

Атопический дерматит: оптимизация топической терапии

С.В. Батыршина¹, Л.А. Хаертдинова², Т.Г. Маланичева¹, Р.Г. Халилова²

¹ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
420012, Казань, ул. Бултерова, д. 49

² ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России
420012, Казань, ул. Муштари, д. 11

Цель. Определение микробиоценоза кожи у больных атопическим дерматитом (АтД) и оценка эффективности терапии больных АтД с использованием препарата изокконазола нитрата и дифлукортолона валерата.

Материал и методы. Проведена оценка микрофлоры кожи 168 больных АтД. Получали соскобы кожи, которые изучали микроскопически, а также проводили посев на питательные среды. 59 больным АтД, осложненным вторичным инфицированием, была проведена терапия с применением комбинированного препарата изокконазола нитрата и дифлукортолона валерата, а также метилпреднизолона ацепоната, препаратов линии DARDIA. Эффективность лечения оценивали клинически с помощью индекса SCORAD, а также по состоянию микрорельефа кожи, оценивавшегося с помощью видеокамеры Visioscan BW30. Кроме того, после лечения препаратом Травокорт повторно оценивали характер и степень колонизации кожи больных АтД микроорганизмами.

Результаты. Показана эффективность топического применения изокконазола нитрата и дифлукортолона валерата, метилпреднизолона ацепоната, препаратов линии DARDIA в лечении больных АтД, осложненным вторичным инфицированием.

Заключение. При АтД, осложненном вторичным инфицированием, в целях элиминации патогенных микроорганизмов представляется оправданным включение в комплексную терапию пациентов антибиотиков и антимикотиков.

Ключевые слова: атопический дерматит, микробиоценоз кожи, топическая терапия.

Контактная информация: sbkdv@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (3): 102—111.

Atopic dermatitis: optimizing the topical therapy

S.V. Batyrschina¹, L.A. Khaertdinova², T.G. Malanicheva¹, R.G. Khalilova²

¹ Kazan State Medical University
Butlerov street, 49, Kazan, 420012, Russia

² Kazan State Medical Academy
Mushtari street, 11, Kazan, 420012, Russia

Goal. Determination of the skin microbiocenosis in patients with atopic dermatitis (AtD) and evaluation of the treatment efficacy for AtD patients using isoconazole nitrate and diflucortolone valerate.

Materials and methods. The authors assessed skin microflora in 168 AtD patients. Skin scrapes were obtained for further microscopy, and inoculation tests were performed. As many as 59 secondary AtD patients were treated with a combination of isoconazole nitrate and diflucortolone valerate as well as methylprednisolone aceponate, drugs from the DARDIA line. The treatment efficacy was evaluated clinically based on the SCORAD index as well as skin microrelief assessed with the use of the Visioscan BW30 video camera. After the treatment with Travocort, the nature and degree of skin colonization with AtD microorganisms were also assessed.

Results. The efficacy of topical administration of isoconazole nitrate and diflucortolone valerate as well as methylprednisolone aceponate, drugs from the DARDIA line, was confirmed for the treatment of secondary AtD patients.

Conclusion. Making antibiotics and antimycotic agents a part of the complex therapy of secondary AtD patients seems to be expedient for eliminating pathogenic microorganisms.

Key words: atopic dermatitis, skin microbiocenosis, topical therapy.

Corresponding author: sbkdv@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 3: 102—111.

■ В структуре хронических дерматозов атопический дерматит (АтД) занимает одну из лидирующих позиций. Начиная с 60-х годов прошлого столетия наблюдается более чем трехкратное увеличение распространенности данного дерматоза [1]. АтД регистрируется в 15—30% случаев среди детского и в 2—10% случаев — среди взрослого населения, что составляет от 40 до 50 миллионов больных данным дерматозом в мире [2].

Высокий уровень заболеваемости АтД, его дебют в раннем возрасте, непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса при наличии тенденции к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм, снижение приверженности пациентов к лечению придают вопросам выбора рациональной стратегии и тактики терапии данного дерматоза особую актуальность [3].

В настоящее время пришли к пониманию АтД как многофакторного гетерогенного заболевания, развитие которого происходит вследствие сочетанного влияния наследственных факторов и окружающей среды. При этом наиболее активно обсуждаются две гипотезы его формирования. Согласно одной из них, определяемой как *inside — outside* (изнутри — наружу), начальным звеном в патогенезе данного заболевания являются нарушения внутренних процессов в организме с проявлениями на коже, считающимися «верхушкой айсберга» [4], обусловленного генетическими дефектами, ведущими к аномалиям иммунного ответа, выраженного в избыточной IgE-реакции [5] или дисбалансе между субпопуляциями Т-хелперов, а именно в преобладании Th-клеток 2 типа [6].

Другая, известная как гипотеза *outside — inside* (снаружи — внутрь), во главу угла ставит состояние эпидермального барьера, нарушение которого, обусловленное сухостью кожи и/или повышенной его проницаемостью, приводит к развитию АтД [7—9]. При этом разрушенный эпидермальный барьер позволяет аллергенам проникать через кожу и реализовать свое действие через антигенпредставляющие и иммунные клетки-эффекторы и даже перевести изначально благоприятное течение заболевания с нормальным уровнем сывороточного IgE в атопическую фазу, сопровождающуюся значимым повышением уровня IgE [2, 10, 11]. Следовательно, наличие внешних, средовых факторов, в том числе и инфекционного характера, достаточно хорошо известных и определяемых триггеров и аллергенов, может играть существенную роль в реализации формирования и пролонгировании течения данного дерматоза. Изучение микробиоценоза кожи больных атопическим дерматитом и стало целью нашего исследования.

Материал и методы

Под наблюдением находились 168 пациентов, страдающих АтД, в возрасте от 9 месяцев до 37 лет с

непрерывно-рецидивирующим течением заболевания и отсутствием эффекта от проводимой ранее традиционной противовоспалительной терапии.

Диагноз АтД был установлен в возрасте от 6 месяцев до 1 года у 117 человек (69,64%), в период от 1 года до 2 лет — у 18 пациентов (10,71%), от 2 до 5 лет — у 13 больных (7,74%) и старше 5 лет — у 20 обследованных (11,91%).

На первом этапе работы всем 168 больным проводили микроскопическое исследование соскобов и чешуек кожи, а также посев с определением микрофлоры. Идентификацию выделенных культур микроорганизмов осуществляли в соответствии с Приказом Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

На втором этапе работы проводили оценку эффективности терапии больных АтД с использованием комбинированного препарата изоконазола нитрата и дифлукортолона валерата (Травокорт). Дизайн исследования предусматривал определение степени тяжести заболевания по шкале SCORAD, изучение и мониторинг структурных параметров кожи пациентов (микрорельефа, микротопографии). Препарат Травокорт назначили 59 больным (35,12%) с АтД средней степени тяжести и тяжелым АтД, протекающим на фоне бактериально-микотической инфекции.

Препарат Травокорт использовали на начальном этапе наружной терапии в форме крема, в состав которого входят сильный глюкокортикостероид — дифлукортолона валерат 0,1% — и антимикотик широкого спектра действия с выраженным антибактериальным эффектом — изоконазола нитрат 1%. Данный препарат наносился на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 14 дней. После этого противовоспалительную терапию продолжали Адвантаном (метилпреднизолона ацепонат) — топическим глюкокортикостероидом, назначаемым в соответствии с клиническими проявлениями дерматоза в форме эмульсии, крема, мази или жирной мази 1 раз в день на период от 7 до 10 дней.

Увлажнение кожи, постоянно требующееся сухой атопической коже, проводилось препаратами линии DARDIA (липо-молочко, липо-бальзам, липо-крем). Серия средств DARDIA позволяет сформировать защитную пленку, ограничивающую трансэпидермальную потерю воды, за счет встраивания в липидный матрикс рогового конверта, удерживать влагу внутри и предотвращать испарение воды (гидрофобное увлажнение), связывая и сохраняя ее на поверхности кожи или проникая через структуры эпидермального барьера, увлажнять ее изнутри (гидрофильное увлажнение), что позволяет эффективно контролировать состояние

кожи в межрецидивный период и успешно пролонгировать его.

Системная терапия больных проводилась в соответствии с тяжестью течения дерматоза и включала элиминационные мероприятия, десенсибилизирующие и противовоспалительные препараты.

Эффективность терапии больных АД оценивали по динамике индекса SCORAD, состояния микро рельефа кожи и по результатам бактериологических исследований (микроскопическое исследование соскобов и чешуек кожи, а также посев с определением микрофлоры) по окончании курса терапии.

Мониторинг структурных и функциональных параметров кожи, а именно ее микрорельефа и микротопографию, проводили перед началом лечения и на 14-й день терапии с помощью видеокамеры Visioscan BW30 (Courage + Khazaka, Германия), состоящей из видеосенсора высокого разрешения, воспроизводящего черно-белое изображение кожи, и встроенного кольцеобразного UVA источника света, обеспечивающего максимально четкое изображение. С помощью этой же видеокамеры оценивалось и изображение степени шелушения, определяемое тест-полосками Corneofix F20.

В последующем в течение 1,5—2 лет проводилось наблюдение за больными. Во время контрольных визитов пациентов отмечали частоту обострений и длительность межрецидивных периодов.

Результаты

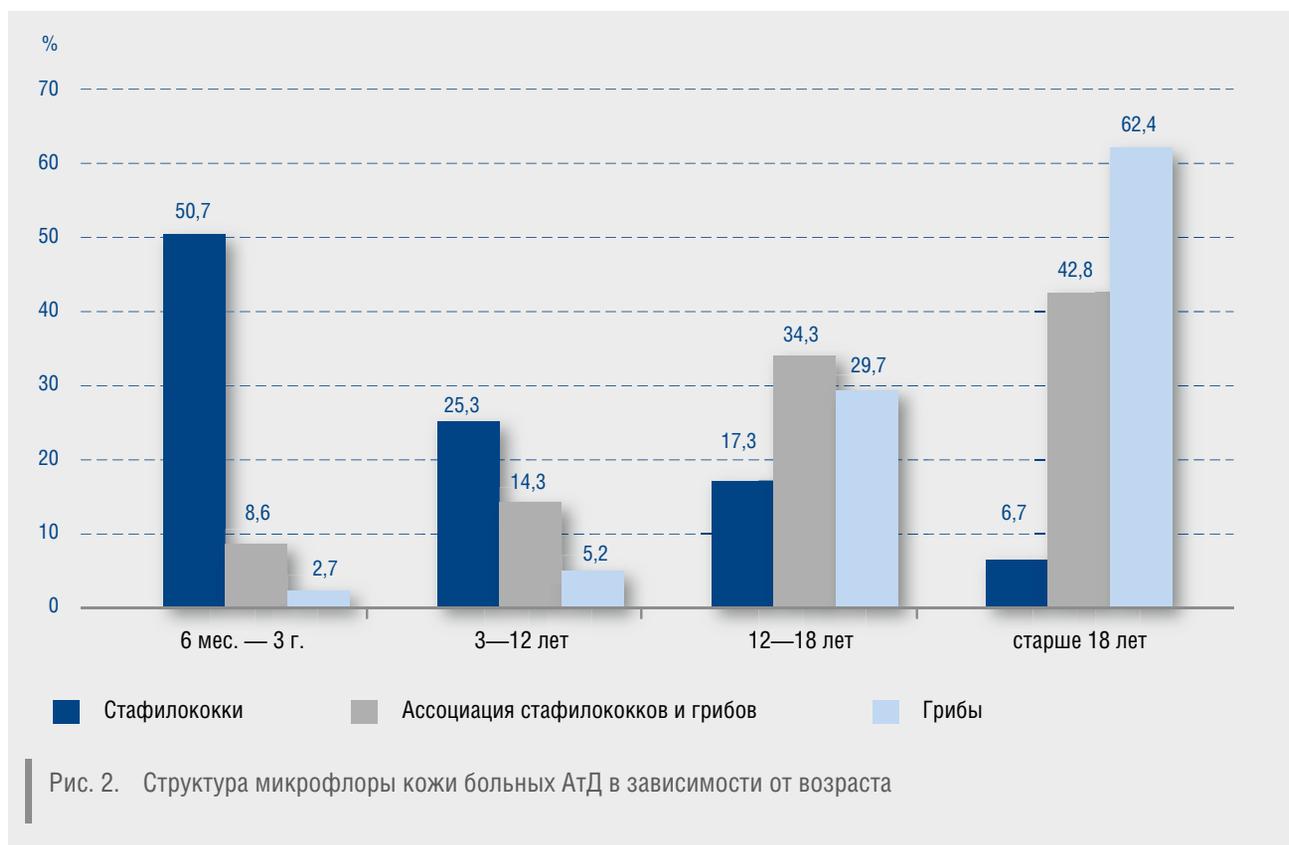
В результате исследования соскобного материала, взятого с пораженных участков кожи у 168 больных АД, микроскопически и культурально верифицировались *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) и *St. epidermidis* в 37,5% случаев. В 9,52% случаев обнаруживались дрожжеподобные грибы *Candida albicans*, *Malassezia spp.*, мицелиальные дерматофиты (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.*), а в 35,12% — установлена колонизация кожных покровов ассоциацией стафилококков и грибов.

В структуре изолированной стафилококковой колонизации кожных покровов отмечены преобладание *St. aureus* (54,76%), *St. epidermidis* (38,69%), ассоциация *St. aureus* и *St. epidermidis* (6,55%) (рис. 1). У пациентов с изолированной грибковой колонизацией кожи грибы *C. albicans* определялись в 32,74% случаев, мицелиальные дерматофиты, *Malassezia spp.*, плесневые грибы родов *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* и *Alternaria*, а также ассоциации нескольких видов грибов в 19,6, 13,09, 9,52 и 25,0% соответственно.

Нами отмечены особенности микробной колонизации кожи больных АД в зависимости от возраста. Так, у детей раннего возраста преобладала стафилококковая колонизация кожных покровов, а в старшей возрастной группе доминировала грибковая инфекция (рис. 2).



При клиническом обследовании 59 больных АД перед назначением препарата Травокорт у 12 (20,34%) пациентов отмечалось преобладание фолликулярных и лихеноидных папул. Процесс носил ограниченный характер поражений с локализацией в области локтевых и подколенных сгибов, сгибательной поверхности лучезапястных суставов, тыле кистей и пальцев. У 11 (18,64%) пациентов наблюдались диффузные, инфильтративные высыпания на коже в области разгибательной поверхности локтевых и лучезапястных суставов. У 10 (16,95%) пациентов отмечались диффузные, инфильтративные высыпания, лихенификация с локализацией в области лица, шеи, верхней части туловища и конечностей с жалобами на сухость и зуд. Выраженные зуд, жжение и сухость кожи с папулезными и бляшечными высыпаниями, пустулизацией, расчесами, трещинами отмечались у 9 (15,25%) больных. При экзематозной форме у 17 (28,82%) пациентов имелись ограниченные очаги поражения кожи, преимущественно в области кистей, с наличием папуло-везикул, инфильтраций, серозных и гнойного характера корочек, трещин, а также очагов лихенификации в области локтевых и подколенных сгибов. АД средней степени тяжести был выявлен у 51 (86,44%) пациента при величине индекса SCORAD, равной 44 ± 6 баллов, а тяжелый АД был диагностирован у 8 (13,56%) человек, у которых индекс SCORAD составил в среднем 65 ± 6 баллов.



Рост *St. aureus* и дрожжеподобных грибов рода *C. albicans* был обнаружен у 12 человек из 59 (20,34%). Кроме того, выявлен рост *St. epidermidis* и *C. albicans* у 7 (11,86%) больных. Сочетания *St. aureus* и *Trichophyton spp.* возбудителей определены у 11 (18,64%) человек, *St. aureus* и *Epidermophyton spp.* — у 8 (13,56%), *St. aureus* и *Malassezia spp.* — у 7 (11,86%), *St. aureus* и плесневые грибы рода *Penicillium* — у 3 (5,09%), *St. aureus* и *Aspergillus* — у 2 (3,39%), *St. epidermidis* и *Trichophyton spp.* — у 3 (5,09%). Одновременно *St. aureus*, *St. epidermidis* и *C. albicans* верифицировались у 6 (10,17%) человек.

На фоне терапии регресс клинической симптоматики и уменьшение зуда отмечалось уже на 5-е сутки (рис. 3). Показатели индекса SCORAD у пациентов со средней степенью тяжести течения патологического процесса достоверно изменились с 44 ± 6 до 15 ± 3 баллов, а у больных с тяжелым АтД — с 65 ± 6 до 19 ± 5 баллов.

Мониторинг структурных и функциональных параметров кожи позволил выявить выравнивание текстуры кожи, сглаживание ее рисунка (рис. 4). Отмечено уменьшение шелушения (рис. 5).

Результаты микробиологических и микологических исследований по завершению терапии были отрицательными у 50 (84,75%) и 54 (91,53%) пациентов соответственно.

Клиническое наблюдение в течение 1,5—2 лет по данным контрольных визитов показало значимое уменьшение частоты обострений. Межрецидивный период увеличился от 2—3 до 7—8 месяцев.

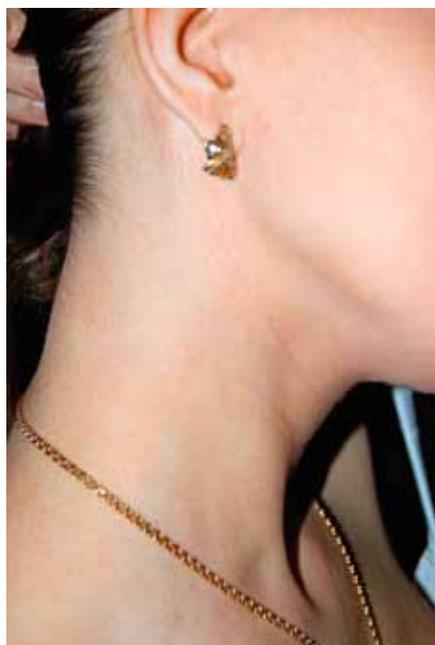
Обсуждение

Известно, что атопический дерматит в большинстве случаев начинается в младенческом возрасте. У большинства пациентов, обследованных нами, дебют АтД происходил именно в этом возрастном периоде. Вместе с тем возможно начало заболевания и в более старшем возрасте, о чем свидетельствуют полученные нами данные о его развитии в 11,91% случаев в возрастной группе старше 5 лет. О позднем дебюте АтД более чем у 20% пациентов имеются и другие сообщения [12].

Данные изучения микрофлоры кожи свидетельствуют о высокой степени ее колонизации стафилококками и грибами у больных атопическим дерматитом с частым развитием инфекционного процесса, сопровождающего данный дерматоз. Известно, что бактериальная и микотическая нагрузка способствуют воздействию суперантигенов, что ассоциируется с ухудшением течения дерматита, представленного большим разнообразием клинических вариантов. При этом сами суперантигены непосредственно на этот

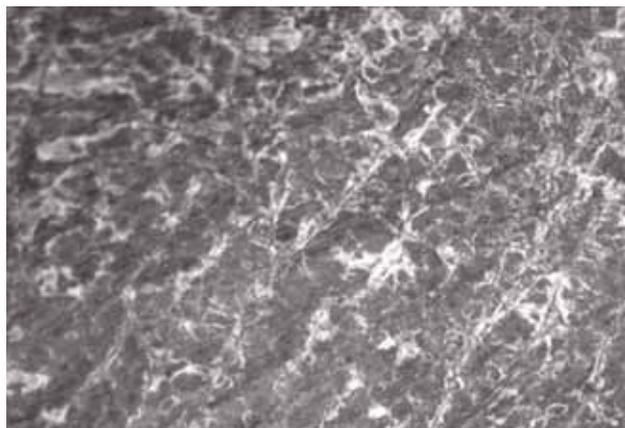


a

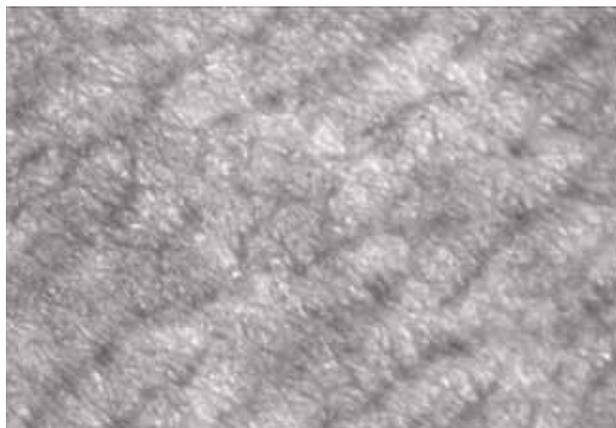


б

Рис. 3. Больная АД, осложненным вторичной инфекцией, до начала терапии (а) и на 5-е сутки лечения (б)



a



б

Рис. 4. Изображение микрорельефа кожи больного атопическим дерматитом, полученное видеокамерой Visioscan BW30 до начала лечения (а) и после терапии (б)

процесс могут и не влиять из-за своего молекулярного веса, но они могут проникать в кожу при расчесах. Кроме того, стафилококковые суперантигены подавляют функцию Т-регуляторных клеток и поэтому могут усиливать воспаление кожи [13].

Современные микробиологические исследования позволяют достаточно четко определиться и с

понятием «нормальный физиологический микробиоценоз» для любого биотопа организма-хозяина. Он, как известно, чаще всего представлен микроаэрофилами, факультативными и облигатными анаэробами, которые в результате межвидовой конкуренции за места обитания и благодаря специфической адгезии на эпителиальных клетках сформировались в опреде-

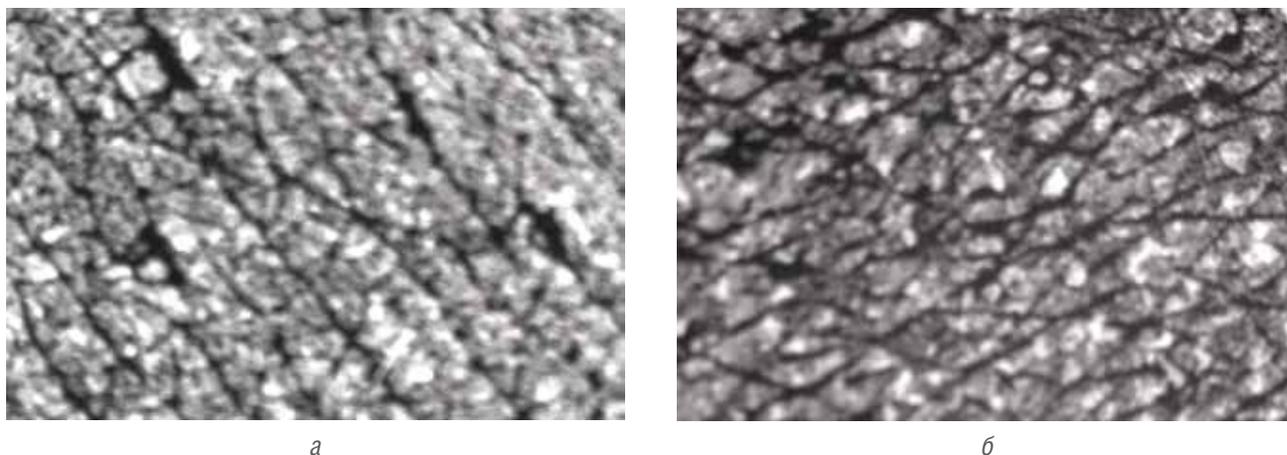


Рис. 5. Изображение шелушения кожи больного АтД, полученное видеокамерой Visioscan BW30 с использованием тест-полосок Corneofix F20 до начала терапии (а) и после лечения (б)

ленные микробные сообщества (кворум-сенсинг) или микробные пленки. Понятие Quorum Sensing (QS), или «ощущение кворума», было предложено для интеграции молекулярных механизмов, контролирующей плотность популяции и зависящих в своей функции от QS-системы [14]. Достичь его в особенности у наблюдаемых нами пациентов, по-видимому, достаточно сложная задача.

Известно, что видовой состав микрофлоры кожи включает более 300 анаэробных и аэробных микроорганизмов. В норме на коже здорового человека могут быть определены и *St. aureus* в количестве 10^{1-2} КОЕ/см². Доказано, что для атопического дерматита характерно инфицирование кожи, причем *St. aureus* является доминирующим микроорганизмом с плотностью распределения, достигающей 10^7 КОЕ на 1 см². Он чаще всего является продуцентом энтеротоксинов (энтеротоксина А, В; эксфолиативного токсина; токсина-1 стафилококкового шокового синдрома) [15, 16], обладающих свойствами суперантигенов, способствующих поликлональной активации Т-лимфоцитов (у 57% больных АтД выявлены специфические IgE-антитела к этим токсинам), и верифицируется с пораженных участков у 80—95% больных [17, 18], тогда как с кожи здоровых людей лишь в 5% случаев [19—21]. Изучение вирулентных свойств выделенных штаммов позволило установить, что в период обострения атопического дерматита кожа пациентов колонизируется стафилококками (*St. aureus* и *St. epidermidis*) с выраженными адгезивными свойствами, максимально адаптированными к окислительному киллингу при фагоцитозе и внешним аэробным условиям, высокой активностью ферментов распространения (протеиназы и термонуклеазы) и ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и

супероксиддисмутазы), что обуславливает тяжесть течения заболевания и способствует развитию резистентности к проводимой терапии [22].

Candida spp. определяются на поверхности кожи здорового человека в количестве 10^4 КОЕ/см² с частотой носительства — 2,4—12,8%. У больных АтД отмечается значимое количественное увеличение и преимущественная локализация на разгибательной поверхности конечностей. *Malassezia spp.* обнаруживаются у 85—90% здоровых, а в случае АтД с их верификацией с сыпных элементов преимущественно в области лица и шеи, что и регистрировалось у пациентов, наблюдаемых нами.

Необходимо отметить, что в настоящее время терапия инфекционных осложнений нередко затруднена в связи с нарастающей устойчивостью возбудителей *St. aureus* и *St. epidermidis* к широко применяемым антибиотикам: пенициллину (до 80% штаммов), тетрациклину (до 65%), эритромицину (до 40%), гентамицину (до 30% штаммов). В свою очередь, использование антибактериальных препаратов снижает чувствительность *St. aureus* [22] и способствует дальнейшей селекции резистентной флоры, а частые и длительные курсы антибактериальной терапии зачастую приводят к появлению метициллинрезистентных штаммов *St. aureus*, которые, в свою очередь, вырабатывают значительное количество суперантигенов [17, 23].

В результате наших исследований установлено учащение случаев сочетания бактериальной и микотической природы возбудителей, относящихся к разным биологическим видам, которые чувствительны к разным группам лекарственных средств, а также увеличение длительности действия верифицированных патогенов, о чем свидетельствует непрерывно рецидивирующее течение АтД. В настоящее время

обсуждается проблема формирования бактериальных пленок (biofilms), чья выживаемость чрезвычайно усилена за счет активной кооперации между отдельными возбудителями (кворумной сигнализации) [24]. Данную возможность следует иметь в виду и в отношении решения дерматологических проблем. В настоящее время, по оценке Национального института здоровья (США), около 90% всех человеческих инфекций протекают именно в форме биопленочной инфекции. Результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий и грибов в присутствии антибиотиков в количествах значимо больших, чем традиционно создаваемая подавляющая концентрация лекарственных средств. В бактериологических лабораториях различных стран уже начинают оценивать антибиотики по эффективности их действия не только на изолированные микроорганизмы, но и на находящиеся в составе биопленок [25—27]. Оценивается, что 65—85% патогенных микроорганизмов образуют устойчивые биопленки [28].

На сегодняшний день предлагается большое количество способов восстановления физиологической флоры кожи. Имеющиеся в арсенале дерматовенеролога официальные комбинированные препараты содержат в своем составе, как правило, клотримазол или полиеновые антимикотики, а также антибиотики в варианте гентамицина или тетрациклина, резистентность к которым на сегодняшний день возрастает. Изучение антибактериальной активности изоконазола в ходе проведения ряда исследований в России и за рубежом позволили констатировать, что изоконазол действует бактерицидно в отношении *St. aureus*,

St. haemolyticus, *St. viridans* за счет блокирования синтеза парааминобензойной кислоты, участвующей в синтезе протеинов бактерий, что расширило показания к его применению [29, 30]. Благодаря антибактериальному и противогрибковому свойствам изоконазола он зачастую выступает в качестве препарата выбора для купирования инфекционных осложнений при атопическом дерматите.

Присоединению вторичной инфекции у больных АТД благоприятствуют многие факторы, среди которых важное место занимает нарушение барьерной функции эпидермиса (рис. 6). В результате разрушения защитного барьера кожи у больных АТД создаются благоприятные условия для поступления аллергенов трансдермально с вовлечением механизмов, приводящих к повреждению кожи, активации бактериальной и грибковой флоры, ранней сенсibilизации организма, инициации и хронизации воспаления.

Проникновению вторичной инфекции в кожу больных АТД способствует нарушение состава липидов кожи [31], прежде всего за счет снижения содержания фосфолипидов, в значительной мере церамидов, дефицита линолевой кислоты, изменения секреции сальных и потовых желез, а также сдвига pH кожи в сторону алкалоза [32]. В свою очередь, целостность рогового и липидного конвертов во многом зависит от активности «коктейля» из протеиназ и их ингибиторов. В результате действия экзогенных протеиназ, выделяемых *St. aureus*, происходит разрушение эпидермального барьера [33].

Возможно, что определенную роль играет развитие специфической и неспецифической гиперре-

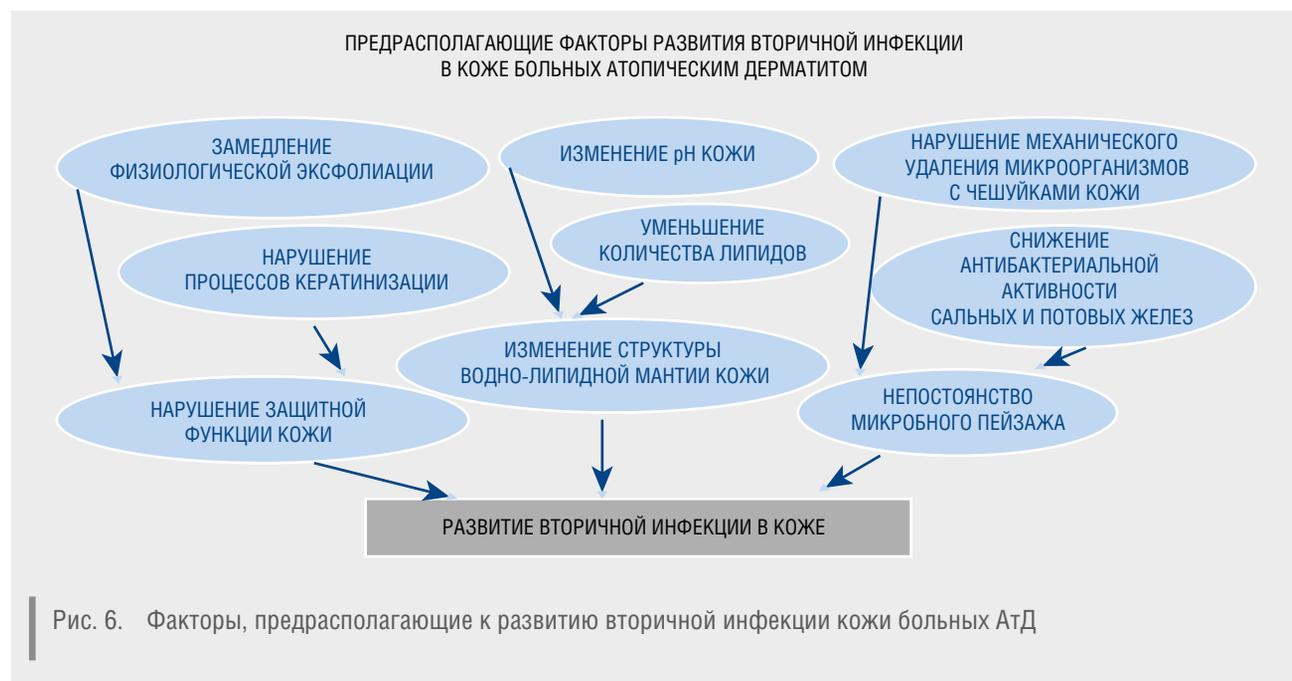


Рис. 6. Факторы, предрасполагающие к развитию вторичной инфекции кожи больных АТД

активности в результате приобретения способности полиморфноядерных лейкоцитов к повышенной продукции активных форм кислорода, что поддерживает воспалительные изменения в очагах и замедляет процессы репарации, приводит к нарушению физиологической десквамации корнеоцитов и снижению уровня секреторного IgA на поверхности кожи; усилению продукции фибронектина и фибриногена. Доказана роль эндогенных антимикробных пептидов в патогенезе АтД [34], а их недостаточная выработка определена в качестве ключевого фактора для развития инфекционных осложнений [34, 35].

Таким образом, из основных факторов, влияющих на противомикробную функцию кожи, следует указать на активность эпидермальных протеаз, изменение pH, а также врожденную систему антимикробных пептидов (В-дефензины, кателицидины, дермацидины, рибонуклеазу 7, псориазин, антилейкопротеазу). Из факторов, определяющих вирулентность микроорганизма, важны факторы адгезии (коллагенсвязывающий белок, агглютинирующие факторы, внеклеточный адгезивный белок, эластинсвязывающий белок, фибронектинсвязывающие белки, внутриклеточные адгезивные белки и белки, содержащие серин-аспаргин), антифагоцитарной активности (капсула, протеин А), внутриклеточные ферменты (ауреолизин металлопротеазы гиалуронидаза, липаза, цистеиновая протеаза А и В, протеаза V8, коагулаза, β-лактамаза), активатор плазминогена (стафилокиназа) и токсины (α, β, δ, γ-гемолизины, эксфолиативный токсин, сфингомиелиназа, энтеротоксины А, В, С, D, E; TSST1).

Следует признать, что инфекционный фактор имеет особое значение в процессе нарушения эпидермального барьера и поддержания непрерывно-рецидивирующего течения хронических дерматозов. Установить его присутствие и устранить существенный шаг в реабилитации дерматологического здоровья, что достаточно быстро и качественно достигается при использовании препаратов, обладающих соответственно противовоспалительным, антибактериальными и антимикотическим эффектами. Травокорт, соединяя все вышеуказанные эффекты, позволяет получить надежный результат в лечении инфицированного атопического дерматита.

В основе использования нами препарата Травокорт в терапии пациентов, страдающих атопическим дерматитом, лежало стремление подавить QS у патогенных или приобретших патогенные свойства микроорганизмов, что чаще, как правило, достигается включением в комплексную терапию антибиотиков, а также желанием реализовать регуляторные механизмы для увеличения антагонистической и метаболической активности представителей нормальной микрофлоры, обеспечивающей универсальную защиту макроорганизма с восстановлением утраченных ими нормальных свойств и контроля вторжения патогенных бактерий.

Используемый нами вариант терапии способствовал направленному фармакологическому снижению агрессивности патогенной флоры. В настоящее время появился термин «антипатогенные» лекарственные средства, которые в отличие от антибиотиков действуют на ключевые регуляторные пути метаболизма, подавляя экспрессию генов вирулентности или отодвигая их на более позднюю стадию развития популяции возбудителя и обеспечивая для макроорганизма время на адаптацию и мобилизацию защитных сил.

Заключение

Наружная терапия больных атопическим дерматитом — существенная составляющая дерматовенерологической практики. Одной из причин трудностей нормализации дерматологического статуса пациентов, страдающих АтД, является присоединение бактериальной и грибковой инфекций.

Идентификация патогенов бактериального и микотического характера у больных атопическим дерматитом, нередко сопровождающих данный патологический процесс, свидетельствует о необходимости расширения процесса диагностики и дополнения его соответствующими технологиями, позволяющими верифицировать возбудителей для пациентов с упорно рецидивирующим течением АтД. Установленная в процессе исследования высокая частота колонизации кожи больных АтД подтверждает данные литературы о существенной роли бактериально-микотической инфекции в развитии и поддержании воспаления, что, по-видимому, можно определить как особенность современного течения данного дерматоза. С учетом вышеизложенного представляется оправданным включение в комплексную терапию больных АтД антибиотиков и антимикотиков в целях элиминации патогенных микроорганизмов. Их назначение в виде монопрепаратов или в форме официальных комбинированных препаратов, применяемых топически, является важным и необходимым этапом санации, способствующим выздоровлению.

Терапия системными антибиотиками и антимикотиками нежелательна к использованию у пациентов, страдающих аллергодерматозами. Она имеет множество известных ограничений и неизбежных побочных эффектов. Травокорт (изоконазол и дифлюкортолона валерат) является рациональной альтернативой при лечении больных АтД, имеющих осложненный вариант течения, обусловленный присоединением бактериальной и грибковой инфекции. Включение в комплекс терапевтических мероприятий данного топического средства способствует качественной элиминации возбудителей бактериальной и микотической природы, часто сопровождающих этот дерматоз. Преимуществами применения препарата Травокорт у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, являются быстрое

достижение клинического эффекта, доказанная антибактериальная и высокая противогрибковая активность препарата, отсутствие резистентности микрофлоры, хорошие фармакоэкономические показатели и высокий профиль безопасности. Достижению быстрого клинического эффекта способствует и вторая составляющая Травокорта в виде дифлюкортолона валерата, создающая и усиливающая известные противовоспалительный, противоаллергический, иммуносупрессивный и пролиферативный эффекты, сохранение и усиление которых достигается переходом на топический глюкокортикостероид в варианте адвантана (метилпреднизолона ацепоната), назначаемого в соответствии с клиническими проявлениями дерматоза в форме эмульсии, крема, мази или жирной мази. Важным компонентом топической терапии является

обязательное увлажнение кожи, что осуществляется применением препаратов линии DARDIA (липо-молочко, липо-крем, липо-бальзам), которое проводится постоянно, являясь неотъемлемой составляющей качественного контроля дерматологического статуса пациентов. Использование данного терапевтического алгоритма, построенного на принципах непрерывности его проведения, адекватности подбора лекарственных средств, этапности, иерархии и комбинированности, позволит осуществить процесс восстановления и сохранения эпидермального барьера и в соответствии с гипотезой «снаружи — внутрь» иметь возможность управлять процессом дерматологического здоровья у лиц со склонностью к атопии. Устранение конфликта, определяемого как кожа, — патогенная микрофлора, первый и очень существенный этап на этом пути. ■

Литература

- Schultz-Larsen F., Hanifin J.M. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2002; 22:1.
- Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Eng J Med.* 2008; 358: 1483—1494.
- Kubanov A.A., Martynov A.A., Butareva M.M. Stationarizatsionnyye tekhnologii v okazanii spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym dermatozami. *Vestn. dermatol. i venerol.* 2011; 2: 8—12. [Кубанова А.А., Мартынов А.А., Бутарева М.М. Стационаризирующие технологии в оказании специализированной медицинской помощи больным дерматозами. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2011; 2: 8—12].
- Elias P., Steinhoff M. «Outside to Inside» (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (5): 1067—1070.
- de Benedictis F. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009; 64: 295—303.
- Boguniewicz M., Leung D. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 4—13.
- Denda M., Sato J., Tsuchiya T. et al. Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and implies the hyperproliferative response to barrier disruption6 implication for seasonal exacerbation of inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 873—878.
- Ghadially R., Reed J.T., Elias P.M. Stratum corneum structure and function correlates with phenotype in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 558—564.
- Elias P.M., Wood L.C., Feingold K.R. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermatol* 1999; 10: 119—126.
- Novak N., Allam J.P., Bieber T. Allergic hyperreactivity to microbial components — a trigger factor of «intrinsic» atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 215—216.
- Illi S., von Mutius E., Lau S. et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925—931.
- Leung D.Y. Atopic Dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2010; 107 (1): 25—30.
- Cardona I.D., Goleva E., Ou L.S., Leung D.J. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (3): 688—695.
- Fugua W.C., Winans S.C., Greenberg E.P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *J Bacteriol* 1994; 176 (2): 269—275.
- Nomura I., Tanaka K., Tomita H. et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441—446.
- Bunikowski R., Mielke M., 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* 1999; 103: 119—124.
- Suh L., Coffin S., Leckerman K.H. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 528—534.
- Bonness S., Szekat C., Novak N., Bierbaum G. Pulsed-field gel electrophoresis of Staphylococcus aureus isolates from atopic patients revealing presence of similar strains in isolates from children and their parents. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (2): 456—461.
- Kedzierska A., Kapinska-Mrowiecka M., Czubak-Macugowska M. et al. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in Staphylococcus aureus strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. *Br J Dermatol* 2008; 159 (6): 1290—1299.
- Leyden J.E., Marples R.R., Kligman A.M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525—530.
- Leung A.D., Schiltz A.M., Hall C.F., Liu A.H. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental Staphylococcus aureus. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 789—793.
- Ortega-Loayza A.G., Diamantis S.A., Gilligan P., Morrell D.S. Characterization of Staphylococcus aureus cutaneous infections in a pediatric dermatology tertiary health care outpatient facility. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62 (5): 804—811.
- Boguniewicz M., Sampson H., Leung S.B. et al. Effects of cefuroxime axetil on Staphylococcus aureus colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 651—652.
- Chen X., Schauder S., Potie N. et al. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature* 2002; 415: 545—549.
- Miller M.B., Bassler B.I. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55: 165—199.
- Parsek M.R., Singh P.K. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol* 2003; 57: 677—701.

27. An D., Parsek M.R. The promise and peril of transcriptional profiling in biofilm communities. *Curr Opin Microbiol* 2007; 10 (3): 292—296.
28. Rogers A.H. *Molecular Oral Microbiology*. Caister, Academic Press, 2008.
29. Bosak I.A., Kotrekhova L.P. Deystvie izokonazola v otnoshenii izbrannykh bakteriy. *Problems in medical mycology* 2010; 12(4); 49—51. [Босак И.А., Котрехова Л.П. Действие изоконазола в отношении избранных бактерий. *Пробл. мед. миколог.* 2010; 12 (4); 49—51].
30. Czaika V., Siebenbrock J., Friedrichetal M. Bacteriostaticand bactericidal effects ofisiconazolenitrate, 20th EADV Congress. 2011.
31. Janssens M., van Smeden J., Gooris G.S. et al. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema. *Nat Genet* 2011; 44 (2): 207—214.
32. Rippke F., Schreiner V., Doering T. et al. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am. J Clin Dermatol* 2004; 5 (4): 217—223.
33. Kato T., Tahai T., Mitsuishi K. et al. Cystatin A inhibits IL-8 production by keratinocytes stimulated with Der P1 and DER F1: biochemical skin barrier against house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 169—176.
34. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 261—266.
35. Zeeuwen P.L., de Jongh G.J., Rodijk-Olthuis D. et al. Genetically programmed differences in epidermal host defense between psoriasis and atopic dermatitis patients. *PLoS ONE*. 2008; 3 (6): e2301.

об авторах: ▶

С.В. Батыршина — д.м.н., профессор; профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, Казань
Л.А. Хаертдинова — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, Казань
Т.Г. Маланичева — д.м.н., профессор; профессор кафедры педиатрии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, Казань
Р.Г. Халилова — аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, Казань