

Топічна фіксована комбінація в лікуванні алергодерматозів з бактеріальним та мікотичним ускладненням

Терміни «екзема» та «дерматит» доволі часто вживають як синоніми для позначення алергійних захворювань шкіри. До цієї групи алергодерматозів зараховують захворювання шкіри від atopічного дерматиту в дітей до професійного контактного дерматиту в дорослих. Проблема алергодерматозів останнім часом набуває значущості у зв'язку зі зростанням захворюваності та розробленням нових методів системної і топічної терапії, що ґрунтується на останніх наукових дослідженнях. До того ж ці захворювання мають безсумнівну тенденцію до ускладнень.

Екземи

Екземи є групою сверблячих запальних захворювань шкіри, які мають деякі спільні клінічні ознаки. Для цієї групи дерматозів характерні сухість шкіри, знижена її бар'єрна функція. Терміни «екзема» та «дерматит» досить близькі. Ознаки гострої екземи: почервоніння (еритема) — внаслідок вазодилатації при дії низки запальних цитокінів; набряк — внаслідок виходу сироватки при розширених судинах, іноді з пухурцями та пухирями при тяжкому перебігу; екскоріації — внаслідок свербіжжя; кірки — внаслідок зсихання серозного ексудату, може приєднуватися вторинна інфекція.

Ознаки хронічної екземи: ліхеніфікація — потовщення епідермісу (особливо на згинальних поверхнях), спричинене тертям та розчісуванням шкіри при можливих спадкових факторах; пігментація — гіпер- та гіпопігментація внаслідок постзапальних змін.

Екземи розрізняють: 1) ендогенні (атопічна, себорейна, дискоїдна, інфекційна, варикозна); 2) екзогенна (алергійна контактна, подразлива контактна, фоточутлива/фотообтяжлива).

Дерматит

Дерматит є запаленням поверхневого шару дерми та епідермісу, що призводить до клінічних

виявів на поверхні шкіри у вигляді мокнущого, кірок, екскоріацій та тріщин. Дерматит може бути різної інтенсивності — від гострого процесу з пухирцями, мокнущим, кірками до хронічних форм з потовщенням епідермісу, пласкою поверхнею з підкресленим малюнком. Проміжні форми називають підгострим дерматитом, при якому утворюються везикули та потовщується епідерміс. При ускладненні вторинним інфікуванням призначають сульфаніламідні препарати, антибактеріальні препарати еритроміцин, кліндаміцин, рифампіцин та інші, за винятком пеніциліну.

Атопічний дерматит

Атопічний дерматит (АД) є хронічним дерматозом, у механізмі розвитку якого провідне значення мають імунні порушення. Характерним є поєднання пригнічення клітинного імунітету з активацією клітинно-опосередкованою реактивністю. Останніми роками збільшилася кількість хворих з тяжким інвалідизуючим перебігом захворювання, при якому ураження шкіри носить поширений характер, у вогнищах переважають проліферативні зміни з великою кількістю ділянок із фестончатими обрисами, лусочко-кірками, екскоріаціями. Значний інтерес дерматологічної спільноти сьогодні викликає АД дорослих.

Для АД характерна гіперпродукція імуноглобуліну класу Е (IgE). В перебігу АД значна роль належить бактеріальним, грибковим та медикаментозним алергенам. Одним із факторів ризику розвитку АД є грибкова сенсibilізація організму. Однак цьому питанню до сьогодні присвячено поодинокі роботи, причому із суперечливими даними та без визначення ролі грибів у розвитку клінічної картини АД. Це пов'язано з тим, що грибкові алергени рідше зустрічаються як самостійні етіологічно значущі алергени, які викликають АД, а також з тим, що вони частіше поєднуються з іншими алергенами, формуючи полі-

валентну алергію, або виступають у ролі пускових механізмів (факторів, які мають переважно провокуючу дію за рахунок посилення окремих ланок механізму алергії) [4, 7].

Алергійний контактний дерматит

Точні дані щодо захворюваності на алергійний контактний дерматит невідомі, припускають, що це 5–10 % усіх дерматитів. Алергійний контактний дерматит переважно виявляється як гострий дерматит з еритемою, везикуляцією, мокнуттям. Дерматит обмежений ділянкою контакту із зовнішніми речовинами, такими як метал на одягу, рослини. Рідше це повторні контакти зі слабкими хімічними алергенами, що призводить до підгострого та хронічного дерматиту. Алерген зазвичай відомий, дуже часто це металеві прикраси, деодоранти. Алергійний контактний дерматит є формою клітинно-опосередкованого імунітету. Він проходить дві фази: сенсibiлізації та клінічних виявів. Фаза сенсibiлізації триває 5–7 днів у разі дії сильного алергену та кілька тижнів і місяців — унаслідок впливу слабого алергену. Антигени, що викликають алергійний контактний дерматит, є неповними антигенами і називаються гаптенами. Диференційна діагностика: інші форми дерматитів схожі на алергійний контактний дерматит, однак він вирізняється тим, що локалізується на одній ділянці шкіри.

Себорейний дерматит

Себорейний дерматит — поширене хронічне захворювання, що супроводжується порушенням продукції шкірного сала, переважно на волосистій частині голови, обличчі, грудині, в ділянці промежини. Етіологія себорейного дерматиту невідома, але майже достеменно можна стверджувати роль генетичного фактора. При себорейному дерматиті продукція шкірного сала не збільшується, але в ньому визначається менший вміст вільних жирних кислот та ефірів з відносним збільшенням кількості тригліцеридів і холестеролу. Є спроби пов'язати себорейний дерматит з *Pityrosporum ovale*. Неостаточно з'ясовано аутоімунні механізми себорейного дерматиту.

При себорейному дерматиті патологічний стан шкіри зумовлений порушенням функції сальних залоз, зміною їх секрету. Розвиткові себореї сприяють порушення функції статевих, наднирникових залоз, щитоподібної залози, імунної, травної систем. Шкірне сало багате жирами, протеїнами, нуклеотидами та являє собою живильне середовище для мікроорганізмів, які виділяють у процесі життєдіяльності ліпазу, що перетворює тригліцериди шкірного

сала на вільні жирні кислоти. Своєю чергою вільні жирні кислоти мають подразливу, запальну дію, сприяють утворенню комедонів. Встановлено, що кількість *Propionbacterium ovale*, різних бактерій (у немовлят *Candida albicans*) збільшена у вогнищах, однак точно невідомо, первинну чи вторинну роль у патологічному процесі вони відіграють. Показано, що кількість *P. ovale* корелює з тяжкістю захворювання, проте в деяких здорових осіб кількість мікроорганізмів така ж. Клінічно для себорейного дерматиту характерні еритема та жирні луски, переважно в назолабіальній складці та на волосистій частині голови.

Нумулярний дерматит

Нумулярний дерматит характеризується симетричними ділянками діаметром 1–10 см, насамперед на кінцівках. Розрізняють дві форми: вологу з мокнуттям і кірками та суху з еритемою і лущенням. Захворювання триває довго у випадках непризначення лікування. Більшість хворих скаржаться на інтенсивний свербіж, розчухують шкіру. В разі підозри імпетигу правильний діагноз допомагає встановити успішність лікування антибіотиками. Діагноз мікозу підтверджує або виключає мікологічне обстеження. Водночас нумулярні ураження можливі при атопічному та контактному дерматиті.

У перебігу дерматозів вагому роль відіграють бактеріальні, грибкові та медикаментозні алергени. На сьогодні гриби часто є провідним етіологічним фактором при ряді дерматозів та ускладнюють перебіг захворювань негрибкового походження. Розвиваючись на тлі хронічного захворювання шкіри, збудники деяких мікозів є безсумнівним алергізуючим фактором, що часто сприяє хронічному перебігу, резистентності до терапії. У разі ослаблення місцевої резистентності спори дріжджоподібних грибів контамінують шкіру. У переважній кількості хворих на хронічні дерматози з грибковою інфекцією спостерігався тривалий перебіг захворювання.

Відомо, що дерматофіти (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*) та дріжджоподібні гриби роду *Candida* мають алергізувальні властивості. Причиною загострення алергодерматозів є сенсibiлізація до пліснявих та дріжджоподібних грибів. Продукти життєдіяльності грибів сприяють зміні проникності судинної стінки, стійкому розширенню судин, що підтримує хронічний запальний процес. Таким чином, можна припустити роль грибкової інфекції у підтримці та ускладненні перебігу алергодерматозів, передусім АД.

Інфекції, які уражують шкіру, особливо *Staphylococcus aureus*, є однією з найчастіших проб-

лем у хворих на алергодерматози. Колонізація *S. aureus* виявляється у 80–90 % випадків АД. Показано, що *S. aureus* ізольований зі шкіри у 80–100 % хворих на АД і лише у 5–10 % здорових осіб. При АД 30–60 % *S. aureus* здатний продукувати екзотоксини із суперантигенними властивостями. У випадках персистуючого перебігу АД цей мікроорганізм виявляють практично в усіх хворих.

Розвиток ускладнених форм алергодерматозів зумовлений порушенням захисної функції шкіри щодо мікроорганізмів унаслідок стану процесів кератинізації, зміною рівня рН шкіри, структури водно-ліпідного шару, який у нормі перешкоджає вторгненню умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів і грибів; зміною кількісного та якісного складу мікробної мікрофлори внаслідок порушення механічного усунення мікробів з лусочками шкіри; зниженням антибактеріальної активності потових та сальних залоз; порушенням метаболічних процесів у клітині; зниженням імунологічної реактивності організму. У випадках приєднання опортуністичної інфекції перебіг алергодерматозу набуває нетипових клінічних симптомів у вигляді тривалої екзематизації, чіткого відмежування вогнищ ураження від здорової шкіри, ліхеноїдної форми, поширеної форми, рецидивуючого перебігу, резистентності до базисної терапії. Подібні симптоми часто призводять до діагностичних помилок та призначення неадекватної терапії. Характерним є майже постійне ускладнення запального процесу шкіри приєднанням бактеріальної та мікотичної інфекції, актуальним стає питання адекватної зовнішньої терапії дерматозу.

Антигенні структури стафілококів та інших мікроорганізмів можуть виступати окремими тригерними факторами алергодерматозів. Уже при еритематозно-сквамозній з ліхеніфікацією формі АД, яка характерна для дітей від 2 років до пубертатного віку, часто приєднується вторинна інфекція, що характеризується підвищенням температури тіла, появою фліктеноподібних елементів, пустул, лімфаденітом та зниженням потовиділенням. Встановлено, що завдяки антагоністичним відносинам між різними видами бактерій в нормі мікрофлора шкіри сприяє подоланню патогенних мікроорганізмів на її поверхні. Так, стафілококи виробляють речовину, яка викликає бактерицидну дію на палички бета-гемолітичного стафілокока. Відомо, що на поверхні здорової шкіри мікробіоценоз складається зі стафілококів, стрептококів, сарцин, дифтероїдів, грамположитивних паличок, пліснявих грибів [8]. Майже 17 % дерматозів ускладнюються бактеріальними, грибковими і бактері-

ально-грибковими інфекціями. Переважно в цих випадках характерним є дисбіоз на поверхні шкіри у вигляді зниження частки облігатних епідермальних стафілококів та значного зростання кількості умовно-патогенної і патогенної флори. Слід зазначити, що такі зміни відбуваються при порушеннях функцій шкіри у хворих на алергодерматози: порушення кератинізації та, як наслідок, сухість і легке проникнення мікроорганізмів у роговий шар шкіри; підвищення потовиділення з подальшою зміною рівня рН шкіри; порушення секреції сальних залоз, що супроводжується неякісною функцією водно-ліпідної мантії шкіри. Зміна мікробіоценозу сприяє підвищенню антигенної активності умовно-патогенних мікроорганізмів, що призводить до сенсibilізації та посилення імунної відповіді.

Недостатній ефект топічних глюкокортикостероїдів (ТГКС) може бути пов'язаний з колонізацією стафілококами поверхні шкіри, водночас ерадикація мікроорганізмів посилює ефект ТГКС. Серед фіксованих комбінацій, які складаються з ТГКС, антибіотика та антимікотичного препарату, найбільш ефективними кортикостероїдами вважають фторовані та хлоровані похідні кортизолу. Включення в молекулу кортикостероїдів галогенів посилює протизапальну активність препарату. Серед фторованих препаратів найбільшою активністю володіють бетаметазону дипропіонат, який містить один атом фтору, та флютиказону пропіонат з трьома атомами фтору. Серед хлорованих похідних найбільш ефективними вважають мометазону фуоат, що включає три атоми хлору, та беклометазону дипропіонат, який містить один атом хлору. Тривала терапія саме фторованими кортикостероїдами може призвести до атрофії шкіри, а в разі короткочасних курсів такого ризику не існує. Доведено більшу безпечність хлорованих кортикостероїдів у випадках тривалої терапії [3].

Проектом клінічних настанов з діагностики, профілактики та лікування атопічного дерматиту, складеного групою провідних українських експертів у 2012 році, для лікування ускладнених бактеріальною і/або грибковою інфекцією форм АД рекомендується застосування топічних антимікробних засобів, зокрема антисептиків, антибіотиків, антимікотичних засобів (окремо або в складі фіксованих комбінацій), фіксованих (офіційних) комбінацій антимікробних засобів з ТГКС. Доцільність застосування цих препаратів підтверджується даними різних рівнів доказовості щодо їх ефективності при АД — від метааналізу до досвіду експертів [5, 6]. Необхідність лікування грибкових уражень

шкіри та її придатків при алергодерматозах зумовлена тим, що суттєво порушується функція уражених органів, виникає загроза дисемінації патологічного процесу та полівалентної сенсибілізації. Це призводить до зростання алергійних та екзематозних ускладнень, формування непереносимості ліків, особливо антибіотиків. Лікування дерматомикозів полягає у комбінованому впливі на вогнище ураження різних засобів антимікотичної, кортикостероїдної, антибактеріальної та кератолітичної дії, що досягається або окремим застосуванням препаратів різної фармакологічної активності, або лікуванням комбінованими препаратами [1, 2].

Один з можливих варіантів зовнішнього лікування — поєднання топічних ГКС з антимікотичними та/або антибактеріальними препаратами. Прикладом слугує крем «Кандидерм», до складу якого входять клотримазол 1 %, беклометазону дипропіонат 0,025 % та гентаміцин 0,1 %. «Кандидерм» діє на всі ланки патогенезу алергодерматозу. Клотримазол — антимікотичний засіб, що належить до групи похідних імідазолу. До

цього препарату чутливі дерматофіти, дріжджові гриби (роду *Candida*, *Torulopsis glabrata*, *Rhodotorula*), а також *Malassezia furfur*, *Corinebacterium minussimum*. Крім того, клотримазол має антимікробну дію щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій. Гентаміцину сульфат — антибіотик групи аміноглікозидів, володіє широким спектром активності щодо більшості збудників, які або спричинюють захворювання шкіри, або їх ускладнюють. Беклометазону дипропіонат — синтетичний аналог гормонів кори надниркових залоз, чинить протизапальну, протиалергійну, антиексудативну та протисвербіжну дію.

Зважаючи на проблему зовнішньої терапії алергодерматозів, крім обов'язкового використання зволожувальних засобів, доцільним є включення фіксованих комбінацій з ТГКС, антибіотики та антимікотичного препарату до алгоритму лікування ускладнених, тяжких, резистентних до терапії форм захворювань. До таких ефективних засобів зовнішнього лікування алергодерматозів належить крем «Кандидерм».

Список літератури

1. Кузнецова Ю.К., Сирмайс Н.С. Лечение микст-инфекций кожи // Вестн. дерматол. и венерол.— 2013.— № 5.— С. 132—137.
2. Проект клінічних настанов з діагностики, профілактики та лікування atopічного дерматиту.— К., 2012.— 68 с.
3. Свищевская Е.В., Матушевская Е.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторированных и хлорированных топических глюкокортикостероидов // Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол.— 2010.— № 3.— С. 75—78.
4. Birnie A.J., Bath-Hextall F., Ravenscroft J.C. et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema // Cochrane database Syst. Rev.— 2008.— Vol. 16, N 3.— CD003871.
5. Krakowski A.C., Dohil M.A. Topical therapy in pediatric atopic dermatitis // Semin Cutan med Surg.— 2008.— Vol. 27.— P. 161—167.
6. Long C.C., Mills C.M., Finlay A.Y. A practical guide to topical therapy in children // Br. J. Dermatol.— 1998.— Vol. 138.— P. 293—296.
7. 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.— Vol. 5.— P. 217—223.
8. Werfel T. Classification, trigger factors and course of chronic hand eczema // MMW Forschr. Med.— 2009.— Vol. 151, N 19.— P. 31—34. □

Підготувала Л.Д. Калюжна,
д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології
НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України