



Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Профилактика бактериальных осложнений при atopическом дерматите с использованием средств на основе термальной воды, меди и цинка

Ключевые слова

Атопический дерматит, бактериальные осложнения, патогенез, Toll-подобные рецепторы, профилактика, средства «Cu-Zn+».

В последние годы произошли существенные сдвиги в изучении atopического дерматита (АД). Активная научно-исследовательская работа, новейшие методы молекулярной генетики и биологии, междисциплинарный подход способствовали прогрессу медицины в области патофизиологии и терапии этого заболевания. Интенсивное изучение эпидермального барьера как основного фактора, обеспечивающего сохранность гомеостаза кожи, позволяет разрабатывать и совершенствовать методы терапии, направленные на его репарацию не только при АД, но и других хронических дерматозах.

В патогенезе заболевания ведущее значение придается иммунным механизмам, хотя имеются работы, указывающие на возможность развития АД неиммунным путем посредством развития нейтрогенного воспаления вследствие высвобождения нейропептидов из сенсорных нервов, нарушения метаболизма жирных кислот и т. д. [3, 11, 14]. Дисбаланс Th1- и Th2-клеток, повышенная дегрануляция тучных клеток и измененная антигенпрезентирующая активность клеток Лангерганса лежат в основе не только повышенной продукции IgE, но и нарушений иммунологической реактивности кожи [14, 19]. Дисфункцией клеточного звена иммунитета объясняют две важные клинические черты АД: гиперчувствительность кожи к ряду антигенных стимулов, особенно к atopенам, и сниже-

ние резистентности кожного барьера к патогенной и условно-патогенной флоре. Развитие у 25–36 % больных детей инфекционных осложнений, имеющих бактериальную, вирусную или грибковую этиологию, является одной из особенностей АД [10, 20].

Патогенез осложненных форм АД тесно связан с дисбалансом Т-хелперов, дефицитом эпидермальных антимикробных пептидов (в основном β-дефензимов), обуславливающим возможность инфицирования патогенной или активацию условно-патогенной микрофлоры кожи, в частности *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, низким уровнем кателицидина — в случае вирусных поражений кожи [2, 21, 23]. Вместе с тем у больных АД и герпетической экземой в кератиноцитах кожи обнаружена достоверно более низкая экспрессия антимикробных пептидов [22]. Факторами риска развития осложненных форм является и наличие входных ворот для инфекции вследствие зуда и расчесов кожи, патологии органов пищеварения, особенно дисбактериоза кишечника, нерациональное применение системных антибиотиков, нарушение микроклимата и микроокружения больного (повышенная сухость и температура воздуха в помещении, ношение синтетической одежды), нарушение правильного ежедневного ухода за кожей.

Для микрофлоры здоровой кожи нехарактерна колонизация *S. aureus*, в то время как кожа бо-

более чем 90 % пациентов с АД обсеменена этим видом бактерий, из них 60 % вырабатывают суперантигены [9, 12]. Более того, высокая степень колонизации кожи *S. aureus* возможна даже без клинических проявлений бактериальной инфекции кожи. Продуцируемые *S. aureus* на поверхности кожи токсины (так называемые суперантигены) имеют высокое сродство к рецептору CD23. Присоединяясь к последнему на В-лимфоцитах, они стимулируют синтез IgE, вызывая гиперсенситизацию. Кроме того, продукты жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов вызывают поликлональную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины и модулирующих развитие иммунного ответа. Суперантигены золотистого стафилококка, а также стрептококков, вирусов, микоплазм активируют Т-лимфоциты путем прямого взаимодействия с TCR-V β -цепью и молекулами МНС II класса [19]. С другой стороны, стафилококковый энтеротоксин В (SEB), стимулируя Т-лимфоциты больных АД, усиливает экспрессию Fas-рецепторов, вызывает их апоптоз. В сыворотке 57 % больных АД обнаружены специфические IgE-антитела к суперантигенам (SEA, SEB, SEC, SED), большинство пациентов оказались носителями токсигенных штаммов *S. aureus*. Обнаружено, что пациенты, сенситизированные к SEB, имели более высокую активность заболевания. Штаммы *S. aureus* высвобождают не только токсины с активностью суперантигенов, но и термолабильные токсины, в частности α -токсин (известный как цитоллизин), стимулируют высвобождение TNF- α , способных повреждать эпидермальные клетки. При нарушении целостности корнеального слоя открываются рецепторы дермального фибронектина, что ведет к повышению адгезии золотистого стафилококка и плотности колонизации, которая коррелирует с воспалением на коже [6, 16, 17]. Предполагается также участие суперантигенов в развитии нечувствительности кожи к топическим глюкокортикостероидам и/или снижении терапевтического эффекта этих препаратов, а также более тяжелого рецидивирующего течения АД [15].

На сегодняшний день доказано участие в патогенезе АД дрожжеподобных грибов рода *Candida*, *Malassezia* в качестве не только патогенных микроорганизмов, но и классических аллергенов, инициирующих иммунный ответ по IgE-зависимому типу аллергических реакций. Частота выявления IgE-антител к *Candida* варьирует от 16 до 85 %, чаще у взрослых, особенно при тяжелых формах дерматоза [7]. При локализации высыпаний на коже лица и шеи выявляют в 30–68 % случаев специфические IgE-антитела в

крови или позитивную реакцию по прик- или пэгч-тестам на грибы *M. furfur* [20].

Кожа пациентов с АД вследствие персистирующего иммуноассоциативного воспаления претерпевает ряд значительных изменений, в результате чего нарушается ее барьерная функция, повышается трансэпидермальная потеря влаги, нарушается функция потовых и сальных желез, уменьшается содержание липидов, в значительной мере ацилцерамидов, жирных кислот, в том числе ненасыщенных (линолевой, линоленовой), аминокислот и гранул кератогиалина, сокращается численность ламеллярных телец в зернистом и шиповатом слоях, снижается активность ферментов дельта-6-десатуразы и деацилазы, что сопровождается выраженной сухостью, зудом и воспалением кожи, а также повышением чувствительности к различным ирритантам и аллергенам, увеличением проницаемости для инфекционных агентов, замедлением процессов репарации [1, 17]. Тот факт, что сухость и дефект барьерной функции кожи влияют на течение АД, вполне очевиден. В результате многочисленных исследований установлено взаимосвязь между зудом, сухостью и воспалением кожи, однако, что первично в этих процессах, точно не ясно. Даже при незначительном нарушении эпидермального барьера и повышении его проницаемости клетки эпидермиса начинают вырабатывать цитокины, которые регулируют процесс восстановления рогового слоя. При обширном или слишком частом повреждении рогового слоя цитокины запускают воспалительную реакцию. В результате изменения уровня эндогенных антимикробных пептидов, нарушения обмена церамидов, снижения уровня сфингозина и секреторного IgA на поверхности кожи, сдвига pH в сторону алкалоза происходит изменение микробиоценоза кожи. При этом колонизация *S. aureus*, продуцируемые ими суперантигены усиливают аллергические воспалительные реакции на коже [17]. Отложение иммунных комплексов и компонентов комплемента в эпидермисе, базальной мембране, сосудах дермы, а также скопление лейкоцитов и продуктов их деструкции в эпидермисе и дерме, нарушения микроциркуляции способствуют поддержанию хронического аллергического воспаления.

Как подчеркивают многие отечественные и зарубежные специалисты, терапии, позволяющей полностью излечить заболевание, пока не существует, но при компетентном врачебном руководстве в большинстве случаев все-таки удается его контролировать. Наружная терапия является патогенетически обоснованной и абсолютно необходимой для каждого пациента с АД. Это

тот вид лечения, который может изменить течение и исход болезни, он направлен в первую очередь на снижение активности воспаления кожи, вызванного присутствием активированных Th2 лимфоцитов и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, уменьшение зуда, восстановление эпидермального барьера, элиминацию аллергенов [5, 9, 11]. Международные и отечественные ученые рекомендуют при планировании лечения больных АД использовать ступенчатый подход [3, 5, 13]. На всех стадиях течения АД показано основное лечение, которое включает соответствующий уход за кожей (очистение и гидратацию кожи с помощью увлажняющих/смягчающих средств и исключение/снижение влияния провоцирующих факторов). На фоне этого лечения в дальнейшем назначают противовоспалительные препараты (топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина). Постоянное использование специально разработанных для базового ухода за атопической кожей препаратов помогает существенно снизить количество обострений и улучшить качество жизни больных.

Участие микробов и вирусов как триггеров в развитии АД, рецидивирующего тяжелого течения обуславливает необходимость санации очагов хронической персистирующей инфекции [2, 4]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что целый ряд инфекционных процессов, связанных с возбудителями вирусной, бактериальной природы у больных АД не имеет специфической картины, характеризуется полиморфизмом клиники, вариабельностью течения. Специфическая терапия должна быть доминирующей при генерализации или несомненной активации инфекционного процесса (стафилодермия, стрептостафилодермия, герпетиформная экзема). В случае диагностирования у больного активной бактериальной инфекции кожи лечение должно включать правильный уход за кожей (очистение/гидратация, антисептики), применение топических антибиотиков (целесообразно в комбинации с топическими глюкокортикостероидами) и/или пероральных антибиотиков [8, 20]. Результаты нескольких микробиологических исследований показали, что колонизация кожи *S. aureus* вновь наступает через 2–4 недели после завершения лечения комбинированным топическим препаратом, содержащим антибактериальное средство и кортикостероид. Объясняется это тем, что даже в случае применения высокочувствительных антибиотиков достичь полной эрадикации *S. aureus* очень сложно [15]. Следует отметить, что длительное использование топических комбинированных препара-

тов, особенно в детской практике, может вызвать ряд осложнений, подавляет защитные и репаративные процессы. Поддержанию инфицирования кожи способствуют такие факторы, как неполноценность эпидермального барьера и низкий уровень эпидермальных антимикробных пептидов, широкая распространенность стафилококков, возможность передачи *S. aureus* от родителей, находящихся в непосредственном контакте с больным ребенком, а также содержание *S. aureus* в назальной слизи самого больного, нарушение правильного ежедневного ухода за кожей с использованием раздражающих средств очищения и увлажнения кожи. При неэффективности топических антибактериальных препаратов, а также при АД, осложненном бактериальной инфекцией (например, импетиго), протекающей с лихорадкой, интоксикацией, изменениями крови, показано назначение антибиотиков широкого спектра действия (макролиды, цефалоспорины 1–3 поколений) [9]. Несмотря на то, что в результате приема системных антибиотиков отмечено значительное снижение уровня микробиологически подтвержденной колонизации кожи *S. aureus*, это не способствовало клиническому улучшению течения тяжелой формы АД у детей [10]. При латентном или хроническом течении, особенно если диагностирована микстинфекция, один курс специфической терапии, как правило, не освобождает от возбудителя, а несколько последовательных курсов специфической терапии не приводят к санации, сопровождаются рядом побочных эффектов, вплоть до развития лекарственной болезни. Назначая препараты пенициллинового и цефалоспоринового рядов, необходимо учитывать повышенный риск побочных реакций при наличии у больных АД гиперчувствительности к грибковым антигенам. В случаях латентного течения бактериальной инфекции на первом этапе предпочтение следует отдавать общим элиминационным и детоксикационным мероприятиям, средствам базовой топической терапии для восстановления барьерной функции кожи, профилактики вторичной инфекции и обострений дерматоза [3, 13].

Одним из инновационных продуктов ухода за раздраженной и атопической кожей с риском вторичного инфицирования является гамма средств «Cu-Zn+», которая разработана дерматологическими лабораториями «Урьяж» (Франция). Серия «Cu-Zn+» — это первый косметический продукт, содержащий запатентованный TLR2-регулирующий комплекс (очищенный экстракт растений семейства зонтичных), оказывающий раннее противовоспалительное действие, специфичное к микроорганизмам, опосредованное

Toll-подобными рецепторами (TLR). Механизм действия TLR2-регулирующего комплекса базируется на активации врожденного иммунитета, который в коже как иммунном органе существенно преобладает над адаптивным.

TLR распознают патогенассоциированные паттерны микроорганизмов, описано более 13 типов таких рецепторов [21]. На первом этапе реакций, инициируемых врожденным иммунитетом, происходит связывание компонентов клеточной стенки бактерий, дрожжеподобных грибов или *P. acnes* с TLR2 на мембране тканевых макрофагов, что запускает каскад воспалительных реакций с высвобождением провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α , фактор хемотаксиса моноцитов), повышением кератиноцитами экспрессии антимикробных пептидов. Нарушения в опосредуемых TLR-реакциях могут приводить к нарушению регуляции воспаления и повышенной восприимчивости организма к инфекциям.

Эффективность TLR2-регулирующего комплекса как активного компонента противовоспалительного ухода доказана лабораторией «Урьяж» с использованием образцов кожи на основании оценки действия комплекса на экспрессию ИЛ-8, одного из основных цитокинов, выделяемых кератиноцитами при активации TLR2 вследствие контакта с микробными экстрактами *S. aureus*, *M. furfur*, *P. acnes* [18]. Результаты исследования показали, что все микробные экстракты спровоцировали в образцах кожи значительное повышение экспрессии ИЛ-8, тогда как в коже, предварительно обработанной антителами к TLR2, экспрессия ИЛ-8 не усилилась, а в образцах кожи, обработанных TLR2 — регулирующим комплексом, снизилась (по сравнению с контролем). Таким образом, TLR2-регулирующий комплекс (запатентованная разработка дерматологических лабораторий «Урьяж») регулирует активацию TLR, снижает высвобождение медиаторов воспаления и препятствует развитию воспаления, при этом не влияет на приобретенный иммунитет.

Важными компонентами средств серии являются медь и цинк, оптимальные концентрации элементов в форме глюконата уменьшают микробную пролиферацию, контаминацию *S. aureus*, ограничивают воспаление, активизируют в коже Cu-Zn-зависимую супероксиддисмутазу, оказывая антиоксидантное действие. Термальная вода «Урьяж» (в креме и геле содержится 30 %) благодаря входящим в состав олигоэлементам и минералам (кальций, медь, цинк) уменьшает высвобождение гистамина, регулирует нейрогенное воспаление, обладает противозудным действием,

увлажняет кожу, защищает от агрессивного воздействия свободных радикалов.

Серия средств «Cu-Zn+» — это три средства по уходу за раздраженной кожей: очищающий гель, крем и спрей, оказывающие активное противовоспалительное, антибактериальное, увлажняющее действие, не содержат ароматизаторов и парабенов, в креме и геле нет консервантов. Важным фактором является то, что в составе гаммы «Cu-Zn+» содержатся глюконаты меди и цинка, которые обладают хорошей биосовместимостью с кожей. Алоэ вера восстанавливает, глицерин крема увлажняет, силикаты и полидецины защищают кожу, создавая на поверхности смягчающую восстанавливающую масляно-минеральную пленку. Спрей благодаря входящему в состав смекти-ту (природная глина) обладает высокой способностью к абсорбции экссудата, подсушивает очаги мацерации и мокнутия. Водный раствор спрея содержит глицерин, имеет физиологический уровень pH. Очищающий гель за счет мягкой основы (неионные и анионные сурфактанты) и ретилидирующих агентов, физиологического показателя pH хорошо очищает, успокаивает и не пересушивает кожу.

Наш опыт использования серии средств «Cu-Zn+» у 36 больных АД в возрасте от 3 мес до 16 лет подтверждает высокую эффективность и отличную переносимость средств этой линии в уходе за кожей при легкой и средней степени тяжести АД, особенно у детей первых месяцев жизни, когда есть возрастные ограничения применения топических антибиотиков и глюкокортикостероидов. Выбор лекарственной формы средств «Cu-Zn+» зависел от преимущественной стадии, локализации патологического процесса, в ряде случаев их сочетали на протяжении 3–4 нед. При остром воспалении кожи складок, туловища с явлениями экссудации и мокнутия (эритематозной, эритематозно-сквамозной форм) 2 раза в сутки использовали спрей, на сухие раздраженные участки кожи лица, туловища наносили крем, в зоне подгузника комбинировали спрей и крем. При необходимости сочетали применение топических глюкокортикостероидов и крема «Cu-Zn+», что позволяло снизить дозировку и длительность применения кортикостероидов, препятствовало размножению *S. aureus*. Крем «Cu-Zn+» оказывал быстрое противовоспалительное (на четвертый–пятый день), антимикробное и восстанавливающее действие в очагах воспаления. Возможность использования препаратов линии «Cu-Zn+» в качестве наружных средств для профилактики и/или лечения инфекционных осложнений АД бактериальной и/или грибко-

вой этиологии является чрезвычайно важным. Эти препараты выгодно отличаются от других увлажняющих средств.

Выводы

Таким образом, «Cu-Zn+» — высокоэффективные безопасные современные противовоспалительные, антисептические средства ухода за атопической кожей, в том числе детей различных возрастных групп, которые могут быть ис-

пользованы в качестве первого средства выбора в наружном лечении дерматоза. Противовоспалительные и антисептические средства дерматологического ухода, оказывающие иммуноопосредованное действие и обладающие противовоспалительным и антимикробным действием, могут использоваться для уменьшения колонизации атопической кожи микроорганизмами, реабилитации кожи и профилактики вторичного инфицирования.

Список литературы

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 6.— С. 17–22.
2. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Роль *Staphylococcus aureus* в патогенезе атопического дерматита // Рос. аллергол. журн.— 2004.— № 1.— С. 17–21.
3. Иванов О.Л., Львов А.Н., Миченко А.В. Атопический дерматит: современные представления // РМЖ.— 2008.— Т. 12, № 19.— С. 1362–1367.
4. Казначеева Л.Ф., Молокова А.В., Казначеев К.С. Профилактика вторичного инфицирования кожи у детей с атопическим дерматитом. Рациональная терапия и уход // Рос. аллергол. журн.— 2005.— № 3.— С. 82–86.
5. Калюжна Л.Д., Пацеля М.В. Загальні принципи зовнішньої терапії при атопічному дерматиті // Клін. імунол. алергол. інфектол.— 2010.— № 8 (37)— С. 14–18.
6. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Белова А.В., Ищенко О.Е. Актуальные вопросы патогенеза атопического дерматита и роли суперантигена в развитии различных клинико-патогенетических вариантов заболевания у детей // Вопр. совр. педиатрии.— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 6–11.
7. Кочетова Ю.И., Гриненко Е.Е., Мокроносова М.А. Гиперчувствительность немедленного и замедленного типа при внутрикожном тестировании аллергенами *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* у больных атопическим дерматитом // Аллергол. и иммунол.— 2003.— № 4.— С. 37–40.
8. Кутасевич Я.Ф., Огурцова А.Н., Маштакова И.А. Наружное лечение инфекционных воспалительных заболеваний кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 3 (46)— С. 42–48.
9. Ревякина В.А. Алгоритм выбора современных средств ухода за кожей у детей с атопическим дерматитом // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.).— 2010.— № 4.— С. 63–66.
10. Смирнова Г.И. Современные подходы к диагностике и лечению осложненных форм атопического дерматита у детей // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 101–108.
11. Чебуркин А.А. Аллергические и неаллергические варианты атопического дерматита: новые пути повышения эффективности лечения и профилактики у детей // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.).— 2011.— № 1.— С. 23–28.
12. Abeck D., Mempel M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implication // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 139, N 7.— P. 13–16.
13. Abramovits W. A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2005.— Vol. 53 (suppl. 1).— S. 70–77.
14. Bieber T. Atopic dermatitis // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358, N 8.— P. 1483–1494.
15. Breuer K., Kapp A., Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis // Allergy.— 2001.— Vol. 56, N 5.— P. 1034–1041.
16. 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.— Vol. 103, N 5.— P. 119–124.
17. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis gene-environment interactions // J. Allergy Clin. Immunol.— 2006.— Vol. 118, N 1.— P. 3–21.
18. Ionescu M.A., Baroni A., Brambilla L. et al. Double blind clinical trial in a series of 115 patients with seborrheic dermatitis: prevention of relapses using a topical modulator of Toll like receptor 2 // G. Ital. Dermatol. Venereol.— 2011.— Vol. 146, N 3.— P. 185–189.
19. Lambrecht B.N. Dendritic cells and regulation of the allergic immune response // Allergy.— 2005.— Vol. 60, N 3.— P. 271–283.
20. Leung D.Y. Infection in atopic dermatitis // Curr. Opin. Pediatr.— 2003.— Vol. 15, N 6.— P. 399–404.
21. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // N. Engl. J. Med.— 2002.— Vol. 347, N 8.— P. 1199–2000.
22. Rawlings A.V. Trends in stratum corneum and the management of dry conditions // Int. J. Cosmetol. Science.— 2003.— Vol. 127, N 3.— P. 63–95.
23. Rice W.G., Ganz N., Rinkade J.M.J. Defensin-rich dence granules of human neutrophils // Blood.— 1987.— Vol. 70, N 1.— P. 757–770.

Л.А. Болотна

Профілактика бактеріальних ускладнень при atopічному дерматиті з використанням засобів на основі термальної води, міді та цинку

Розглянуто аспекти імунопатогенезу atopічного дерматиту, особливості епідермального бар'єра, роль інфекційного чинника і механізм розвитку бактеріальних ускладнень. Обговорюються підходи до ведення ускладнених форм atopічного дерматиту, можливості сучасних засобів дерматологічного догляду, що містять інноваційні компоненти, за atopічною шкірою з ризиком вторинного інфікування. Наведено власні дані застосування засобів «Cu-Zn+» у хворих на atopічний дерматит.

L.A. Bolotnaya

Prevention of bacterial complications of atopіc dermatitis with the use of remedies based on thermal water, copper and zinc

The aspects of immunopathogenesis of atopіc dermatitis, feature of epidermal barrier, role of infectious factor and mechanism of development of bacterial complications are considered. Approaches to managing the complicated forms of atopіc dermatitis are discussed, as well as possibilities of modern dermatological care, containing innovative components, for atopіc skin with the risk of secondary infection. Our own data on the use of remedies «Cu-Zn+» at patients with atopіc dermatitis is presented. □