

Комбинированная наружная терапия атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией

А.В. Сухарев, В.О. Гутка, А.В. Патрушев, О.И. Бондарь, Р.Н. Назаров

Combined external therapy of atopic dermatitis complicated with a secondary infection

A.V. SUKHAREV, V.O. GUTKA, A.V. PATRUSHEV, O.I. BONDAR, R.N. NAZAROV

об авторах: ►

А.В. Сухарев — профессор, заместитель начальника кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

В.О. Гутка — главный врач СПбГБУЗ «КВД № 10 — клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

А.В. Патрушев — к.м.н., старший ординатор клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

О.И. Бондарь — к.м.н., начальник отделения клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Р.Н. Назаров — к.м.н., врач-дерматовенеролог клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Рассмотрены причины нарушения кожного барьера у больных атопическим дерматитом, определена роль пиококков, дерматомицетов и дрожжеподобных грибов в развитии заболевания. Раскрыты причины неудач при наружной терапии атопического дерматита комбинированными препаратами, содержащими антибиотики. Обоснована возможность применения крема Травокорт в случае осложнения заболевания вторичной инфекцией. Представлено собственное наблюдение лечения герпетической экземы с включением в схему наружной терапии крема Травокорт.

Ключевые слова: атопический дерматит, вторичная инфекция, Травокорт, герпетическая экзема.

The authors discuss the reasons of the violation of the skin barrier in patients suffering from atopic dermatitis and determine the role of pyococcus, dermatomycetes and yeast-like fungi in the development of this disease. They also describe the reasons of failures of the external therapy of atopic dermatitis with the use of combined drugs containing antibiotics.

The authors substantiate the possibility of using the Travocort cream in case the disease is complicated with a secondary infection. They also describe their own study of the treatment of eczema herpeticum when the Travocort cream was included in the external therapy.

Key words: atopic dermatitis, secondary infection, Travocort, eczema herpeticum.

■ Одним из наиболее распространенных хронических воспалительных дерматозов в дерматологической практике является атопический дерматит (АтД). При данном заболевании неизменно происходит нарушение барьерных свойств кожи, что облегчает проникновение микроорганизмов через эпидермис и приводит к развитию вторичных бактериальных, вирусных или грибковых поражений.

Присоединение вторичной бактериальной инфекции — наиболее частое осложнение АтД. Оно проте-

кает в виде стрепто- и/или стафилодермии с характерными кожными проявлениями на фоне обострения АтД. Диагностируются остеофолликулиты, фолликулиты, стрептококковое и вульгарное импетиго, реже фурункулы или эктимы [1].

Разнообразная грибковая инфекция (дерматомицеты, дрожжеподобные, плесневые и другие виды грибов) также нередко осложняет течение АтД, приводит к более продолжительному течению обострений, отсутствию улучшения или даже ухудшению в теплое

время года. Течение заболевания приобретает персистирующий характер, может изменяться клиническая картина заболевания. При этом появляются очаги с довольно четкими фестончатыми, несколько приподнятыми очертаниями, часто рецидивируют заеды, хейлит, отмечаются поражения заушных, паховых складок, ногтевого ложа, гениталий [1].

Присоединение герпетической вирусной инфекции может привести к редкому, но тяжелому осложнению — герпетической экземе (герпетиформная экзема Капоши, острый оспенновидный пустулез Юлиусберга) с возможным (при отсутствии адекватной терапии) летальным исходом. Заболевание характеризуется распространенными высыпаниями, сильным зудом, повышением температуры тела, увеличением региональных лимфатических узлов, присоединением пиококковой инфекции и в тяжелых случаях поражением центральной нервной системы, глаз, развитием сепсиса [1, 2].

Рассмотрим причины нарушений защитной функции кожи у больных АтД более подробно. Во-первых, существует генетическая предрасположенность к повышенной проницаемости эпидермального барьера. Показано, что у больных АтД обнаруживаются мутации в гене, кодирующем филаггрин (FLG) и находящемся в эпидермальном дифференцировочном комплексе (длинное плечо 1-й хромосомы) [3].

Филаггрин — ключевой белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Он образуется в процессе окончательного созревания зернистых клеток эпидермиса, когда профилаггрин кератогиалиновых гранул (масса 400 кД) протеолитически разрезается на молекулы филаггрина массой около 37 кД, состоящие из 324 аминокислот. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом, что приводит к коллапсу зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки и образованию рогового слоя. Мутации в гене FLG приводят к нарушению экспрессии этого белка и ослаблению эпидермального барьера, снижая его эффективность, и тем самым повышают риск формирования аллергического поражения кожи и проникновения инфекционных агентов [4, 5].

Во-вторых, у больных АтД существует измененная иммунологическая реактивность, которая выражается в поляризации Т-хелперных клеток типа 0 в сторону Т-хелперных лимфоцитов типа 2 (Th2) при аллергенной стимуляции. В результате Th2-лимфоциты доминируют в ходе центральных ответных реакций и вследствие специфического профиля секреции цитокинов заставляют В-клетки продуцировать аллергенспецифический IgE. С другой стороны, снижаются функциональная активность и количество Th1-лимфоцитов, продукция интерферона- γ и, соответственно, противомикробный иммунитет [6].

И, наконец, длительно протекающее аллергическое воспаление в коже также приводит к различным негативным последствиям в плане развития инфекционных осложнений. Постоянная механическая стимуляция вследствие сильного зуда — одна из причин высвобождения клетками эпидермиса большого количества провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β . В результате образуется порочный круг: интенсивный зуд приводит к усилению воспаления кожи, а воспаление — к повреждению рогового слоя и водно-жировой пленки с увеличением трансэпидермальных потерь воды, влекущих за собой сухость, шелушение и зуд кожи. Многочисленные расчесы приводят к нарушению целостности кожи и являются входными воротами инфекции, этому способствуют отек и расширение межклеточных пространств в эпидермисе (спонгиоз), а также нарушения микроциркуляции [7, 8].

Существенным фактором в развитии и обострении заболевания является изменение микробного пейзажа — преобладание стафилококковой и стрептококковой флоры, а также грибов рода *Candida*. Более чем у 90% пациентов в хронических очагах поражения кожи выявляется *Staphylococcus aureus*. На участках экссудации и мокнутия количество микроорганизмов может достигать $1 \cdot 10^7$ на 1 см^2 . Токсины, секретируемые *St. aureus* (энтеротоксины А и В, токсин синдрома токсического шока 1), являются суперантигенами, стимулирующими одновременно несколько звеньев иммунного ответа. Они связываются с бета-цепью Т-клеточного рецептора и молекулой главного комплекса гистосовместимости II класса и активируют целое семейство клонов Т-лимфоцитов, что приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и усиливает реакцию аллергического воспаления. Бактериальная колонизация кожи *St. aureus* и высвобождение им энтеротоксинов — одна из причин формирования резистентности к стероидной терапии у пациентов с АтД [9—11].

Наряду со *St. aureus* мощным триггером аллергического воспаления являются дрожжевые грибы *Malassezia spp.*, *Candida spp.*, а также *Trichophyton spp.* Они способны индуцировать реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов [12—14].

Таким образом, инфекционные агенты могут не только осложнять течение АтД, но и способствовать его развитию, не вызывая клинических проявлений. В связи с этим в плане наружной терапии следует присоединять помимо топических глюкокортикостероидов (ГКС) препараты с антимикробным и противогрибковым свойствами. Можно использовать последовательно несколько препаратов, но более удобным является применение комбинированных форм, дающих помимо противовоспалительного еще и антимикробный и антимикотический эффекты.

Быстрое подавление острого воспаления кожи и зуда приводит к значительному облегчению состояния больного. Кроме того, как показали недавние исследования, блокирование медиаторов воспаления на раннем этапе воспалительного процесса уменьшает стимуляцию меланоцитов, ответственных за формирование длительной поствоспалительной гиперпигментации кожи, вызывающей у больных беспокойство и эстетическую неудовлетворенность лечением [15].

Что касается антимикробного компонента, то необходимо отметить, что традиционно назначаемые комбинированные наружные ГКС содержат такие действующие вещества, как гентамицин, тетрациклин, клотримазол, полиеновые антимикотики, к которым многие возбудители бактериально-грибковых инфекций оказываются малочувствительными. В настоящее время неэффективность применения традиционных схем терапии дерматозов сочетанной этиологии в первую очередь связана с развитием устойчивости возбудителей к назначаемым препаратам [16].

Так, проведенное в России микологическое исследование чувствительности нозокомиальных штаммов *St. aureus* к длительно используемым в клинической практике антибиотикам выявило резистентность к гентамицину у 31% выделенных штаммов и к тетрациклину — у 37%. Таким образом, более чем у 1/3 пациентов применение этих препаратов в качестве антимикробной терапии не дает ожидаемого лечебного эффекта [17].

Нерациональный выбор препарата способствует дальнейшему распространению инфекции, прогрессированию процесса и росту резистентности микроорганизмов к лекарственным средствам. Поэтому стратегией наружной терапии АтД, осложненного вторичной инфекцией, является не только быстрое подавление воспалительной реакции кожи, но и полная элиминация возбудителя инфекции. Назначаемый препарат должен обладать широким спектром противогрибковой, антибактериальной активности, высокой биодоступностью, и, что особенно важно, к нему должны быть чувствительны большинство штаммов клинически значимых дрожжеподобных грибов, дерматомицетов и пиококков.

На кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии с успехом применяется в качестве средства наружной терапии воспалительных дерматозов крем Травокорт. Это комбинированный препарат, содержащий антимикотик с широким спектром антибактериального и противогрибкового действия (изоконазола нитрат) и сильный ГКС (дифлукортолона валерат).

Дифлукортолона валерат оказывает выраженное противовоспалительное действие, быстро купирует проявления экссудативного воспаления. Изоконазола нитрат эффективен в отношении дерматомицетов, дрожжевых и плесневых грибов, стрептококков, ста-

филококков и коринобактерий. Он оказывает фунгистатическое, а при более высокой концентрации — фунгицидное действие. Препарат быстро проникает в роговой слой, в меньшей степени — в дерму и длительно сохраняется там, не метаболизируясь. Антибактериальное действие препарата обусловлено блокированием синтеза парааминобензойной кислоты, являющейся необходимым компонентом синтеза протеинов бактерий. Установленный антибактериальный эффект изоконазола в сочетании с его антифунгальной активностью по отношению к основным возбудителям бактериально-грибковых инфекций позволяет обоснованно рекомендовать применение препарата Травокорт для лечения АтД, осложненного вторичной инфекцией [18].

Проведенные отечественными и зарубежными микологами доказательные научные исследования показали, что чувствительность к изоконазолу клинически значимых штаммов дерматомицеты, высеянных у больных микозами гладкой кожи, составляет 97,8%. Наиболее высокая чувствительность к препарату была выявлена у возбудителей руброфитии (у 98,9% штаммов) и кандидоза (у 98,8% штаммов). У большинства больных хроническими дерматозами именно эти возбудители являются основной причиной развития микотического процесса [19].

Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Травокорт были подтверждены в ряде недавно проведенных исследований в нашей стране и за рубежом. Отмечено, что проявления острого воспаления, такие как гиперемия, отек, экссудация, у больных с хроническими кожными заболеваниями с присоединением вторичной бактериальной или грибковой инфекции при назначении Травокорта купируются в 2 раза быстрее, чем при проведении только противoinфекционной терапии. Поэтому применение Травокорта наиболее показано в острой стадии АтД [20].

Продemonстрировано, что за счет сосудосуживающего действия стероида значительно увеличивается биодоступность изоконазола и пролонгируется его действие. Поэтому сочетание топического ГКС с антимикотиком широкого спектра действия является эффективной комбинацией. Также неоспоримым достоинством изоконазола является его способность к быстрому проникновению в глубокие слои эпидермиса и сохранению необходимой подавляющей концентрации в коже. Тем самым препарат обеспечивает защиту против реинфекции в течение нескольких недель после окончания терапии [21].

В исследовании, проведенном московскими дерматологами с целью изучения терапевтической эффективности Травокорта у 44 больных дерматозами, осложненными бактериально-грибковой инфекцией, показано, что двухнедельный курс монотерапии позволяет добиться разрешения процесса у 97,7% пациентов. При этом дополнительная специфическая тера-

пия не требовалась. При использовании препарата ни у одного больного не было отмечено побочных реакций [22].

Представляем собственное клиническое наблюдение развившейся у больной АтД герпетической экземы с присоединением вторичной бактериальной инфекции. При поступлении пациентка в возрасте 24 лет предъявляла жалобы на высыпания на коже тыльной поверхности кистей, нижней трети предплечий, сопровождающиеся сильным зудом и мокнутием.

Считает себя больной с детства, когда в возрасте одного года диагностирован АтД. В дальнейшем обострения заболевания развивались 1—2 раза в год с продолжительностью в среднем по 1 мес., периодически амбулаторно получала лечение с положительным эффектом. За 2 нед. до обращения в клинику появились свежие высыпания на коже тыльной поверхности левой кисти, сопровождающиеся зудом, мокнутием. За несколько дней эфлоресценции распространились на правую кисть, запястья, предплечья. Лечилась в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства: применяла супрастин, преднизолоновую мазь с незначительным положительным эффектом. За 3 дня до поступления отметила резкое ухудшение состояния в виде увеличения количества высыпаний в очагах поражения, появления незначительной слабости.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Костно-мышечная система и связочно-суставной аппарат без видимой патологии. Отмечается

незначительное увеличение (до 1,5 см) и болезненность подмышечных лимфатических узлов. Остальные периферические лимфатические узлы без патологии. Щитовидная железа не пальпируется, отеков нет. Со стороны внутренних органов при физикальном обследовании существенных отклонений не выявлено. Пульс 78 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Частота дыхания 16 в минуту. Температура тела 37,2 °С. Физиологические отправления не нарушены.

Дерматологический статус: поражение кожи носит распространенный характер с локализацией на тыльной поверхности кистей, запястий, нижней трети предплечий и представлено множественными везикулами с серозным, серозно-геморрагическим содержимым, пустулами, эрозиями с капельным серозным отделяемым, образующими при слиянии мокнущую поверхность, корками желто-зеленого и красно-коричневого цвета, чешуйками серого цвета на фоне гиперемии кожи в очагах поражения. Везикулы и пустулы имеют характерный вид: эфлоресценции примерно одного размера (1—3 мм в диаметре), куполообразной формы, с пупкообразным западением в центре и воспалительным валиком по периферии. Высыпания расположены беспорядочно (не сгруппированы). По краям очагов рассеяны отдельные изолированные типичные пустулы. Отмечается образование кровотокающих эрозий, трещин (рис. 1).

На основании данных анамнеза (острое начало, возникновение заболевания на фоне обострения АтД) и характерной клинической картины (везикулы и пустулы с характерным западением в центре),



а



б

Рис. 1. Герпетическая экзема (до лечения): на коже тыльной поверхности правой кисти, запястья и нижней трети предплечья (а) и на коже тыльной поверхности левой кисти, запястья и нижней трети предплечья (б) — множественные везикулы с серозным, серозно-геморрагическим содержимым, пустулы, эрозии, корки желто-зеленого и красно-коричневого цвета на фоне гиперемии кожи

а также с учетом увеличения подмышечных лимфоузлов и повышения температуры тела был установлен диагноз герпетическая экзема. Учитывая отсутствие выраженного синдрома общей интоксикации и небольшую площадь поражения кожи, развитие заболевания связывается с рецидивом герпетической инфекции.

При лабораторном и инструментальном обследовании: в общем анализе крови незначительный лейкоцитоз ($9,2 \cdot 10^9/\text{л}$). Общий анализ мочи, а также биохимический анализ крови без патологии. Иммунологическое обследование (субпопуляции лимфоцитов, спектр иммуноглобулинов, циркулирующие иммунные комплексы) без существенной патологии. Анализ кала на яйца гельминтов отрицательный. Антитела к вирусу иммунодефицита человека, поверхностному антигену вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и реакция микропреципитации на сифилис — отрицательные. Рентгенография органов грудной полости и электрокардиограмма в норме. В содержимом везикул методом полимеразной цепной реакции обнаружен вирус простого герпеса типа 1. В посеве из отделяемого пустул выделен *St. aureus*. В соскобе с кожи из очагов поражения мицелий гриба не обнаружен.

Проведено лечение: противовирусная терапия (ацикловир 400 мг 5 раз в сутки в течение 8 дней), антигистаминная терапия (лоратадин 10 мг 1 раз в сутки), десенсибилизирующая терапия (раствор глюконата кальция 10% — 10,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки), наружная терапия (примочки с 2% раствором борной кислоты в течение 2 дней с переходом на крем Травокорт (с 3-го дня от начала лечения ацикловиром) 2 раза в сутки в течение 12 дней). Включение в схему лечения крема Травокорт обусловлено входящими в его состав компонентами: дифлукортолона валерат обеспечивает купирование острого воспалительного процесса; изоконазола нитрат подавляет активность патогенной микрофлоры (*St. aureus*). Наружная противовирусная терапия не назначалась в связи с ее пред-



Рис. 2. Герпетическая экзема (на 8-й день лечения): на коже тыльной поверхности кистей, запястий, предплечий имеются бледно-розовые пятна на месте разрешившихся элементов

полагаемой неэффективностью (от момента начала заболевания прошло более 3 сут.).

На 8-й день высыпания практически разрешились (рис. 2). Пациентка выписана на 10-й день. Заслуживает внимания факт быстрого разрешения высыпаний с включением в схему наружной терапии крема Травокорт, а также не совсем типичная локализация очагов поражения.

Таким образом, включение в схему комплексной терапии крема Травокорт (на фоне базисной системной противовирусной терапии) с целью уменьшения воспалительной реакции и подавления патогенной микрофлоры способствовало более быстрому разрешению высыпаний, а также сокращению сроков госпитализации. Данный препарат подтвердил свою высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении воспалительных дерматозов, осложненных вторичной инфекцией. ■

Литература

- Хаитов Р.М. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей (Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту) / Под ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. М., 2002; 191.
- Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы. СПб.: КОСТА, 2012; 144.
- Саликова Т.И., Максимов В.Н., Максимова Ю.В. и др. Мутации в гене филаггрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита. Клин. дерматол. и венерол. 2010; (3): 4.
- Morar N., Willis-Owen S.A.G., Moffatt M.F. et al. The genetics of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 24—34.
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common function variant of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006; 38: 441—446.
- Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Качамбаса, Т.М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ. 2008; 736.
- Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та. 2000; 266.
- Смирнова Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей. М., 2006; 132.
- Leung D. Infection in atopic dermatitis. Curr Opin Pediatr 2003; 15: 399—404.

10. Bunikowski R., Mielke M.E., Skarabis H. et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (4): 814—819.
11. Leung D.Y., Harbeck R., Bina P. et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993; 92: 1374—1380.
12. Хаертдинова Л.А., Батыршина С.В. Влияние вторичной инфекции на развитие устойчивых к лечению форм атопического дерматита: дифференцированный подход к наружной терапии. *Consilium medicum. Дерматология*. 2012; 2: 14—20.
13. Braunstein B., Deuell B., Platts-Mills T.A. Atopic dermatitis associated with dermatophyte infection and Trichophyton hypersensitivity. *Cutis* 1993; 51: 191—192.
14. Арзумян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И. и др. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактно-механическом способе посева. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2004; (6): 3—6.
15. Edmondson S., Thumiger S., Werther G. et al. The role of the growth hormone and insulin-like growth factor system. *Endocr Rev* 2003; 24 (6): 737—764.
16. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Алгоритм наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии. *Фармакотерапия в дерматовенерологии*. 2011; (5): 146—152.
17. Потекаев Н.Н., Шерина Т.Ф. К вопросу об ассоциации дерматозов и микозов кожи. *Росс. журн. кожных и венерич. бол.* 2004; (6): 55—57.
18. Босак И.А., Котрехова Л.П. Действие изоконазола в отношении избранных бактерий. *Пробл. мед. микол.* 2010; 12 (4): 49—51.
19. Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П. и др. Мониторинг чувствительности клинически значимых микромицетов к изоконазолу (субстанции кремов Травоген, Травокорт), оценка его эффективности и безопасности в лечении больных микозами кожи. *Пробл. мед. микол.* 2007; 2: 19—21.
20. Dogan B., Karabudak O. Treatment of candidal intertrigo with a topical combination of isoconazole nitrate and diflucortolone valerate. *Mycoses* 2008; 4: 42—43.
21. Havlickova B., Friedrich M. The advantages of topical combination therapy in the treatment of inflammatory dermatomycoses. *Mycoses* 2008; 51: Suppl. 4: 16—26.
22. Молочков А.В., Шульман Е.И., Устинов М.В. и др. Результаты наблюдательного исследования трамплин по оценке эффективности, безопасности и переносимости крема Травоген и крема Травокорт в Москве. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2010; 2: 101—105.