

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, ОСЛОЖНЁННЫМ МИКОЗАМИ КОЖИ, И ОПТИМИЗАЦИЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

¹Гурбанова М.Г. (аспирант)*,
¹Разнатовский К.И. (зав. кафедрой), ²Гулордава М.Д. (врач-дерматовенеролог)

ГБОУ ВПО СЗГМУ им И.И.Мечникова: ¹Кафедра дерматовенерологии; ²НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2013

В статье приведены результаты исследования влияния микозов кожи и её придатков на течение атопического дерматита (АтД). Обследовали 150 больных АтД. Установлены статистически значимые различия в уровне сенсибилизации, тяжести течения заболевания в группах больных АтД, осложнённым микозами кожи, и без них, а также проведен анализ сопутствующих заболеваний и факторов риска развития микозов кожи при АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, микозы кожи, сопутствующие заболевания, шкала SCORAD, IgE

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WITH SKIN MYCOSES AND OPTIMIZATION OF ITS TREATMENT

¹Gurbanova M.G. (postgraduate student),
¹Raznatovskij K.I. (head of the chair),
²Gulordava M.D. (dermatovenereologist)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: ¹Chair of Dermatovenereology; ²Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2013

Results of research of skin mycoses influence on the course of atopic dermatitis have been presented in the article. Examined 150 patients with atopic dermatitis. Established the statistically significant differences in the level of sensitization, severity of atopic dermatitis in groups of patients with atopic dermatitis and skin mycoses and without them, as well as the analysis of concomitant diseases and risk factors of development of skin mycoses at atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, concomitant diseases, IgE, skin mycoses, SCORAD score

* Контактное лицо: Гурбанова Махри Гуртбаевна,
Тел.: 8-921-393-57-52

Атопический дерматит (АтД) – хронический дерматоз, возникающий в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющий хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующийся кожным зудом и обусловленный гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [1-5]. АтД характеризуется хроническим и рецидивирующим течением, нередко – резистентностью к проводимой терапии [6].

В основе АтД, как и других атопических заболеваний, лежат наследственная предрасположенность и IgE-зависимый механизм развития, не всегда выражающийся преимущественным активированием Тх2 клеток, гиперпродукцией IgE, с последующей активацией тучных клеток, продукцией ими медиаторов воспаления [1, 4, 7, 8]. Дисбаланс Тх1/Тх2-клеток, нарушение специфического звена иммунитета, барьерных свойств кожи определяют подверженность больных АтД различным инфекционным процессам, вызываемым вирусами, патогенными грибами, бактериями [1, 4, 6-9].

Для реализации IgE-зависимого иммунного ответа и появления клинических симптомов АтД необходимо воздействие различных неблагоприятных внешних и внутренних факторов, называемых триггерными факторами [10, 11].

Несмотря на последние достижения в изучении этиологии и патогенеза АтД, ясного представления о влиянии микотической инфекции, а также сопутствующей внутренней патологии на течение этого заболевания нет. Вопросы лечения данного дерматоза при сочетании с микозами кожи (МК) окончательно не разработаны и требуют дальнейшего изучения.

Цель нашей работы – изучить клинико-лабораторные факторы риска развития микозов кожи и их придатков у больных атопическим дерматитом и на основании полученных данных оптимизировать их лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование было открытым, рандомизированным, проспективным клиническим, с параллельными группами. В него были включены пациенты, находящиеся на лечении в дерматовенерологическом отделении НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина с АтД.

Число осмотренных пациентов составило 324 человек. Для исследования было отобрано 150 больных АтД (из них 90 женщин – 60% и 60 мужчин – 40%), в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст – 32,1±13,1 лет; медиана – 27 лет), из них у 99 (66%) пациентов АтД был осложнен микозами кожи МК (исследуемая группа), а у 51 (34%) – МК не выявили (группа сравнения). Для оценки эффективности местного антифунгального лечения МК было рандомизировано 65 больных АтД с наличием *Malassezia* spp., которые

были разделены на 2 группы при помощи таблицы случайных чисел: группа исследования – 33 человека и группа сравнения – 32. Обе группы не отличались по полу, возрасту и тяжести течения АТД по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis – шкала атопического дерматита).

Для объективной оценки тяжести течения болезни и эффективности проводимой терапии у наблюдаемых больных использовали шкалу SCORAD, позволяющую объективно оценивать степень тяжести течения кожного процесса у обследуемого [12]. Распространенность поражения кожи оценивали по правилу «девятки», где за единицу принимали площадь ладонной поверхности кисти [13]. Учитывали интенсивность шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутие, эксфолиация, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивали по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная.

Степень тяжести процесса подсчитывали по сумме баллов, полученных при расчете по формуле: $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$, где: А – распространенность поражения кожи, В – сумма уровней интенсивности клинических симптомов АТД, С – сумма оценок субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале.

Степень тяжести процесса считали легкой или 1 степени при сумме баллов меньше 25, средней или 2 степени – от 25 до 50 баллов и 3 или тяжелой степени – больше 50 [12]. Эффективность лечения оценивали после окончания его курса, основываясь на динамике индекса SCORAD. За клиническое выздоровление принимали уменьшение индекса SCORAD более чем на 90%, за значительное улучшение – снижение индекса SCORAD на 70-90%, за умеренное улучшение – снижение индекса SCORAD на 10-69%, отсутствие эффекта констатировали при динамике индекса SCORAD менее 10% [14].

Для выявления сопутствующих заболеваний все больные прошли клинико-лабораторное обследование, состоящее из сбора анамнеза, физикального осмотра, инструментальных и лабораторных методов обследования.

У всех больных было проведено микологическое исследование кожных чешуек, ногтей, длинных и пушковых волос с целью выявления микотической инфекции.

Всем пациентам в обеих группах применяли стандартное лечение, включающее антигистаминные и десенсибилизирующие препараты, наружные увлажняющие и смягчающие средства. В группе исследования (n=33), кроме стандартного лечения, назначали местные антифунгальные препараты, содержащие в своем составе бетаметазон + гентамицин + клотримазол. Оценку эффективности разработанного метода терапии проводили в сравнении с группой больных (n=32), также получавших стандартные методы лечения, но наружно применяли только бетаметазон.

Полученные данные анализировали с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 6.0) с использованием методов и критериев непараметрической статистики. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе больных АТД, осложненным МК, (99 человек), средний возраст составил $31,6 \pm 12,6$ лет: женщин – 60% (59 человек), мужчин – 40% (40). Среди 51 (34%) больного АТД, неосложненным МК, средний возраст был $33,1 \pm 14,0$ лет: женщин – 61% (31 человек), мужчин – 39% (20). Исследуемые группы не отличались по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Диагноз МК был подтвержден результатами микологического исследования патологического материала у 99 больных АТД. Грибы были идентифицированы до рода и вида с помощью посева у 76 больных, что составило 77% от числа всех больных АТД с МК.

В большинстве случаев были выделены *Malassezia* spp. – 65 больных (66%). *Candida* spp. идентифицировали у 30 пациентов (30%), *Trichophyton rubrum* – у 1 (1%), *Rhodotorula mucilaginosa* – у 3 (3%) (Рис. 1).

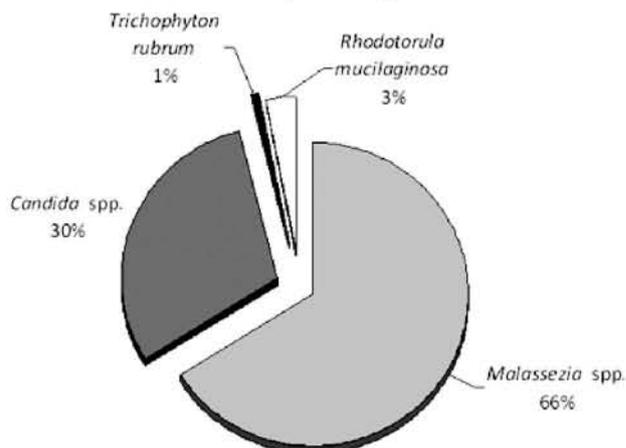


Рис. 1. Возбудители микозов кожи у больных АТД

Установлено, что развитие МК у больных АТД коррелирует с тяжестью течения АТД ($r=0,83$, $p < 0,001$) и распространённостью поражений на коже ($r=0,73$, $p < 0,001$). Выявлено, что такие симптомы АТД как эритема ($r=0,96$, $p < 0,001$), отек/папулы ($r=0,43$, $p < 0,001$), корки/мокнутие ($r=0,44$, $p < 0,001$), эксфолиация ($r=0,72$, $p < 0,001$), лихенификация ($r=0,72$, $p < 0,001$), сухость ($r=0,49$, $p < 0,001$), зуд ($r=0,77$, $p < 0,001$) и нарушение сна ($r=0,59$, $p < 0,001$) положительно коррелируют с развитием МК.

У пациентов с АТД и наличием МК оценка в баллах по шкале SCORAD варьировала от 37,0 до 91,8 (медиана – 61,0), интерквартильный размах между 25-м и 75-м перцентилями составил 55,5-68,3 соответственно. У больных АТД без МК баллы по шкале SCORAD были от 13,8 до 75,0 (медиана – 45,3), интерквартильный размах – 38,6-54,8. Также была характерна большая площадь поражения кожи ($p < 0,001$): медиана у больных с МК составила 54%, интерквартильный размах – 44-66%, тогда как при

неосложненном АтД медиана была 25%, а интерквартильный размах – 18-40% (Рис. 2).

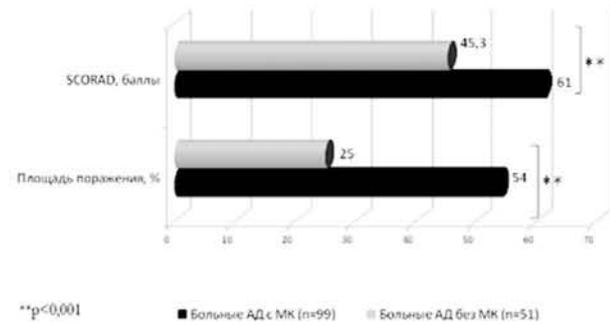


Рис. 2. Сравнительный анализ площади поражения и тяжести течения АтД по SCORAD у в сравниваемых группах

При анализе сопутствующих заболеваний обнаружили, что у больных АтД с МК наиболее часто имели место различные заболевания желудочно-кишечного тракта (p=0,009) (Рис. 3).

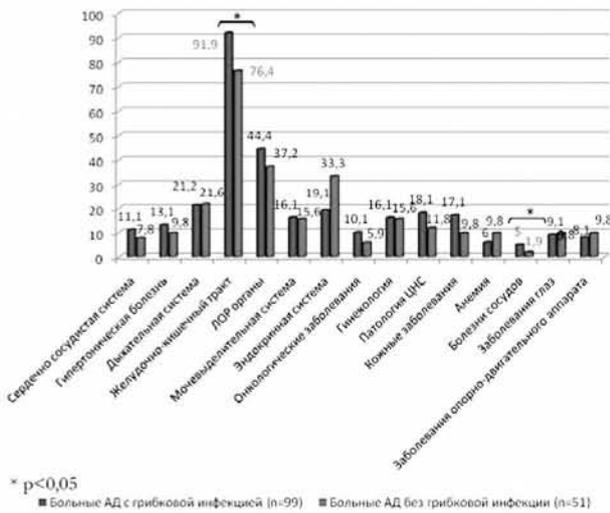


Рис. 3. Анализ сопутствующих заболеваний у больных АтД в сравниваемых группах

С помощью статистического анализа также было установлено, что при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта вероятность развития МК при АтД составляет 70%, при отсутствии – 30%, а относительный риск развития МК у этих больных повышается в 3,5 раза (91,9% vs. 76,4%, p=0,009) (Рис. 3). При корреляционном анализе выявили положительную связь между развитием МК и заболеваниями желудочно-кишечного тракта у больных АтД (r=0,7, p<0,001).

Степень общей сенсibilизации в сравниваемых группах был также статистически значимым (p=0,004). В группе больных АтД с МК медиана показателей общего IgE в сыворотке крови составила 770 Ед/мл; интерквартильный размах – 139–988 Ед/мл; в группе больных АтД без МК медиана – 278 Ед/мл; интерквартильный размах – 27–850 Ед/мл. В группе больных АтД с МК специфический IgE на такие аллергены, как коровье молоко, домашняя пыль, клещи *Dermatophagoides pteronyssinus* и *D. farinae* был выше (p<0,05), чем в группе без МК.

Для оценки эффективности топической антифунгальной терапии МК у 65 больных АтД с наличием *Malassezia* spp. выполнили процедуру рандомизации при помощи программы генератора случайных чисел (Statistica 5,5). Пациенты были распределены в 2 группы: группа исследования, в которую вошли 33 человека и группа сравнения – 32 человека. Обе группы не отличались по полу, возрасту и тяжести течения АтД по шкале SCORAD. Эффективность лечения оценивали после окончания курса терапии, основываясь на динамике индекса SCORAD. За клиническое выздоровление принимали уменьшение индекса SCORAD более чем на 90%, за значительное улучшение – снижение индекса SCORAD на 70–90%, за умеренное улучшение – снижение индекса SCORAD на 10–69%, отсутствие эффекта констатировали при динамике индекса SCORAD менее 10% [14].

Всем больным в обеих группах проводили стандартную медикаментозную терапию, состоящую из антигистаминных и десенсибилизирующих препаратов, наружных увлажняющих и смягчающих средств. В группе исследования (n=33) всем пациентам, кроме стандартного лечения, назначали наружные препараты, содержащие в своем составе бетаметазон + гентамицин + клотримазол. Оценку эффективности разработанного метода терапии проводили в сравнении с группой больных (n=32), также получавших стандартные методы лечения, но наружно применяли только бетаметазон.

В группе исследования у больных на фоне стандартных методов лечения, в сочетании с наружным применением комбинированных антифунгальных препаратов (бетаметазон + гентамицин + клотримазол), у 19 пациентов (57,6%) наблюдали значительное улучшение – снижение средних значений индекса SCORAD через 10 дней после начала лечения с 64,1±1,99 до 18,0±0,97 (p<0,001), и у 14 человек (42,4%) отмечали умеренное улучшение течения дерматоза. У этой группы больных уменьшение индекса SCORAD составило 71% (табл. 1). Это является подтверждением высокой эффективности комбинированной местной антифунгальной терапии в комбинации со стандартными методами лечения.

Таблица 1

Статистически значимые различия значений между группами после лечения

Группы больных		Индекс SCORAD			Уменьшение индекса SCORAD
		медиана	25%-75% квантили	(M±m)	
Исследуемая группа (n=33)	до лечения	61,7	58,5-70,9	64,1±1,99	71%
	после лечения	16,7**	14,9-21,3**	18,0±0,97**	
Группа сравнения (n=32)	до лечения	62,6	55,8-68,7	63,9±1,87	57%
	после лечения	27,6**	21,7-34,6**	27,8±1,31**	

**p < 0,001 – статистически значимые различия значений между группами после лечения

В группе больных, получавших стандартные методы терапии и наружно применявших только бета-

метазон (группа сравнения), у подавляющего большинства пациентов (30 человек – 93,8%) констатировали только умеренное улучшение – снижение средних значений индекса SCORAD через 10 дней после начала лечения с $63,9 \pm 1,87$ до $27,8 \pm 1,31$ ($p < 0,001$), и только у 2 больных (6,2%) – значительное улучшение клинических симптомов. Уменьшение индекса SCORAD составило 57% (табл. 1). Это является показателем недостаточной эффективности лечебных мероприятий, проводимых в этой группе.

В группе сравнения, где применяли наружно только бетаметазон, интенсивность зуда снизилась на 50% и более к 7 дню от начала лечения, а полное его разрешение наступило на 10 день. В группе исследования, на фоне наружного антифунгального лечения, снижение интенсивности зуда на 50% и более регистрировали на 2-4 день терапии, а полное исчезновение субъективных ощущений – на 3-5 день, что отражает выраженный противовоспалительный эффект комбинированных методов лечения. Больные, получавшие антифунгальную терапию (исследуемая группа), отмечали быстрое в начале лечения снижение интенсивности зуда, который не возобновился после окончания терапии. У больных группы сравнения зуд возобновился сразу после окончания лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ныне инфекционные агенты рассматривают не как дополнительные, а как очень важные факторы поддержания аллергического воспаления кожи за счет определенных свойств отдельных микроорганизмов выступать в качестве сенсibilизирующих факторов. Это связано с тем, что повреждение кожных барьеров у больных АтД является фактором проникновения микроорганизмов, получающих прямой доступ к иммунной системе и активирующих тучные клетки, базофилы, клетки Лангерганса и другие иммунокомпетентные клетки. Основными классами этих микроорганизмов являются бактерии и грибы [15]. В научной литературе наиболее часто упоминают *Malassezia furfur* [16-18]. Выявили специфические IgE-антитела к *M. furfur* у 40-50% пациентов с АтД. С помощью радиоаллергосорбентного теста и кожных проб установлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью течения АтД и уровнем специфических IgE к *M. furfur*. Такие грибы, как *Candida albicans* [19, 20], *Trichophyton* [21], также вовлечены в патогенез АтД. Все эти исследования определяют необходимость всегда учитывать возможность присутствия грибковой инфекции как при осложненных формах, так и визуально обычных симптомах АтД.

Для реализации IgE-зависимого иммунного ответа и появления клинических симптомов АтД необходимо воздействие различных неблагоприятных внешних и внутренних факторов, называемых факторами риска, к которым относят патологию и токсикозы беременности, несоблюдение диеты и различные социальные и экологические факторы и др. [10,

22]. Важное значение в формировании АтД имеют функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта в виде дисбактериоза, различных рефлюксов, дискинезии желчевыводящих путей, хронические болезни органов пищеварения [22], которые обуславливают повышенную сенсibilизацию, а также наличие очагов хронической инфекции, нарушения интегративной функции нервной системы и т.д. Факторами, способствующими развитию АтД, являются также частые респираторные заболевания, особенно – в раннем возрасте, наличие у больных очагов хронической инфекции в носоглотке и полости рта. Эти болезни способствуют формированию бактериальной и грибковой сенсibilизации и обуславливают гиперпродукцию IgE. Установлена прямая зависимость между уровнем общего IgE и наличием очагов бактериальной и микотической инфекции [7]. Так, у больных с алергодерматозами, имеющих очаги хронической инфекции, уровень общего IgE в 3 раза выше, чем у больных с аллергическими поражениями кожи без очагов хронической инфекции. Все вышеуказанные факторы способствуют упорному, рецидивирующему течению АтД и нуждающихся в коррекции при лечении кожного процесса и сопутствующих заболеваний. Косвенные подтверждения этому мы получили в проведенном нами исследовании.

По результатам проведенного исследования можно сделать заключение о том, что при появлении или упорном рецидивирующем течении, даже при отсутствии явных симптомов вторичного инфицирования, всегда необходимо предполагать высокую вероятность присутствия в очаге поражения микотической инфекции, требующей дополнительной диагностики с помощью микологических исследований, и учитывать при выборе применяемого наружного средства.

ВЫВОДЫ

1. Возбудителями МК у больных АтД были *Malassezia* spp. – у 65 пациентов (66%), *Candida* spp. – у 30 (30%), *T. rubrum* – у 1 (1%), *R. mucilaginosa* – у 3 (3%). Наиболее частый возбудитель МК – *Malassezia* spp.
2. Развитие МК коррелирует с тяжестью течения АтД и распространённостью поражения, а такие симптомы АтД, как эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, экскориации, лихенификация, сухость, зуд и нарушение сна положительно коррелируют с развитием МК.
3. Наиболее часто у больных АтД, осложненным МК, имели место заболевания желудочно-кишечного тракта, при наличии которых вероятность развития МК при АтД составила 70%, при отсутствии – 30% ($p=0,009$).
4. Выраженная положительная динамика клинической картины на фоне значительного снижения индекса SCORAD ($p < 0,001$) служит подтверждением высокой эффективности и хорошей переносимости

методов наружной антифунгальной терапии у больных АтД, осложненным МК (эффективность лечения – 71% vs. 57%).

5. Для ранней диагностики АтД всем больным необходимы микологические исследования. На значение топической антифунгальной терапии, а также коррекция заболеваний желудочно-кишечно-

го тракта, санация очагов хронической инфекции, проведение элиминационных мероприятий, уменьшающих контакт с воздействием домашней пыли и содержащимися в ней клещами *Dermatophagoides pteronyssinus* и *D. farinae*, позволяют оптимизировать профилактику и лечение АтД, осложненного МК.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит. Росс. нац. согласительный документ по атопическому дерматиту: рек. для практ. врачей. – М.: Фармарус Принт, 2003. – 102 с.
2. Дрынов Г.И. Современный подход к лечению атопического дерматита, осложненного инфекциями кожи // Медицинская помощь. – 2007. – №6. – С. 7-11.
3. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Лебедева А.В. «Эдем» в лечении атопического дерматита у детей // Современная педиатрия. – 2011. – Т. 1, № 35. – С. 189-193.
4. Johansson S. New nomenclature and clinical aspects of allergic diseases // Allergy Frontiers: Classif. and Pathomech. – 2009. – P. 31-42.
5. Susan V., Cotton D., Taichman D., et al. In the clinic atopic dermatitis (eczema) // American College of Physicians – 2011. – 16 p.
6. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., Верхогляд И.В. Фармакопатогенетическая обоснованность применения пиритиона цинка (СКИН-КАП) в лечении атопического дерматита и псориаза // Вестник последипломного медицинского образования. – 2007. – № 3. – С. 23-27.
7. Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Роль грибковой инфекции в развитии атопического дерматита и целесообразность противогрибковой терапии // Росс. Аллерг. Журнал. – 2006. – №5. – С. 4-13.
8. Barnes K. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. // The J. of Allergy and Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125, №1. – P. 16-29.
9. Учеваткина А.Е., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Гурбанова М.Г. Иммунопатогенез атопического дерматита и роль грибов-комменсалов кожи (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, №4. – С. 11-19.
10. Смирнова Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей // Педиатрия. – 2006. – Т. 8, №1.
11. Дубровина А.Н. Особенности вегетативного гомеостаза и психосоматического статуса при атопическом дерматите у подростков: Дисс... канд. мед. наук. – Томск, 2008. – 159 с.
12. Oranje A., Glazenburg E., Wolkerstorfer A., et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. // The British J. of Dermatol. – 2007. – Vol. 157, №4. – P. 645-648.
13. Кудрявцева А.В. Атопический дерматит у детей и подростков // Медицинский совет. – 2010. – №5. – С. 78-86.
14. Давидова М.Э. Оптимизация терапии атопического дерматита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 23 с.
15. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. – М., 2004. – 76 с.
16. Пиотровская И.В., Котрехова Л.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. и др. Клинико-лабораторные предикторы и терапия микозов кожи, обусловленных *Malassezia* spp. // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – №4. – С. 79-83.
17. Darabi K., Hostetler S., Mark A., et al. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults // J. of the American Acad. of Dermatol. – 2009. – Vol. 60, №1. – P. 125-136.
18. Lange L., Alter N., Keller T., et al. Sensitization to *Malassezia* in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics // Allergy. – 2008. – Vol. 63, №4. – P. 486-487.
19. Leibovici V., Alkalay R., Hershko K., et al. Prevalence of *Candida* on the tongue and intertriginous areas of psoriatic and atopic dermatitis patients // Mycoses. – 2008. – Vol. 51, №1. – P. 63-66.
20. Sonesson A., Ringstad L., Andersson E., et al. Antifungal activity of C3a and C3a-derived peptides against *Candida* // Biochimica et Biophysica Acta. – 2007. – Vol. 1768, №2. – P. 346-353.
21. Tateishi Y., Sato H., Akiyama M., et al. Severe generalized deep dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum* (trichophytic granuloma) in a patient with atopic dermatitis // Arch. Dermatol. – 2004. – Vol. 140, №5. – P. 624-625.
22. Смирнова Г.И. Современная концепция контроля атопического дерматита у детей с помощью Элидела // Русс. Мед. Журнал. – 2006. – №5.

Поступила в редакцию журнала 11.03.2013

Рецензент: Т.В. Медведева

