

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83>

Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов

Самцов А. В.*, Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

При хронических дерматозах значительно увеличивается обсемененность кожи различными бактериями и грибами, которые могут оказывать негативное влияние на течение воспалительного процесса. Крем «Кандидерм» является современным комбинированным топическим препаратом, оказывающим противовоспалительное, антибактериальное и противогрибковое действие.

Целью исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости крема «Кандидерм» в терапии больных экземой и атопическим дерматитом.

Материал и методы. Обследовано 37 пациентов с АД и 28 больных экземой. Применяли крем «Кандидерм» 2 раза в сутки, который наносили на пораженные участки кожи. До начала и на 14-е сутки терапии проводилось бактериологическое исследование микрофлоры кожи в области высыпаний.

Результаты: на 14-е сутки у больных экземой ремиссия была достигнута у 17 (61 %) пациентов, значительное улучшение — 6 (21 %), улучшение — 4 (14 %), отсутствие эффекта — 1 (4 %); у больных АД ремиссия наблюдалась у 23 (62 %) пациентов, значительное улучшение — 7 (19 %), улучшение — 5 (14 %), отсутствие эффекта — 2 (5 %).

Выводы: высокая клиническая эффективность крема «Кандидерм» позволяет рекомендовать его для топической терапии больных нейроаллергодерматозами.

Ключевые слова: крем «Кандидерм», атопический дерматит, экзема, микрофлора кожи

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):78–83. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83>

Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses

Alexey V. Samtsov*, Vladislav R. Khairutdinov, Irena E. Belousova

Military medical academy after S. M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

In chronic dermatoses significantly increases the colonization of skin by bacteria and fungi, which can have a negative impact on the course of inflammatory process. Cream Candiderm is a modern combined topical drug that has anti-inflammatory, antibacterial and antifungal activity.

The aim of the study was to assess the efficacy, safety and tolerability of the cream Candiderm in the treatment of patients with eczema and atopic dermatitis.

Material and methods. 37 patients with AD and 28 patients with eczema. Applied cream Candiderm 2 times a day, which was applied to the affected area of the skin. Before and on the 14 day of therapy was conducted bacteriological examination of the microflora of the skin rashes.

Results: at 14 days in patients with eczema remission was achieved in 17 (61 %) patients, significant improvement 6 (21 %), improvement in 4 (14 %), lack of effect in 1 (4 %); in patients with AD remission was observed in 23 (62 %) patients, significant improvement in 7 (19 %), and improvement in 5 (14 %), lack of effect in 2 (5 %).

Conclusions: high clinical efficacy of the cream of Candiderm allows recommending it for topical therapy of patients with eczema and atopic dermatitis.

Keywords: **cream "Candiderm", atopic dermatitis, eczema, skin microflora**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Belousova I. E. Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(2):78–83. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83>

■ До недавнего времени считалось, что колонизация грамотрицательными бактериями кожи здорового человека встречается редко и является результатом ее контаминации содержимым желудочно-кишечного тракта. Современные исследования показали, что у здоровых людей эти микроорганизмы в изобилии встречаются на участках кожи с относительным дефицитом влаги — в области предплечий, бедер и голеней [1].

Учитывая то, что на 1 кв. см кожного покрова располагается 1 млн бактерий с сотнями различных штаммов, можно предположить, что такая масса микроорганизмов не может не влиять на различные патологические процессы, происходящие в коже [2]. Об этом, в частности, свидетельствуют данные Jagielski и соавт., которые показали, что ряд представителей микробиома кожи (*S. aureus*, *Malassezia spp.*, *Candida spp.*) утяжеляет течение основного заболевания посредством стимуляции выброса тимического стромального лимфопоэтина кератиноцитами. При этом патогенная микрофлора негативно влияет на течение хронического иммунозависимого воспалительного дерматоза, что диктует необходимость контроля над обсемененностью кожи ключевыми микробными агентами — *S. aureus*, грибами родов *Malassezia* и *Candida* [3, 4].

При хронических дерматозах значительно увеличивается обсемененность кожи различными бактериями и микромицетами, что приводит к высокому риску осложнения вторичной инфекцией. Колонизация кожи больных атопическим дерматитом (АД), экземой, псориазом грибами *Candida albicans* по сравнению со здоровыми людьми, повышена в 6 раз, а золотистым стафилококком — в 2 раза [5]. По данным Nguyen V. и соавт., *S. aureus* высевается у 44 % пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи и 48 % больных псориазом, в то время как у здоровых лиц этот микроорганизм обнаруживается только в 28 % случаев [6]. Носительство золотистого стафилококка на непораженной коже и слизистой оболочке носа обнаружено более чем у 50 % пациентов с экземой кистей. В области высыпаний *S. aureus* выявлен у 80–100 % больных. При этом обнаружена корреляция между степенью колонизации золотистым стафилококком и тяжестью течения экземы. Таким образом, носительство *S. aureus* является значимым кофактором в патогенезе экземы кистей [7].

Следует также отметить, что в развитии воспаления при АД доказана патогенетическая роль *S. aureus*. Золотистый стафилококк часто изолируется в большом количестве (до $10^8/\text{см}^2$) с поверхности кожи при АД. Колонизация *S. aureus* в полости носа и под ногтями выше в 5 и 10 раз, соответственно, чем у здоровых людей. Степень обсемененности кожного покрова *S. aureus* коррелирует с тяжестью АД [8–10]. Доля стафилококков в микробиоме кожи при обострении АД повышается с 35 до 90 %, при

этом в большей степени увеличивается численность *S. aureus*, а *S. epidermidis* — снижается [11]. Iwase T. и соавт. доказали, что *S. epidermidis* секретирует внеклеточную сериновую протеазу, селективно ингибирующую рост *S. aureus*. Таким образом, *S. epidermidis* является антагонистом *S. aureus* и снижение его численности сопровождается увеличением популяции золотистого стафилококка [12].

В исследовании Iwatoto K. и соавт. было доказано, что антигены *S. aureus* активно стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, поддерживающих воспаление кожи при АД. Методом метагеномного анализа был идентифицирован штамм *S. aureus* (TF3378), обладающий наиболее мощным пролиферативным потенциалом. Этот штамм активировал клетки Лангерганса в эпидермисе посредством взаимодействия с Toll-подобными рецепторами, что сопровождалось последующей пролиферацией эффекторных Т-клеток с явным преобладанием Т-хелперов 2 типа (Th2), продуцирующих интерлейкин-2 (IL-2) [13].

Таким образом, в патогенезе дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, важную роль играют патогенные бактерии и грибы, более того, часто встречаются их ассоциации [22]. Вследствие этого при выборе терапии необходима комбинация сильного и безопасного ГКС и противогрибкового и антибактериального компонентов. Крем «Кандидерм» является современным комбинированным топическим препаратом, который обладает способностью купировать воспалительный процесс, элиминировать патогенную бактериальную и грибковую флору при оптимальных соотношениях эффективности — безопасность. Содержание в «Кандидерме» взаимно усиливающих друг друга по активности и дополняющих по спектру действия компонентов (беклометазона, гентамицина и клотримазола) позволяет рекомендовать его на начальном этапе лечения, в том числе до идентификации возбудителя, при дерматозах, осложненных бактериальной, грибковой или смешанной инфекцией. [21]. Крем «Кандидерм» — таргетный препарат. Мишенью 0,25%-го беклометазона являются рецепторы глюкокортикоидов, 1%-го клотримазола — фермент 14 α -деметилаза, 0,1%-го гентамицина — 30S субъединица бактериальных рибосом.

Беклометазона дипропионат — глюкокортикоид, который относится по активности к 3-му классу (сильные ГКС) Европейской классификации топических стероидов наряду с таким широко используемым средством, как бетаметазона валерат. Однако в отличие от последнего беклометазон не содержит фтор, что определяет его высокую безопасность и допустимость применения на любых участках кожи. Кроме того, доказательством высокой безопасности служит, в частности, многолетнее использование беклометазона для лечения бронхиальной астмы. Исследования показали, что

системная адсорбция беклометазона почти в два раза меньше таковой, чем у бетаметазона, поэтому воздействие стероида ограничено очагом воспаления [14]. Уровень кортизола на фоне топической терапии беклометазоном сохраняется в пределах нормы [23]. Беклометазон дипропионат представляет собой пролекарство, которое быстро активируется путем гидролиза в активный моноэфир, содержащий 17-беклометазона монопропионат, который имеет сродство к глюкокортикоидному рецептору, в 30 раз превышающему исходное соединение [19], тем самым обеспечивая быстрое и полноценное наступление противовоспалительного действия.

Клотримазол относится к азолам. Его антимикотическое действие определяется воздействием на эргостерол, снижение содержания которого приводит к размягчению мембраны и микелизису. Клотримазол характеризуется широким спектром противогрибкового действия, штаммы грибов, имеющих естественную резистентность к клотримазолу, встречаются редко [15].

Гентамицин — бактерицидный антибиотик-аминогликозид, высокоактивный в отношении аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий за счет двойного механизма действия (подавление биосинтеза белков и повреждение цитоплазматической мембраны). При выборе средства терапии следует иметь в виду, что некоторые антибиотики часто вызывают контактный аллергический дерматит, а препараты, содержащие гентамицин, лишены этого недостатка [20].

«Кандидерм» максимально отвечает потребностям проводимой терапии пациентов с дерматозами, осложненными вторичной инфекцией, обеспечивая полное устранение симптомов заболевания, тем самым снижая риск возникновения рецидива [15].

Целью нашего исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости крема «Кандидерм» в терапии больных экземой и атопическим дерматитом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 37 пациентов с АД (средний возраст $27,6 \pm 9,2$ года, 26 (62 %) мужчин и 11 (38 %) женщин) и 28 боль-

ных экземой (средний возраст $29,4 \pm 10,3$ года, 19 (68 %) мужчин и 9 (32 %) женщин).

Все пациенты в виде монотерапии применяли крем «Кандидерм» два раза в сутки, который наносили на пораженные участки кожи. Оценка клинической эффективности препарата проводили на 7-е и 14-е сутки лечения. Безопасность применения крема «Кандидерм» оценивалась на основании регистрации нежелательных явлений, данных физикального обследования, мониторинга лабораторных показателей (с интервалом семь дней): общеклинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин). Для оценки эффективности терапии использовались дерматологические индексы. Тяжесть больных АД оценивали с помощью индекса SCORAD по методике, рекомендованной Европейской группой по изучению атопического дерматита [16]. Для оценки тяжести экземы использовали индекс EASI [17]. Интенсивность зуда больные определяли по визуально-аналоговой 10-балльной шкале (VAS) [18]. Клиническую оценку эффективности терапии осуществляли на основе анализа динамики показателей дерматологических индексов SCORAD/EASI: ремиссия — снижение показателя более чем на 75 % от исходного состояния; значительное улучшение — снижение на 50–75 %; улучшение — снижение на 25–50 %; отсутствие эффекта — снижение менее чем на 25 %.

Результаты

Анализ терапевтической эффективности крема «Кандидерм» показал, что на 7-е сутки в группе больных экземой ремиссия была достигнута у 9 (32 %) пациентов, значительное улучшение — 11 (39 %), улучшение — у 5 (18 %), отсутствие эффекта — у 3 (11 %); в группе больных АД ремиссия наблюдалась у 11 (30 %) пациентов, значительное улучшение — у 18 (49 %), улучшение — у 6 (16 %), отсутствие эффекта — у 2 (5 %) (табл. 1). К 14-м суткам в группе больных экземой ремиссия была достигнута у 17 (61 %) пациентов, значительное улучшение — 6 (21 %), улучшение — у 4 (14 %), отсутствие эффекта — у 1 (4 %); в группе больных АД ремиссия наблюдалась у 23 (62 %) пациентов,

Таблица 1. Динамика величин дерматологических индексов у больных экземой и АД в процессе терапии
Table 1. Dynamics of dermatological indices in patients with eczema and their BP during therapy

Дерматоз	Экзема		Атопический дерматит	
	EASI, $X (x_{0,25}-x_{0,75})$	VAS, $X (x_{0,25}-x_{0,75})$	SCORAD, $X (x_{0,25}-x_{0,75})$	VAS, $X (x_{0,25}-x_{0,75})$
0-й день	18,3 (12,0–24,1)	7,8 (5,2–9,3)	21,2 (14,4–28,5)	8,4 (6,7–9,5)
7-й день	6,2* (4,3–9,1)	4,0* (2,3–5,9)	8,2* (5,5–11,2)	4,1* (2,9–5,9)
14-й день	3,9* (2,4–5,8)	2,9* (1,7–3,8)	4,2* (2,9–6,3)	2,2* (1,6–3,0)

Примечание: X — медиана; $x_{0,25}$ — нижний квартиль; $x_{0,75}$ — верхний квартиль; * — статистически значимые различия при сравнении с нулевым днем лечения, $p < 0,05$.
Comment: X — median, $x_{0,25}$ — lower quartile, $x_{0,75}$ — upper quartile, * — statistically significant differences when compared with the 0 treatment day, $p < 0,05$.

значительное улучшение — у 7 (19 %), улучшение — у 5 (14 %), отсутствие эффекта — у 2 (5 %). Средние сроки лечения больных экземой составили $15,7 \pm 2,9$ суток, АД — $14,8 \pm 2,5$ суток.

Анализ динамики интенсивности зуда на 7-е сутки выявил почти двукратное снижение показателей, оцениваемых по визуально-аналоговой 10-балльной шкале: с 7,8 до 4,0 балла в группе пациентов с экземой и с 8,4 до 4,1 балла у больных АД. К 14-м суткам интенсивность зуда снизилась в группе пациентов с экземой и АД до 2,9 и 2,2 балла, соответственно.

Нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей крови и мочи, требующих отмены препарата, в ходе исследования зарегистрировано не было. Все пациенты отметили хорошую переносимость крема «Кандидерм».

Кроме того, пациентами было отмечено положительное восприятие косметических свойств крема «Кандидерм», а именно его приятная текстура, быстрая впитываемость в кожу, отсутствие запаха, цвета и следов на одежде после применения.

Выводы

Применение комбинированного препарата «Кандидерм», обладающего противовоспалительным, антибактериальным и антимикотическим действием, позволяет проводить эффективную терапию широкого спектра дерматозов, ассоциированных с инфекцией кожи.

Назначение одного такого препарата, заменяющего несколько средств, позволяет повысить уровень комплаенса, снизить риск развития неже-

лательных реакций и взаимодействий между действующими веществами, сделать фармакотерапию более доступной.

Одновременное воздействие компонентов на этиологические факторы и основные патогенетические механизмы развития патологического процесса способствует более эффективному лечению на разных стадиях воспалительного процесса.

Крем «Кандидерм» — это оригинальная комбинация трех активных компонентов для эффективного и безопасного устранения симптомов дерматоза, осложненного вторичной инфекцией при любой локализации.

Применение наружной комбинированной терапии с использованием крема «Кандидерм» у больных экземой и атопическим дерматитом показало выраженный клинический эффект. Отмечается хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности исследуемого препарата.

Крем «Кандидерм» выпускается в двух формах: упаковка 15 г будет удобна пациентам с небольшими по площади поражениями или для короткого курса терапии, экономичная упаковка 30 г оптимальна для пациентов с обширными поражениями или при необходимости длительного использования.

Доказанная высокая терапевтическая эффективность крема «Кандидерм» позволяет рекомендовать его для топической терапии дерматозов, в патогенезе которых имеют значение воспаление, бактериальная и грибковая флора. ■

Литература/References

- Chen Y. E., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):143–55.
- Grice E. A., Kong H. H., Renaud G., et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18(7):1043–50.
- Jagielski T., Rup E., Ziolkowska A., et al. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. *BMC Dermatol.* 2014;14:3.
- Brodzka P., Panzner P., Pizinger K., Schmid-Grendelmeier P. IgE-mediated sensitization to malassezia in atopic dermatitis: more common in male patients and in head and neck type. *Dermatitis.* 2014;25(3):120–6.
- Агафонова Е. Е., Дворянкова Н. В., Добриян З. Ф., Корсунская И. М. Терапия хронических дерматозов, осложненных Candida инфекцией. *Terra medica.* 2006;(1):34–35. [Agaphonova E. E., Dvoryankova N. V., Dobriyan Z. F., Korsunskaya I. M. Therapy of chronic dermatoses, complicated by Candida infection. *Terra medica.* 2006;(1):34–35.]
- Nguyen V., Huggins R. H., Lertsburapa T., et al. Cutaneous T-cell lymphoma and Staphylococcus aureus colonization. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):949–52.
- Haslund P., Bangsgaard N., Jarlov J. O., et al. Staphylococcus aureus and hand eczema severity. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):772–7.
- Hanifin J. M., Rogge J. L. Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1977;113(10):1383–6.
- Williams R. E., Gibson A. G., Aitchison T. C., et al. Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1990;123(4):493–501.
- Leyden J. J., Marples R. R., Kligman A. M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974;90(5):525–30.
- Kong H. H., Oh J., Deming C., et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850–9.
- Iwase T., Uehara Y., Shinji H., et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010;20:346–9.
- Iwamoto K., Moriwaki M., Niitsu Y., et al. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin alters cytokine production triggered by monocyte-derived Langerhans cell. *J Dermatol Sci.* 2017 Aug 5;S0923-1811(17)30502-9.

14. Tauber V. U., Amin M., Fuchs P., et al. Comparative studies in man on the percutaneous absorption of diflucortolone valerate, betamethasone-17-valerate, beclomethasone dipropionate and flucocinolone acetonide. *Arzneimittelforschung*. 1976;26(7b):1492–5.

15. Матушевская Е. В., Масюкова С. А. Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении atopического дерматита. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009;(2):14–19. [Matushevskaya E. V., Masyukova S. A. Topical combined corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. Modern problems of dermatovenereology, immunology and medical cosmetology. 2009;(2):14–19.]

16. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis, the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23–31.

17. Hanifin J., Thurston M., Omoto M., et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental Dermatology* 2001;10(1):11–8.

18. Gift A. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabilitation Nursing*. 1989;14:313–35.

19. Roberts J.K., Moore C.D., Ward R.M., Yost G.S., Reilly C.A. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013 May;345(2):308–16.

20. Хабиф Т. П. Кожные болезни: диагностика и лечение. М.: МЕД пресс-информ, 2008. [Habif T. P. Skin diseases: diagnosis and treatment. Moscow: MED Press Information, 2008.]

21. Соколова Т. В., Гладько В. В., Флакс Г. А., Малярчук А. П., Сафонова Л. А. Микробная экзема как инфекционно-зависимый дерматоз в практике врача дерматовенеролога. Учебное пособие для врачей. М.: Ваш формат, 2017:60. [Sokolova T. V., Gladko V. V., Flaks G. A., Malyarchuk A. P., Safonova L. A. Microbial eczema as an infectious-dependent dermatosis in the practice of a dermatovenereologist. Textbook for doctors. Moscow: YOUR FORMAT, 2017:60.]

22. Агафонова Е. Е., Дворянкова Н. В., Добрян З. Ф., Корсунская И. М. Терапия хронических дерматозов, осложненных *Candida* инфекцией. М.: TerraMedica, 2006. [Agafonova E. E., Dvoryankova N. V., Dobriyan Z. F., Korsunskaya I. Therapy of chronic dermatoses complicated by *Candida* infection. Moscow: TerraMedica, 2006.]

23. Patel R. S. et al. Предварительные результаты пилотного исследования по изучению возможности измерения кортизола в слюне для выявления скрытого подавления надпочечниково, вторичного по отношению к применению назальных стероидов. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001 Jun;26(3):231–4. [Patel R. S. et al. Preliminary results of a pilot study aimed at investigating the possibility of measuring cortisol in saliva to detect latent suppression of the adrenal glands, secondary to the use of nasal steroids. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001 Jun; 26 (3): 231–4.]

Информация об авторах

Алексей Викторович Самцов* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamstov@mail.ru

Владислав Ринатович Хайрутдинов — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: haric03@list.ru

Ирена Эдуардовна Белоусова — д.м.н., доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Information about the authors

Alexey V. Samstov* — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Military medical academy after S. M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru

Vladislav R. Khairutdinov — Dr. Sci. (Medicine), Ass. Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Military medical academy after S. M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: haric03@list.ru

Irena E. Belousova — Dr. Sci. (Medicine), Ass. Prof., Prof. of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Military medical academy after S. M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: irena.belousova@mail.ru