палочки β -гемолитического стрептококка. У здоровых людей основу микробиоценоза кожи составляют стафилококки, стрептококки, сарцины, дифтероиды, почвенные и грамположительные палочки, плесневые грибы и др. [16, 17].

В патогенезе микробной экземы ведущую роль играют патогенные стафилококки, а также различные микробные ассоциации. Повышенные титры стрепто- и стафилокиназы, стрептолизина-О и стафилолизина, положительные кожно-аллергические реакции со специфическим антигеном, выявление сывороточных антител к тканевым антигенам подтверждают наличие аллергического состояния

и сенсбилизацию к стрептококку и стафилококку у больных микробной экземой [2, 18].

У пациентов с данным дерматозом имеется выраженный дисбиоз кожи в очагах поражения, проявляющийся снижением доли облигатных эпидермальных стафилококков до 40—50% и значительным возрастанием количества условно-патогенной и патогенной флоры, нередко встречаются ассоциации микроорганизмов и микоценозы [19].

Высокой обсемененности кожи микроорганизмами, вероятно, способствуют особенности рогового слоя при хронических дерматозах: увеличение выделение воды через эпидермис, существенное нарушение секреции сальных желез, нарушение кератинизации. Микробные аллергены обладают достаточно выраженной антигенной активностью, что ведет к сенсбилизации организма и способствует перестройке иммунного ответа. Микробная сенсбилизация является пусковым, поддерживающим и отягчающим фактором у больных экземой [20—22].

В этой связи устранение действия различных инфекционных факторов при микробной экземе является ключевым направлением лечения пациентов [2, 13, 23].

В отличие от антибиотиков системной направленности преимущественно селективные топические антибактериальные препараты немногочисленны и маловостребованны специалистами. В последние годы появился новый топический антибиотик мупироцин, который превосходит многие препараты, используемые наружно (неомицин, бацитрацин, фузидиевая кислота, полимиксин В, тетрациклин) по антибактериальному действию. Более того, по данным Т.М. Богдановича, Л.С. Страчунского (1999), мупироцин при топическом применении не уступает по своей эффективности ряду системных антибактериальных средств (эритромицину, ампициллину, цефалексину) [24].

Антибактериальное действие мупироцина связано с нарушением синтеза РНК и белков бактериальной клетки. В низких концентрациях препарат оказывает бактериостатическое действие, однако при накоплении непосредственно в коже в течение 24—36 ч. он проявляет выраженные бактерицидные свойства. Препарат обладает высокой активностью в отношении стафилококков (в том числе метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*; штаммов, устойчивых к аминогликозидам, макролидам, линкосамидам, фузидиевой кислоте, тетрациклину, хлорамфениколу), стрептококков, а также ряда других патогенных бактерий. Немаловажно, что антибактериальное действие мупироцина на представителей нормальной микрофлоры человека, создающих естественный защитный барьер кожи, незначительно. Ввиду низкой способности мупироцина абсорбироваться через кожу его системная абсорбция оказывается крайне низкой. При этом данный топический препарат хорошо проникает в поверх-

ностные слои кожи, где сохраняется длительно и стабильно [25].

Весьма перспективным представляется комбинация мупироцина и топических глюкокортикостероидов, которая имеется у нового топического препарата «Супироцин Б». В его состав входят два активных компонента — мупироцин и бетаметазона дипропионат.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности применения мази «Супироцин-Б» (производитель Glenmark, Индия) у больных микробной экземой в фазе обострения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 80 пациентов (37 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 20 до 63 лет с микробной экземой.

Пациенты 1-й группы ($n = 40$) получали топическую терапию мазью флуоцинолона ацетонида в сочетании с гентамициновой мазью 2 раза в день в течение 14 дней. Больным 2-й группы ($n = 40$) назначали мазь «Супироцин-Б» 2 раза в день на протяжении 14 дней. Кроме того, все больные получали стандартную гипосенсибилизирующую терапию.

Распространенность и степень тяжести экзематозного процесса, а также эффективность проводимой терапии оценивали путем расчета индекса EASI и дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС).

Изменение качества жизни под влиянием имеющихся объективных и субъективных симптомов оценивали с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Оценку клинической эффективности проводили на 7-й и 14-й дни лечения.

Для верификации микробных агентов применяли бактериоскопическое исследование содержимого пу-стул и отделяемого эрозий.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel XP. Использовался параметрический t -критерий Стьюдента.

О безопасности терапии судили по частоте возникновения неблагоприятных побочных эффектов.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов, получавших флуоцинолона ацетонид в сочетании с гентамициновой мазью, величина индекса EASI до лечения составила $36 \pm 0,1$, индекса ДИШС — $17 \pm 0,3$. На 7-й день терапии существенных изменений данных индексов зафиксировано не было (соответственно $34 \pm 1,7$; $p > 0,05$ и $16 \pm 0,2$; $p > 0,05$). Лишь на 14-й день лечения в данной группе больных констатировано статистически значимое снижение индекса EASI до $25 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) и ДИШС до $10 \pm 0,1$ ($p < 0,001$).

У больных, лечившихся мазью «Супироцин-Б», индекс EASI до лечения составил $37 \pm 0,7$, индекс

ДИШС — $18 \pm 0,2$. Уже к 7-му дню терапии величина EASI снизилась до $22 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), а ДИШС — до $9 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). К моменту окончания терапии значение индекса EASI уменьшилось в 4,6 раза по сравнению с исходным в исследуемой группе ($8 \pm 0,2$, $p < 0,001$) и в 3,1 раза по сравнению с лицами, окончившими топическую терапию флуоцинолона ацетонидом и гентамициновой мазью ($p < 0,001$). Более того, величина ДИШС по окончании лечения «Супироцином-Б» снизилась в 6 раз по сравнению с исходной ($3 \pm 0,2$, $p < 0,001$) и в 3 раза по сравнению с анализируемым показателем у лиц, применявших флуоцинолона ацетонид и гентамициновую мазь ($p < 0,001$) (рис. 1, 2).

Таким образом, в группе пациентов, применявших мазь «Супироцин-Б», зарегистрировано более раннее и отчетливое уменьшение площади поражения кожи и тяжести течения экзематозного процесса в сравнении с лицами, лечившимися флуоцинолона ацетонидом в комбинации с гентамициновой мазью ($p < 0,05$), что является ярким достоверным критерием эффективности местной монотерапии «Супироцином-Б» (рис. 3, 4).

Величина индекса ДИКЖ до лечения составила $21,8 \pm 1,3$ в группе лиц, получавших флуоцинолона ацетонид в сочетании с гентамициновой мазью, и $22,9 \pm 0,3$ у больных, применяв-

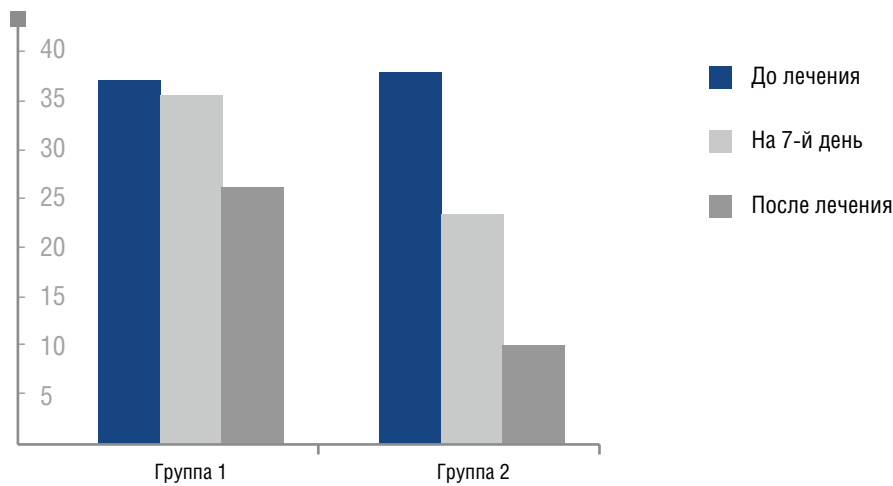


Рис. 1. Величины индекса EASI (в ед.) у больных микробной экземой в процессе терапии

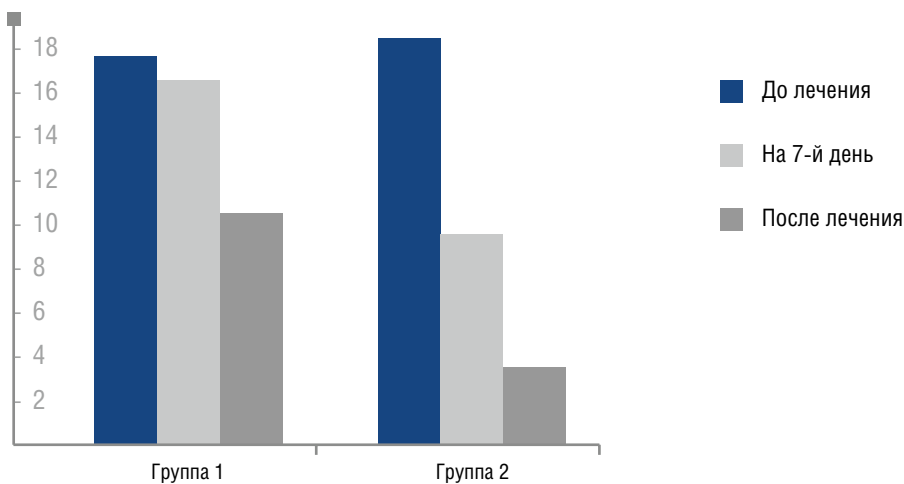


Рис. 2. Величины индекса ДИШС (в ед.) у больных микробной экземой в процессе лечения



a



б

Рис. 3. Микробная экзема у больного М.
Очаги поражения на коже лица до лечения (*a*) и после применения мази «Супиоцин-Б» (*б*)



a



б

Рис. 4. Микробная экзема у больного Г.
Высыпания на коже голени до лечения (*a*) и после применения мази «Супиоцин-Б» (*б*)

ших мазь «Супироцин-Б». На 7-й день терапии «Супироцином-Б» индекс ДИКЖ снижался до $8 \pm 1,3$ ($p < 0,001$), а у пациентов, лечившихся флуоцинолона ацетонидом и гентамициновой мазью, практически не изменялся ($19,4 \pm 0,5$, $p < 0,001$).

При сравнении абсолютных значений ДИКЖ на момент окончания терапии констатировали более значимое улучшение качества жизни пациентов с микробной экземой, лечившихся «Супироцином-Б» (соответственно $17,3 \pm 0,5$ и $3,7 \pm 0,1$; $p < 0,001$) (рис. 5).

При бактериоскопическом исследовании в обеих анализируемых группах больных до лечения в 100% случаев был выявлен *St. aureus*, в 56% — в ассоциации со *Streptococcus spp.* На 7-й день наружной терапии при бактериоскопических исследованиях *St. aureus* был идентифицирован у 29 (72,5%) больных микробной экземой, получавших флуоцинолона ацетонид в сочетании с гентамициновой мазью, а ассоциация *St. aureus* и *Streptococcus spp.* выявлена у 18 (45%) пациентов (рис. 6, 7).

В аналогичный период у группы больных, применявших мазь «Супироцин-Б», *St. aureus* идентифицировали в 8 (20%) случаях, а микст-инфекцию — у 4 (10%) больных.

К 14-му дню лечения флуоцинолона ацетонидом и гентамициновой мазью золотистый стафилококк обнаруживался на поверхности кожного покрова в очагах поражения у 12 (30%) пациентов, в ассоциации с *Streptococcus spp.* — у 10 (25%) больных. В группе лиц, применявших мазь «Супироцин-Б», на момент окончания терапии *Streptococcus spp.* бактериоскопически не верифицировался, а золотистый стафилококк обнаруживался лишь у 2 (5%) больных.

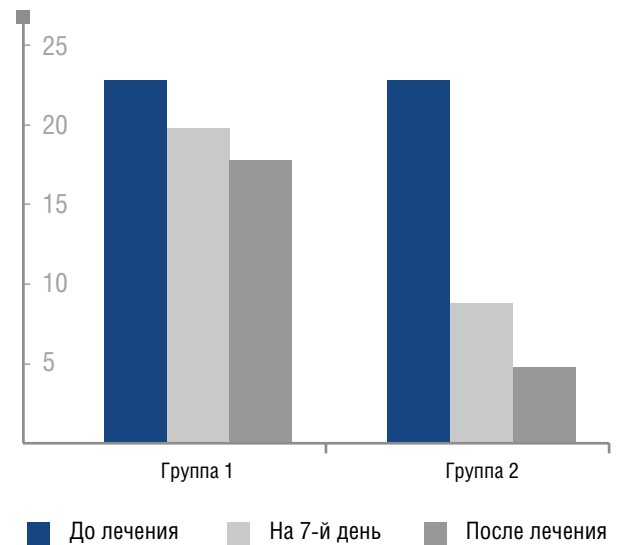


Рис. 5. Величины индекса ДИКЖ (в ед.) у больных микробной экземой в процессе лечения

чески не верифицировался, а золотистый стафилококк обнаруживался лишь у 2 (5%) больных.

В группе пациентов, получавших мазь «Супироцин-Б», неблагоприятных побочных реакций зафиксировано не было. У 12 (30%) больных, использовавших в качестве топической монотерапии флуоцинолона ацетонид и гентамициновую мазь, в процессе лечения отмечали усиление зуда и появление жжения в очагах.

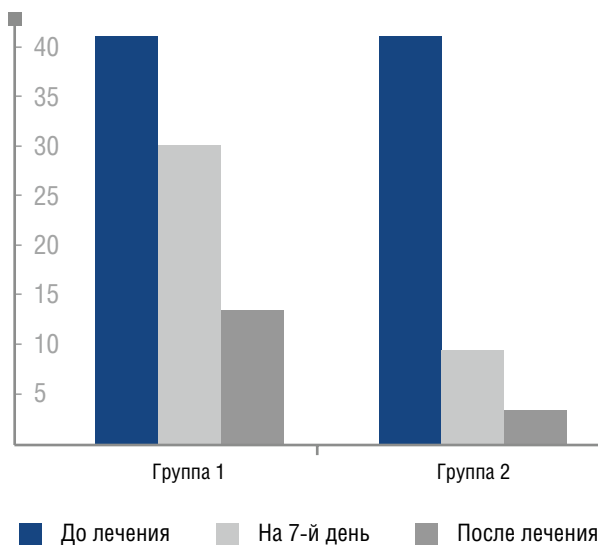


Рис. 6. Число больных микробной экземой с верифицированным золотистым стафилококком в очагах поражения кожи

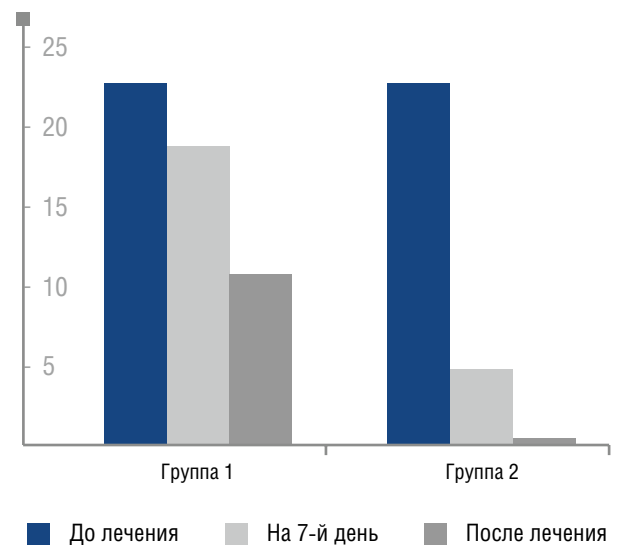


Рис. 7. Число больных микробной экземой, имеющих ассоциацию золотистого стафилококка и *Streptococcus spp.* на коже

Вывод

Отчетливые позитивные результаты, полученные нами при использовании мази «Супирицин-Б», связаны с высокой местной противовоспалительной активностью бетаметазона дипропионата

и мощным антибактериальным действием мупироцина, что позволяет рекомендовать применение «Супирицина-Б» в качестве препарата выбора для короткого курса топической монотерапии микробной экземы. ■

Литература

- Charles J., Pan Y., Miller G. Aust Fam Physician. Eczema. 2011 Jul; 40 (7): 467.
- Кубанова А.А. (ред.) Дерматовенерология (Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов). М: ДЭК-Пресс 2010; 428.
- Molin S., Vollmer S., Weiss E.H. et al. Deletion of the late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C may promote chronic hand eczema with allergic contact dermatitis. J Investig Allergol Clin Immunol 2011; 21 (6): 472—9.
- Brown S.J., McLean W.H. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. J Invest Dermatol 2009 Mar; 129 (3): 543—52.
- Treadwell P.A. Eczema and infection. Pediatr Infect Dis J 2008 Jun; 27 (6): 551—2.
- Sohn A., Frankel A., Patel R.V. et al. Eczema. Mt Sinai J Med 2011 Sep—Oct; 78 (5): 730—9.
- Shams K., Grindlay D.J., Williams H.C. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2009—2010. Clin Exp Dermatol 2011 (Aug); 36 (6): 573—7.
- Кубанова А.А., Васильева Л.Л., Алексеева Л.В., Дмитриева Н.Г. Состояние иммунной системы у больных экземой. Вестн. дерматол. и венерол. 1983; (8): 16—19.
- Кубанова А.А., Делекторский В.В. Ультраструктурная характеристика нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и количественная оценка цитоплазматических гранул у больных экземой. Вестн. дерматол. 1986; 6: 8—11.
- Lin X.R. Discussion on integrative medical research of treatment of eczema. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2008 Aug; 28 (8): 678—80.
- Biagini Myers J.M., Khurana Hershey G.K. Eczema in early life: genetics, the skin barrier, and lessons learned from birth cohort studies. J Pediatr 2010 Nov; 157 (5): 704—14.
- Bartlett A. Adult eczema. Nurs Stand 2010 Jun 30 — Jul 6; 24 (43): 51.
- Hughes A.M., Crouch S., Lightfoot T. et al. Eczema, birth order, and infection. Am J Epidemiol 2008 May 15; 167 (10): 1182—7.
- Galli E., Ciucci A., Cersosimo S. et al. Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with TLR-2 and TLR-4 polymorphisms. Int J Immunopathol Pharmacol 2010 Apr — Jun; 23 (2): 671—5.
- McPherson T., Sherman V.J., Aslam A. et al. Filaggrin null mutations associate with increased frequencies of allergen-specific CD4+ T-helper 2 cells in patients with atopic eczema. Br J Dermatol 2010 Sep; 163 (3): 544—9.
- Werfel T. Classification, trigger factors and course of chronic hand eczema. MMW Fortschr Med 2009 May 7; 151 (19): 31—4.
- Tanaka T., Satoh T., Yokozeki H. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection. J Dermatol 2009 Aug; 36 (8): 462—5.
- Lawton S. Assessing and treating adult patients with eczema. Nurs Stand. 2009 Jul 1—7; 23 (43): 49—56.
- Lundell A.C., Hesselmar B., Nordström I. et al. High circulating immunoglobulin A levels in infants are associated with intestinal toxigenic Staphylococcus aureus and a lower frequency of eczema. Clin Exp Allergy 2009 May; 39 (5): 662—70.
- Haslund P., Bangsgaard N., Jarlov J.O. et al. Staphylococcus aureus and hand eczema severity. Br J Dermatol 2009 Oct; 161 (4): 772—7.
- Stollery N. Eczema. Practitioner. 2009 Apr; 253 (1717): 33—5.
- Jayasekera A., Jennings L., Holden C.R. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in skin disease affects mainly elderly patients with eczema and leg ulcers who have associated chronic disease. Acta Derm Venereol 2008; 88 (2): 156—8.
- Chang C., Keen C.L., Gershwin M.E. Treatment of eczema. Clin Rev Allergy Immunol 2007 Dec; 33 (3): 204—25.
- Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупироцин: уникальный антибиотик для местного применения. Клин. микробиол. и антимикробн. химиотер. 1999; 1: 57—65.
- Глухенький Б.Т. Лечение пациентов с гнойничковыми заболеваниями кожи мазью «Бактробан» (Мупироцин). Укр. мед. часопис. 1999; 4 (12): VII—VIII.