

## Пути усовершенствования терапии атопического дерматита у детей

К. Б. Ольховская, Е. Е. Константиновская

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

**Цель исследования:** изучение особенностей течения атопического дерматита (АД) у детей при выявленной сенсibilизации к дрожжеподобным грибам рода *Candida* и усовершенствование на этой основе терапевтических мероприятий.

**Дизайн:** сравнительное наблюдательное открытое исследование.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 52 ребенка в возрасте от 3 до 12 лет с давностью заболевания от 2 до 10 лет. Пациенты были разделены на две группы. Группа А получала традиционное лечение, группа В — комплексную терапию с включением антимикотического препарата.

**Результаты.** У всех больных после проведенной терапии уменьшилась интенсивность кожного зуда: в группе А — на 65,7%, в группе В — на 83,1%. Средние значения индекса Severity Scoring of Atopic Dermatitis сразу после лечения в группе А снизились на 56,4%, а в группе В — на 86,0%. При микроскопическом исследовании материала, взятого с поверхности кожи, у детей группы А была зарегистрирована элиминация дрожжеподобных грибов в 30,43%, у участников группы В — в 89,66% случаев.

**Заключение.** При лечении как простой, так и осложненной формы АД у детей необходимо всегда учитывать возможность присутствия грибковой инфекции. Включение в комплексную терапию больных АД с сенсibilизацией к дрожжевой флоре топических и системных антимикотиков позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, грибы, дети, филаггрин, кожный барьер.

## Ways to Improve Treatment Options for Children with Atopic Dermatitis

К. В. Olkhovskaya, E. E. Konstantinovskaya

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Study Objective:** To study the specific features of atopic dermatitis (AD) in children with confirmed sensitization to *Candida* and to use these data to improve treatment options for patients with this disorder.

**Study Design:** This was an open-label, comparative, observational study.

**Materials and Methods:** A total of 52 children, aged 3 to 12, in whom the disease duration varied from 2 to 10 years, were followed up during the study. These patients were divided into two groups. Group A received a conventional treatment, and Group B was given a combination treatment that included an antifungal agent.

**Study Results:** The study treatment reduced pruritus in all patients (by 65.7% in Group A and by 83.1% in Group B). The mean SCORAD score obtained immediately after treatment reduced by 56.4% in Group A and by 86.0% in Group B. Microscopy of samples taken from the skin surface confirmed elimination of yeasts in 30.43% of children in Group A and in 89.66% of children in Group B.

**Conclusion:** When treating children with non-complicated or complicated forms of AD, the possibility of comorbidity with fungal infection must always be borne in mind. For AD patients with known sensitization to yeasts, inclusion of topical and systemic antifungal agents in a combination treatment helps achieve a marked therapeutic effect.

**Keywords:** atopic dermatitis, yeasts, children, filaggrin, skin barrier.

Атопический дерматит (АД) — один из самых распространенных зудящих дерматозов, в особенности у детей. Согласно современным статистическим данным, заболеваемость АД в популяции развитых стран составляет 5–20% населения, а среди детей этот показатель достигает в среднем 37% [7]. Установлено, что при наличии данного заболевания у обоих родителей АД клинически манифестирует у 81% детей; если болен только один из родителей, а другой имеет аллергическую патологию дыхательных путей — у 59%; если болен только один из родителей — у 56% [4]. За последнее десятилетие наблюдается определенная тенденция к нарастанию заболеваемости АД, особенно среди детей, а также к развитию более тяжелых, непрерывно рецидивирующих форм дерматоза, протекающих с присоединением микробных осложнений, устойчивых к традиционной терапии [2].

Развитие АД связывают с воздействием экзогенных и эндогенных факторов аллергической и неаллергической природы в тот или иной период жизни пациента [7]. АД, дебютирующий в раннем детском возрасте, как правило, сопровождается больных на протяжении всей жизни и харак-

теризуется обострениями разной степени тяжести, которые имеют тенденцию осложняться вторичной инфекцией, вызванной различной флорой [2].

Одна из важнейших функций кожи — барьерная — обеспечивает защиту организма от неблагоприятных факторов внешней среды, предохраняет от повышенной потери влаги и проникновения микроорганизмов и аллергенов. Нарушение этой функции является одним из основных факторов в развитии АД [1].

Недостаточность эпидермального барьера при АД обусловлена изменением в гене, кодирующем белок филаггрин. Лица с мутациями в данном гене предрасположены к формированию вульгарной формы ихтиоза и синдрома атопической экземы/дерматита. Термин «филаггрин» (англ. Filaggrin — filament aggregating protein) был впервые введен в 1981 г. для описания класса структурных белков, которые были выделены из рогового слоя. Филаггрин специфически взаимодействует с промежуточными филаментами, в частности с кератинами, которые образуются в клетках кожи [3]. Он действует как физический барьер, препятствующий воздействию потенциально опасных веществ из окружа-

Константиновская Екатерина Евгеньевна — врач-ординатор, кафедра кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова». 121614, г. Москва, ул. Крылатские холмы, д. 30, корп. 2. E-mail: Katerinak.90@mail.ru

Ольховская Кира Брониславовна — к. м. н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова». 121614, г. Москва, ул. Крылатские холмы, д. 30, корп. 2. E-mail: olhovskaya\_kira@mail.ru

ющей среды. Ученые выдвинули гипотезу, что мутации в гене, кодирующем белок филаггрин, могут ослаблять этот физический барьер, снижая его эффективность, и тем самым повышать риск возникновения аллергического поражения кожи [11, 14–17, 20].

Проведенный в 2009 г. метаанализ 24 исследований показал, что дефекты синтеза филаггрина (сниженная экспрессия в организме) увеличивают риск сенсибилизации, а также развития АД и аллергического ринита [19].

Еще одной причиной развития АД является низкий уровень естественного увлажняющего фактора (Natural moisturizing factor — NMF). При этом содержание в роговом слое одного из компонентов NMF — мочевины — уменьшается до 15% относительно нормы. Несостоятельность филаггрина (сниженная экспрессия) и низкий уровень мочевины в совокупности приводят к увеличению проницаемости кожного барьера и повышенной трансэпидермальной потере влаги [8].

Известно, что степень дефекта барьера при АД измеряется трансэпидермальной потерей воды (transepidermal waterloss — TEWL) на неповрежденных участках, которая коррелирует с тяжестью заболевания и уровнем IgE в сыворотке. F. Boralevi и соавт. в 2008 г. установили, что у младенцев с АД с двумя и более положительными патч-тестами значения TEWL были выше, чем у младенцев с одним или без положительного теста [10]. Исследования С. Flohr и соавт. (2010) показали, что мутации филаггрина были связаны с более высокой TEWL в клинически нормальной коже предплечья у 3-месячных младенцев вне зависимости от атопического статуса [10, 12].

В 1999 г. ученые впервые предположили, что нарушенный барьер кожи может быть первичным фактором развития АД. Последующие исследования доказали, что нарушения эпидермального барьера при АД коррелируют с тяжестью заболевания. Значение TEWL в местах с имеющимися кожными проявлениями более высокое. Однако даже в клинически чистых участках кожи показатели TEWL выше, чем у здоровых лиц [13].

Микробиота кожи больных АД существенно отличается от таковой у здоровых людей соответствующих возрастных групп как по количеству инфекционных агентов, так и по составу. Так, например, золотистый стафилококк высевается с кожи больных АД в 90% случаев, в то время как у здоровых лиц — только в 10% случаев. Рост грибов рода *Candida* обнаруживается при АД в 50–77%, а у здоровых — лишь в 12% случаев [6, 12].

В последние годы широко изучается роль кандидозной инфекции при АД. *Candida* spp. выделяют токсины, которые изменяют иммунную реактивность, повреждают стенку кишечника, конкурируют с облигатной флорой, повышая проницаемость кишечника для других токсинов.

Помимо этого, грибы рода *Candida* обладают сильными антигенными свойствами [9]. При воздействии грибковых антигенов происходит выработка специфических IgE, которые фиксируются на поверхности тучных клеток. При последующих контактах человека с тем же аллергеном происходит связывание аллергена со специфическими IgE и высвобождение из тучных клеток активных веществ. Медиаторы воздействуют на ткани и органы человека, что приводит к различным последствиям, например высыпаниям, зуду, сужению бронхов, затруднению дыхания или возникновению отеков [5].

По данным М. А. Shaheen и соавт., уровень специфических IgE у больных АД колеблется от 8 до 375 МЕ/мл (при среднем

значении 70 МЕ/мл), в то время как уровень в контрольной группе здоровых лиц — от 10 до 75 МЕ/мл (в среднем 40 МЕ/мл) [18]. Показано, что содержание IgE к грибам рода *Candida* коррелирует со степенью тяжести АД. При легкой степени АД среднее содержание IgE составляло 46 МЕ/мл, при средней степени — 50 МЕ/мл, при тяжелой — 277 МЕ/мл [18].

Таким образом, при ведении пациентов с АД необходимо учитывать воздействие грибов рода *Candida*.

**Цель исследования:** изучение особенностей течения АД при выявленной сенсибилизации к дрожжеподобным грибам рода *Candida* у детей и усовершенствование на этой основе терапевтических мероприятий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2015 г. под наблюдением находились 52 ребенка в возрасте от 3 до 12 лет с давностью заболевания от 2 до 10 лет. У пациентов были зарегистрированы клинические проявления АД: эритематозные пятна и нуммулярные папулы, склонные к слиянию, очаги инфильтрации и лихенизации, а также множественные экскориации и геморрагические корки на фоне выраженного ксероза кожи. Изменения преимущественно локализовались на сгибательных поверхностях конечностей, передней и задней поверхности шеи, тыле кистей. Всех больных беспокоил интенсивный зуд, усиливающийся после контакта с водой. При микроскопии материала с поверхности кожи у всех участников обнаружили дрожжеподобные грибы *Candida*.

Дети были рандомизированы на две группы. В группу А вошли 23 пациента со средне-тяжелым течением АД, со средним значением индекса Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)  $27,98 \pm 3,57$  балла, в группу В — 29 пациентов со средне-тяжелым течением АД и средним значением индекса SCORAD  $25,48 \pm 4,01$  балла.

Больным группы А назначали традиционную терапию: диетическое питание с ограничением употребления углеводов и продуктов, обладающих броидильным эффектом, наружно крем метилпреднизолона ацепоната 1 раз в день и эмолиент 2 раза в день. В группе В проводилась комплексная терапия: аналогичное диетическое питание, наружно эмолиент и комбинированный крем с беклометазоном и клотримазолом 2 раза в день, а также флуконазол в капсулах 50 мг 1 раз в сутки через день (на курс 7 капсул). Лечение продолжалось 4 недели.

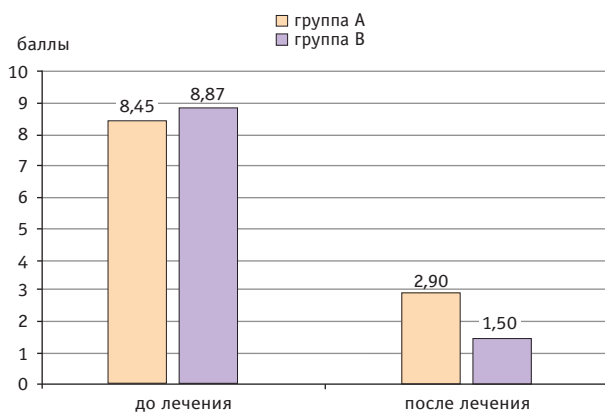
Основными критериями назначения противогрибковой терапии являлись клинические признаки сенсибилизации к дрожжеподобным грибам (ухудшение состояния после потребления пищи, богатой углеводами, или после курса антибиотикотерапии) и обнаружение грибов рода *Candida* на поверхности кожи и IgE к ним в сыворотке крови.

Для объективной оценки степени тяжести АД и эффективности проводимой терапии использовали индекс SCORAD, микроскопическое исследование материала с поверхности кожи, а также субъективную оценку интенсивности зуда по 10-балльной шкале. Критериями эффективности лечения были уменьшение или полное разрешение зуда и признаков воспаления на коже, а также отсутствие дрожжеподобных грибов при микроскопическом исследовании материала, взятого с поверхности кожи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов в результате проведенной терапии снизилась интенсивность кожного зуда: в группе А — на 65,7%, в группе В — на 83,1% (рис. 1).

Рис. 1. Динамика интенсивности кожного зуда у детей с атопическим дерматитом, баллы



Динамика снижения индекса SCORAD в обеих группах была постепенной. Сразу после лечения его среднее значение в группе А снизилось на 56,4% относительно показателя до лечения, а в группе В — на 86,0%. Через месяц после окончания лечения индекс SCORAD в группе А снизился на 40,3%, а в группе В — на 79,3% (рис. 2).

При микроскопическом исследовании материала, взятого у больных с поверхности кожи после лечения, была зарегистрирована элиминация дрожжеподобных грибов в группе А у 30,43% детей, в группе В — у 89,66% (рис. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении как простой, так и осложненной формы атопического дерматита (АД) у детей необходимо всегда учитывать возможность присутствия грибковой инфекции. В связи с этим актуально включение в план лечения больных АД

Рис. 2. Динамика индекса Severity Scoring of Atopic Dermatitis у детей с атопическим дерматитом, баллы

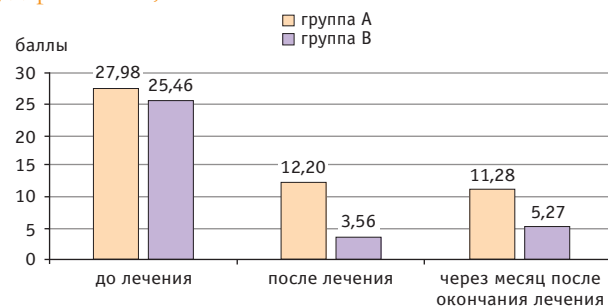
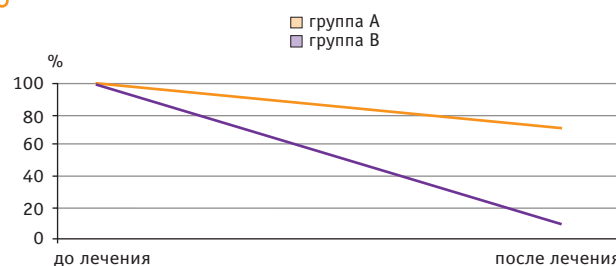



Рис. 3. Динамика показателей микроскопического исследования у детей с атопическим дерматитом, %



местных и системных антимикотических средств. Такая терапия благоприятно сказывается на общем состоянии и значительно улучшает качество жизни. Противогрибковая терапия является важным звеном в комплексном лечении детей, страдающих АД, с сенсibilизацией к дрожжевой флоре.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дворянкова Е. В. Патогенетически обоснованное применение средств ухода за кожей больных атопическим дерматитом // *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2013. № 1. С. 63–65.
2. Елисютина О. Г. Обоснование специфической иммунотерапии больных атопическим дерматитом, осложненным рецидивирующей пиодермией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 23 с.
3. Забек Я. Антикератиновые антитела при ревматоидном артрите // *Науч.-практ. ревматология*. 2003. № 1. С. 27–28.
4. Кассирова Д. А. Применение крема с дерма-мембранной структурой при атопическом дерматите // *Рос. мед. журн.* 2010. Т. 18. № 12. С. 777–781.
5. Литвицкий П. Ф. Патопизиология. Учебник в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 792 с.
6. Маланичева Т. Г., Хаертдинова Л. А., Денисова С. Н. Атопический дерматит у детей, осложненный вторичной инфекцией. *Казань: Медицина*, 2007. 144 с.
7. Ретюнский К. Ю., Соколова И. В. Нервно-психические расстройства у детей с атопическим дерматитом // *Науч. ведомости Белгородского государственного университета*. 2011. Т. 4. № 13. С. 30–34.
8. Юсупова Л. А. Мингазетдинова Н. И. Современное состояние проблемы сухой кожи // *Лечащий врач*. 2014. № 5. С. 41–46.
9. Яковлева Э. Б., Прилуцкий А. С., Резниченко Н. А. Аллергические, аутоиммунные, воспалительные нарушения при кандидозе // *Новости медицины и фармации*. 2007. № 11. С. 8–11.
10. Boralevi F., Hubiche T., Léauté-Labrèze C., Saubusse E. et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants — determining the role of epidermal barrier impairment // *Allergy*. 2008. Vol. 63. N 2. P. 205–210.
11. Brown S., Irvine A. Atopic eczema the filaggrin story // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008. Vol. 27. N 2. P. 128–137.

12. Flohr C., England K., Radulovic S., McLean W. H. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age // *Br. J. Dermatol.* 2010. Vol. 163. N 6. P. 1333–1336.
13. Gupta J., Grube E., Ericksen M. B., Stevenson M. D. et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. N 3. P. 725–730.
14. Marenholz I., Nickel R., Rüschemdorf F., Schulz F. et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involve in the atopic march // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. N 4. P. 866–871.
15. Morar N., Willis-Owen S. A., Moffatt M. F., Cookson W. O. The genetics of atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. N 1. P. 24–34.
16. Nomura T., Sandilands A., Akiyama M., Liao H. et al. Unique mutations in filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. N 2. P. 434–400.
17. Palmer C. N., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y. et al. Common loss-of-function variant of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38. N 4. P. 441–446.
18. Shaheen M. A., Attia E. A., Louka M. L., Bareedy N. Study of the role of serum folic acid in atopic dermatitis: a correlation with serum IgE and disease severity // *Indian J. Dermatology*. 2011. Vol. 56. N 6. P. 673–677.
19. Van den Oord R. A., Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2009. Vol. 339. N 7712. b2433.
20. Weidinger S., Illig T., Baurecht H., Irvine A. D. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. N 1. P. 214–219. 

Библиографическая ссылка:

Ольховская К. Б., Константиновская Е. Е. Пути совершенствования терапии атопического дерматита у детей // *Доктор.Ру. Аллергология Дерматология*. 2015. № 7 (108). С. 22–24.