# Комбинированная наружная терапия атопического дерматита

С.С. КРАВЧЕНЯ[1], И.А. ИГОНИНА, А.Л. БАКУЛЕВ

Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

## Combined external therapy of atopic dermatitis

S.S. KRAVCHENYA, I.A. IGONINA, A.L. BAKULEV

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

*Ключевые слова: атопический дерматит, комбинированная терапия, Пимафукорт, эффективность, безопасность.*

*Key words: atopic dermatitis, combined therapy, Pimafucort, efficiency, safety.*

Атопический дерматит как в период обострения, так и в ремиссию, сопровождается нарушением эпидермального барьера [1]. Он характеризуется рядом изменений: уменьшением количества различных фракций церамидов (в частности, 1 и 3); увеличением уровня свободного холестерина и уменьшением длинноцепочечных свободных жирных кислот; нарушением секреции и формирования ламеллярных телец; повышением активности ферментов (деацетилазы сфингомиелина), приводящих к снижению содержания церамидов, нарушению продукции филаггрина, способствующего процессам ороговения, снижению содержания натурального увлажняющего фактора и росту pH [2]. С современных позиций, нарушение эпидермального барьера может усугублять длительная монотерапия топическими кортикостероидами [3].

Применение эмолентов для восстановления эпидермального барьера весьма эффективно в ремиссию дерматоза. Однако при обострении атопического дерматита, особенно при бесконтрольном использовании топических глюкокортикостероидов (ГКС) кожа пациента с этим заболеванием в 80—100% случаев обсеменена различными микроорганизмами, количество которых значительно выше, чем на коже здоровых лиц. У больных атопическим дерматитом традиционно обнаруживают грамположительные бактерии (*Staphylococcus* spp., ведущую роль среди которых играет *S. aureus*, почти всегда обнаруживаемый в очагах острого воспаления, *Streptococcus* spp., *Micrococcus* spp., пропион- и коринеформные бактерии); грамотрицательные бактерии (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *Pseudomonas* spp.); а также дрожжеподобные грибы (рода *Candida, Malassezia, Rhodotorula*). Эти микроорганизмы запускают каскад иммунологических реакций, приводящих к повреждению эпидермальных клеток, тем самым еще более усугубляя нарушение эпидермального барьера и замыкая существующий порочный круг [4]. В частности, усиленная адгезия и колонизация кожи золотистым стафилококком приводит к избыточной секреции суперантигенов, поликлональной активации Т-лимфоцитов и макрофагов, чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов и извращенной модуляции иммунного ответа [5].

В свою очередь суперантигены золотистого стафилококка способствуют повышенной выработке энтеротоксинов SEA-D, TSST-1, фактора некроза опухоли, что, с одной стороны, повреждает эпидермальные клетки, а с другой — аллергизирует организм в целом, прямо коррелируя с нарастанием уровня IgE в крови. Суперантигены золотистого стафилококка повреждают поверхностные слои липидов кожи, нарушая целостность рогового слоя, что способствует «открытию» рецепторов дермального фибронектина, тем самым усиливая адгезию золотистого стафилококка и повышая плотность колонизации кожи данным микроорганизмом.

Кроме того, стафилококковый энтеротоксин В стимулирует Т-лимфоциты в коже у больных атопическим дерматитом, усиливая экспрессию FAS-рецепторов, вызывая апоптоз кератиноцитов [6].

При тяжелом течении атопического дерматита, осложненном вторичной бактериальной и грибковой инфекцией, при большой площади поражения кожи оправдано применение системных антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств.

© Коллектив авторов, 2011

[1]e-mail: krawww@mail.ru

*Klin Dermatol Venerol 2011;1:41*

При легких и среднетяжелых формах заболевания топическая терапия, направленная на подавление избыточной бактериальной и грибковой колонизации эпидермиса, является приоритетной [7, 8]. В этой связи комбинированная наружная терапия осложненных форм атопического дерматита является обязательным и важнейшим компонентом.

В клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов по ведению больных атопическим дерматитом указано, что современные комбинированные топические препараты должны купировать местные иммунопатологические реакции, устранять или уменьшать зуд, способствовать восстановлению эпидермального барьера, увлажнять и смягчать кожу, восстанавливать ее защитные свойства, что позволит нормализовать нарушенную микрофлору и контролировать течение заболевания [9, 10].

С современных позиций, использование комбинированных топических препаратов имеет ряд существенных преимуществ: обеспечение прямого контакта с патогенными микроорганизмами, воздействие на широкий спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, использование в малых количествах, тем не менее значительно превышающих минимальные ингибирующие концентрации и позволяющих избежать нежелательных системных эффектов применения.

*Пимафукорт* представляет собой комбинированное топическое средство, в состав которого входят: *гидрокортизон, натамицин, неомицина сульфат*.

Гидрокортизон — природный глюкокортикостероид с низкой активностью, являющийся самым безопасным из существующих ГКС. Он давно используется в дерматологической практике для лечения ряда дерматозов, в том числе — атопического дерматита. При местном применении препарат оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, вазоконстрикторное и иммуносупрессивное действие. У детей он может использоваться с рождения, так как обладает высокой безопасностью.

Натамицин — полиеновый макролидный антимикотик с широким спектром противогрибковой активности. Он эффективен в первую очередь в отношении дрожжевых грибов (*Candida, Malassezia),* а также многих других патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Достоинствами препарата являются отсутствие токсичности, системного и эмбриопатогенного действия, а также отсутствие зарегистрированных в РФ случаев резистентности *Candida* spp. [11].

Неомицина сульфат является аминогликозидным антибиотиком, который необратимо связывается с 30S-субъединицей бактериальных рибосом и блокирует инициализацию синтеза белка. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия, в том числе эффективен в отношении штаммов золотистого стафилококка, псевдомонад и энтеробактерий у лиц со сниженной чувствительностью к гентамицину.

Цель настоящего исследования — оценка клинической эффективности и безопасности применения мази *Пимафукорт* (производитель «Astellas Pharma Europe B.V.», Нидерланды), у больных среднетяжелым осложненным атопическим дерматитом в фазе обострения.

## Материал и методы

Под наблюдением были 80 пациентов (30 мужчин, 50 женщин в возрасте от 22 до 45 лет) с атопическим дерматитом, осложненным поверхностной стафилодермией и сопутствующей кандида-инфекцией. У всех пациентов процесс носил диффузный характер, находился в фазе обострения и имел среднетяжелое течение.

Больные составили две группы. В 1-ю группу вошли пациенты (n=40), которые наружно получали терапию мазью травокорт в сочетании с гентамициновой мазью 2 раза в день в течение 14 дней. 2-ю группу (n=40) составили больные, применявшие мазь *Пимафукорт* 2 раза в день на протяжении 14 дней.

Диагноз «стафилодермия» бактериологически был подтвержден у всех пациентов, а наличие кандида-инфекции обнаружено в 1-й группе у 23 (57,5%) больных, во 2-й — у 25 (62,5%) — бактериоскопически.

Для оценки степени тяжести кожного процесса и динамики течения заболевания расчитывали индекс SCORAD. Изменение качества жизни под влиянием имеющихся объективных и субъективных симптомов оценивали с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). О безопасности лечения судили по частоте возникновения неблагоприятных побочных эффектов.

## Результаты и обсуждение

В 1-й группе пациентов, получавших мазь травокорт в сочетании с гентамициновой мазью, величина индекса SCORAD до лечения составила 36±0,5; на 14-й день у них было констатировано статистически достоверное снижение величины данного показателя до 17±0,5 ($p<0,01$). У больных, лечившихся *Пимафукортом*, индекс SCORAD до лечения составил 38±0,5. В этой группе на 14-й день отмечено значительное уменьшение абсолютных значений SCORAD до 6±0,5 ($p<0,01$). Таким образом, в обеих группах пациентов было зарегистрировано уменьшение площади поражения и тяжести течения атопического дерматита, однако в группе больных, получавших монотерапию *Пимафукортом*, достигнутые результаты на 14-й день лечения были более выраженными, чем у пациентов, получавших трово-

корт в сочетании с гентамициновой мазью ($p<0,05$) (рис. 1).

Индекс ДИКЖ до лечения в группе лиц, получавших травокорт в сочетании с гентамициновой мазью составил 19,7±1,1, у больных, применявших *Пимафукорт,* — 19,9±1,3; после лечения констатировано снижение данного показателя, составившее соответственно 7,3±1,7 и 3,2±0,12 ($p<0,001$). При сравнении абсолютных значений ДИКЖ после лечения констатировано более значимое улучшение качества жизни пациентов с атопическим дерматитом, лечившихся *Пимафукортом* ($p<0,001$) (рис. 2).

При бактериологических исследованиях на 14-й день наружной терапии *S. aureus* был идентифицирован у 12 (30%) больных атопическим дерматитом, получавших травокорт в сочетании с гентамициновой мазью. В группе лиц, применявших мазь *Пимафукорт,* в эти же сроки *S. aureus* верифицирован в 4 (10%) случаях (рис. 3).

Грибы рода *Candida* в эти сроки обнаружили у 8 (34,7%) пациентов с данной патологией, лечившихся травокортом в сочетании с гентамициновой мазью, и у 1 (4%) больного, использовавшего для наружной терапии мазь *Пимафукорт*.

Благоприятные результаты лечения осложненных форм атопического дерматита с использованием мази *Пимафукорт* связаны с преимуществами комбинации гидрокортизона, как эффективного и безопасного топического стероида, натамицина и неомицина сульфата, обладаюших широким спектром антибактериального и противогрибкового действия. Потенцирующее действие трех основных компонентов мази *Пимафукорт,* вероятно, усиливали пенетрирующие свойства сбалансированной мазевой основы препарата.

Следует полагать, что комбинирование топических глюкокортикостероидов с препаратами антибактериального и противогрибкового действия в определенной степени позволяет уменьшить частоту возникновения неблагоприятных побочных эффектов терапии топическими стероидами, ассоциированных с усугублением нарушения трансэпидермального барьера. Действие натамицина и неомицина сульфата способствует уменьшению влияния бактериальной и грибковой микрофлоры на патогенетические механизмы развития атопического дерматита в коже у пациентов.

В процессе лечения 5 (12,5%) больных, получавших травокорт и гентамициновую мазь, отмечали жжение в очагах. В группе лиц, лечившихся мазью *Пимафукорт,* неблагоприятных побочных реакций зафиксировано не было.

## Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и безопасности препарата *Пимафукорт* у больных атопическим дерматитом, осложненным вторичной бактериальной и грибковой инфекцией в фазе обострения дерматоза.

При присоединении вторичной инфекции на фоне обострения атопического дерматита роль бактериальных и грибковых антигенов как триггеров воспалительного ответа может значительно усугубить тяжесть течения заболевания и способствовать его рефрактерности к противовоспалительной терапии. В этом случае большее значение приобретает не противовоспалительная активность глюкокортикостероида в составе комбинированного средства, а эффективность его антибактериальных (противогрибковых) компонентов в отношении патогенов, вызвавших вторичное инфицирование.

Использование препарата *Пимафукорт* способствует улучшению качества жизни пациентов с данной патологией.

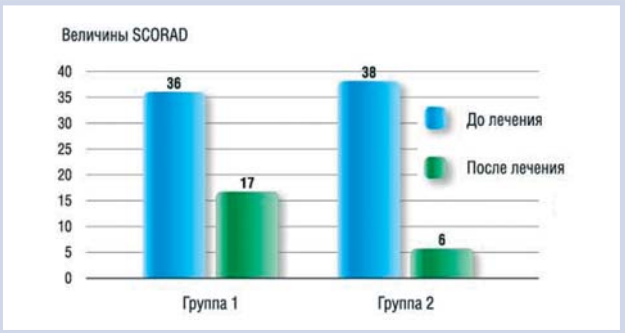



***Рис. 1.*** **SCORAD у больных атопическим дерматитом в процессе лечения.**

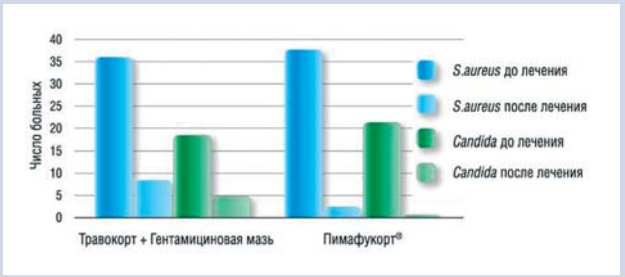



***Рис. 2.*** **ДИКЖ у больных атопическим дерматитом в процессе лечения.**

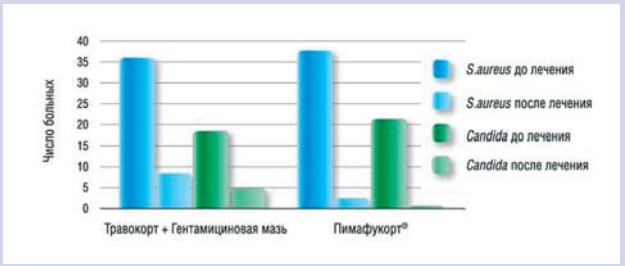



***Рис. 3.*** **Число больных атопическим дерматитом с сопутствующей бактериальной и грибковой инфекцией.**

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Addor F.A., Aoki V.* Skin barrier in atopic dermatitis. Ann Bras Dermatol 2010;85:2:184—94.
2. *Novotný J., Hrabálek A., Vávrová K.* Synthesis and structure-activity relationships of skin ceramides. Curr Med Chem 2010;17:21:2301—2124.
3. *Xhauflaire-Uhoda E., Thirion L., Piérard-Franchimont C., Piérard G.E.* Comparative effect of tacrolimus and betamethasone valerate on the passive sustainable hydration of the stratum corneum in atopic dermatitis. Dermatology 2007;214:4:328—332.
4. *Boguniewicz M., Leung D.Y.* Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1:4—13; 14—15.
5. *Gläser R., Meyer-Hoffert U., Harder J. et al.* The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption. J Inv Dermatol 2009;129:3:641—649.
6. *Terada M., Tsutsui H., Imai Y.* et al. Contribution of IL-18 to atopic-dermatitis-like skin inflammation induced by Staphylococcus aureus product in mice. Proc Nat Acad Sci USA 2006;103:23:8816—8821.
7. ETFAD/EADV eczema fask force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. JEADV 2009;2:43—49.
8. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and immunology/PRACTALL Cosensus Report. Allergy 2006;6:1:969—987.
9. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-Пресс 2010.
10. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. М: МЕДпресс-информ 2008;736.
11, *Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М., Карапетян Т.Э.* Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. Акуш гин 2009;4:44—46.