



Инфицирование стафилококком пораженной кожи детей с атопическим дерматитом

А.В. Кудрявцева, О.А. Морозова, Ю.А. Саввина
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

The staphylococcal infection of skin lesions in children with atopic dermatitis

A.V. Kudryavtseva, O.A. Morozova, Yu.A. Savvina

The article presents the findings on the staphylococcus infection of the skin lesions in children with Atopic Dermatitis at various disease stages. The study has shown that in the illness acute phases the skin is exposed to massive staphylococcus colonization. Due to the outer glucocorticosteroids treatment the skin infection with staphylococcus aureus decreases significantly, resulting in the patient's state improvement. The use of a cosmetic cream in AD remission stage allows not only to keep the skin in a good condition but to prevent its secondary colonization with staphylococcus aureus as well as the disease recurrence.

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости атопическим дерматитом (АтД) во всем мире. Ранний дебют заболевания, его хроническое течение, формирование непрерывно рецидивирующих форм заставляют специалистов искать причины, способствующие более тяжелому течению болезни.

АтД – одно из наиболее распространенных заболеваний у детей, сопровождающееся сильным кожным зудом, нарушением сна, снижением социальной адаптации. Это мультифакториальное заболевание, дебют которого, характер течения и степень тяжести зависят от взаимодействия предрасполагающих причин и пусковых факторов окружающей среды. Патогенетической основой заболевания является изменение функциональной активности иммунной системы, нарушение кожного барьера и повышенная чувствительность к некоторым аллергенам, в том числе и инфекционной природы. Проникновение аллергенов в кожу приводит к запуску процесса сенсибилизации, развитию аллергического воспаления с участием таких иммунокомпетентных клеток, как

дендритные клетки, Т-лимфоциты, кератиноциты, тучные клетки и эозинофилы [1, 2].

В настоящее время найдены причины нарушения барьерной функции кожи, играющей важную роль в патогенезе АтД. Наряду с повышенной сухостью кожных покровов, возникающей вследствие трансэпидермальной потери воды и нарушения потоотделения, у больных с АтД выявляется высокая чувствительность рецепторов кожи к метахолину, отсутствует натуральная защитная гидролипидная пленка, препятствующая прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем. Важную роль сегодня специалисты отводят ключевому белку – филаггину, участвующему в дифференцировке клеток эпидермиса с формированием барьера кожи [3]. Соединяя кератин и стимулируя апоптоз кератиноцитов в корнеальной зоне, филаггин препятствует трансэпидермальной потере жидкости [4, 5]. Обнаружение мутации гена, кодирующего филаггин (FLG), позволило, по существу, расшифровать один из генетических маркеров предрасположенности к развитию АтД [6].

Среди внешних факторов, способных поддерживать обострение АтД, наряду с пищевой аллергией, ирритантами, аэроаллергенами и стрессом не последнюю роль играют инфекционные агенты – бактерии, вирусы и грибы [7]. Они не только усугубляют воспалительный процесс, но и способствуют сенсибилизации организма. По данным разных авторов, более чем у 25–35% больных течение АтД осложняет стафило- и стрептостафилодермия, нередко выявляют вирусные поражения кожи (до 25%), кандидоз слизистых оболочек и складок кожи (7–15%) [8–10].

Исследованию инфицирования стафилококком кожных покровов больных с АтД посвящено большое число научных работ как в нашей стране, так и за рубежом. Показано, что более чем в 80% случаев пораженную кожу больного колонизирует золотистый стафилококк (ЗС), у штаммов которого



го обнаруживаются энтеротоксинпродуцирующие свойства, более выраженные у больных с тяжелым течением АтД [11].

Лечение АтД направлено на разрешение аллергического воспаления кожи. Современная стратегия наружного лечения строится на использовании стероидных и нестероидных топических противовоспалительных препаратов в период обострения АтД и косметических средств в период ремиссии болезни. Проведение наружной противовоспалительной и противорецидивной терапии позволяет поддерживать кожные покровы в хорошем состоянии, смягчая, увлажняя кожу и влияя на различные биохимические, физико-химические и морфологические процессы, происходящие в ней. Использование косметических средств при АтД патогенетически целесообразно. Устранение сухости кожи, снижение трансэпидермальной потери воды ведет к восстановлению барьерной функции кожи и способности ее противостоять инфицированию золотистым стафилококком, что снижает риск возникновения очередного обострения. Исходя из этого, можно предполагать, что предотвращение повторной колонизации кожи золотистым стафилококком наряду с сохранением кожи в хорошем состоянии может являться маркером эффективности проводимой терапии в остром периоде заболевания и в период ремиссии АтД.

Целью работы было изучить особенности колонизации штаммами стафилококка пораженной кожи детей с различными проявлениями атопического дерматита в период обострения заболевания до и после проведения наружного лечения глюкокортикостероидными (ГКС) препаратами, а также на фоне применения косметического крема «Лостерин».

Материалы и методы. Было обследовано 28 больных с АтД. Диагностировали АтД по критериям, предложенным J. Hanifin и G. Rajka (1980) [12]. Для оценки степени тяжести АтД использовали следующие критерии: длительность обострения и ремиссии, распространенность поражения [13]. У всех пациентов учитывали распространенность, локализацию патологического процесса, наличие экссудации и зуда, реакцию регионарных лимфатических узлов. Выраженность кожных проявлений оценивали по полуколичественной шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis).

Средний возраст больных составил $4,4 \pm 0,7$ лет (от 3 месяцев до 15 лет). Средняя продолжительность АтД приблизительно совпадала со средним возрастом больных в связи с ранним дебютом болезни и составила $4,2 \pm 0,5$ лет. Распределение больных в зависимости от тяжести течения заболевания было следующим: 10 (35,7%) больных с легким течением, 11 (39,3%) со среднетяжелым и 7 (26,9%) – с тяжелым течением заболевания. Из них 18 детей обследованы в период обострения и ремиссии АтД, 28 – в период ремиссии заболевания. При изучении характера распределения больных в зависимости от формы заболевания отмечено, что у 7 больных (25%) диагностирована эритематосквамозная форма с лихенизацией, у 16 больных (57,1%) – эритематосквамозная форма, у 4 (14,3%) – лихеноидная и у одного (3,6%) – экссудативная [13]. Средний показатель индекса SCORAD в период обострения АтД был равен $65,4 \pm 6,5$, в период ремиссии – $25,4 \pm 2,5$.

Наружное лечение в период обострения проводилось ГКС-препаратами среднего класса биологической активности [14]. Спустя 2 недели назначался крем «Лостерин» 3 раза в день в течение двух недель. Мазок с пораженной кожи для выявления стафилококка брали до начала терапии ГКС, через 2 недели после проведенного курса лечения и через 2 недели на фоне применения крема «Лостерин».

Для выделения стафилококков проводили посев исследуемого материала на 5% кровяной агар с сердечно-мозговым экстрактом и плотную элективную питательную среду – маннитол-солевой агар. Посевы инкубировали 18–24 часа при 35 °С. Через 18–24 часа изучали культуральные и морфологические (микроскопия мазков, окрашенных по Граму) свойства выросших колоний. В дальнейшем проводилось выделение чистой культуры и постановка теста для определения плазмокоагулазы. Видовая идентификация стафилококков осуществлялась методом прямого белкового профилирования с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии, серии FLEX, Bruker Daltonic GmbH, Германия. Чувствительность к антибактериальным препаратам определялась на автоматическом микробиологическом анализаторе Walkway 96 plus, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия. Степень обсемененности кожи *S. aureus* оценивали полуколичественным методом (коли-



Таблица 1. Выделение золотистого стафилококка с пораженных кожных покровов у детей с АтД на фоне наружного лечения

Вид стафилококка, инфицирующего кожные покровы	Период обострения n= 18	Подострый период n=28	Период ремиссии n=28
Золотистый стафилококк	n=14 (77,8%)	n=8 (28,6%)	n=3 (10,7%)
Коагулазоотрицательный стафилококк	n= 6 (33,3%)	n=6 (21,4%)	n=9 (32,1%)
ЗС + КОС	n= 3 (16,7%)	n=4 (14,3%)	n=1 (3,6%)
Нет роста	n=2(11,1%)	n=17 (60,7%)	n=19 (67,9%)

чество колониеобразующих единиц на чашку Петри – КОЕ/чашка).

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики пакета Microsoft office EXCEL 2007 и программ Statistica 6,0 WINSTAT 4,3 и SPSS v 15.0. Для сопоставления эмпирического распределения признака с теоретическим (гипотетическим) распределением в работе использовался критерий согласия χ^2 -Пирсона. Проверялась гипотеза H_0 о равенстве эмпирического и гипотетического распределения исследуемой величины.

Результаты исследования. Проведенное исследование показало, что обострение АтД сопровождалось колонизацией пораженных кожных покровов золотистым стафилококком в 77,8% случаев (в 14 из 18 случаев) (таблица 1), коагулазоотрицательными штаммами стафилококков (КОС) – в 33,3% случаев. При изучении резистентности выделенного ЗС и эпидермального стафилококка к антибиотикам (таблица 2) отмечено, что чаще всего бактерии были устойчивы к пенициллиновой группе и проявляли 100%-ную

Таблица 2. Чувствительность выделенных штаммов золотистого стафилококка (n=19) и коагулазоотрицательного стафилококка (эпидермального стафилококка) (n=10) к антибиотикам

Антибиотик	Золотистый стафилококк		Коагулазоотрицательный стафилококк (Эпидермальный стафилококк)	
	Число выделенных штаммов	Чувствительность (%)	Число выделенных штаммов	Чувствительность (%)
Бензилпенициллин	0	0	0	0
Азитромицин	18	94,7	8	80
Амоксициллин/ клавуланат	17	89,5	8	80
Ампициллин	0	0	0	0
Оксациллин	17	89,5	8	80
Тетрациклин	11	57,9	9	90
Цефазолин	15	78,9	8	80
Эритромицин	17	89,5	7	70
Гентамицин	19	100	9	90
Хлорамфеникол	8	42,1	2	20
Ванкомицин	19	100	10	100
Клиндамицин	15	78,9	8	80
Целастатин	17	89,5	9	90



чувствительность к ванкомицину и гентамицину. Эпидермальный стафилококк был чаще, чем ЗС, устойчив к хлорамфениколу, среди штаммов ЗС в большем проценте случаев, в сравнении с эпидермальным стафилококком, была отмечена резистентность к тетрациклину ($\chi^2=1,6$, что меньше $\chi^2(0,05; 1)=3,84$).

Было отмечено, что после лечения наружными ГКС-препаратами после достижения клинической ремиссии заболевания частота выявленной колонизации кожи золотистым стафилококком снижалась до 28,6%. На фоне применения крема «Лостерин» в период ремиссии АтД наряду с сохранением нормального состояния кожи отмечалось еще большее снижение частоты инфицирования кожи золотистым стафилококком – 10,7% ($\chi^2=4,2$, что меньше $\chi^2(0,05; 2)=5,99$). Динамика индекса СКОРАД имела тенденцию к снижению с $64,4 \pm 6,5$ в период обострения АтД до $46,2 \pm 5,4$ в период неполной ремиссии после проведенного лечения наружными ГКС-препаратами; индекс имел минимальные значения $26,4 \pm 2,5$ ($p < 0,05$) в период ремиссии болезни – через 2 недели использования крема «Лостерин».

Частота выделения с пораженной кожи КОС не изменялась, незначительно снижаясь в подострый период АтД (см. таблицу 1). При изучении чувствительности КОС к антибиотикам было отмечено, что среди КОС обнаружено 2 MRSE штамма (из 10 изученных) у больных со среднетяжелым течением заболевания, в то время как частота выявления MRSA штаммов золотистого стафилококка составляла 2 случая из 19.

У большинства пациентов на фоне противорецидивного лечения не отмечено ухудшения состояния. Только у трех больных с тяжелым течением АтД в период $12 \pm 6,4$ дня после достижения ремиссии возникло обострение заболевания, сопровождающееся не только ухудшением состояния кожных покровов и усилением зуда, но и повторной колонизацией кожи золотистым стафилококком.

Проведенное исследование показало, что противовоспалительное наружное лечение ГКС-препаратами сопровождается нормализацией состояния кожи и снижением частоты колонизации золотистым стафилококком. Использование в период ремиссии косметических средств, обладающих хорошим профилактическим эффектом,

предупреждает развитие очередного обострения. Ежедневное использование косметического крема в период ремиссии АтД позволяет контролировать течение заболевания и повышать качество жизни детей и их родителей. С помощью крема «Лостерин» возможно не только снизить вероятность рецидивов, но и предотвратить инфицирование кожи золотистым стафилококком. У больных с тяжелым течением АтД косметические средства должны использоваться с интермиттирующими курсами наружных ГКС-препаратов.

Правильное использование средств наружной терапии и лечебной косметики при уходе за кожей ребенка, больного АтД, позволяет купировать аллергическое воспаление кожи, восстановить кожный барьер, защитить кожу от неблагоприятных факторов внешней среды и предупредить обострение заболевания, что в конечном итоге ведет к оптимизации лечения этого хронического заболевания.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Genne H. A., Пахомова О. А., Глюшкина Н. С. К вопросу о становлении atopического фенотипа / Сборник «Пульмонология детского возраста». Вып. 2. – Москва–Иваново, 2002. – С. 96–98.*
2. *Batchelor J.M., Grindlay D.J., Williams H.C. What's new in atopical eczema? An analysis of systematic reviews published in 2008 and 2009 // Clin. Exp. Dermatol. – 2010. – Vol. 35 (8). – P. 823–827.*
3. *Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A. et al. Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 10. – P. 2011–2022.*
4. *Cork M.J., Robinson D.A. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopical dermatitis: Gene-environment interactions // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 118. – P. 3–21.*
5. *Greene R.M., Winkermann R.K., Opfer-Gehrking T.L. Sweeting patterns in atopical dermatitis patients // Arch. Dermatol. Res. – 1989. – Vol. 281. – P. 373–376.*
6. *Meyer M.W., Thyssen J.P. Filaggrin gene mutations are frequent and increase the risk of skin disease // Ugeskr Laeger. – 2011. – Vol. 173 (43). – P. 2705–2708.*

7. Galli E., Cicconi R., Rossi P. et al. Atopic dermatitis: molecular mechanisms, clinical aspects and new therapeutic approaches // *Curr. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 3. – P. 127–138.
8. Кудрявцева А.В., Катосова Л.К., Балаболкин И.И., Асеева В.Г. Роль золотистого стафилококка при atopическом дерматите у детей // *Педиатрия.* – 2003. – № 6. – С. 32–36.
9. Смирнова Г.И. Герпетическая экзема Капоши при тяжелом течении atopического дерматита у детей // *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей.* – М. – 2003. – С. 181–182.
10. Gatley M., Leung D.Y., Trumble A. et al. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 181. – P. 747–753.
11. Кудрявцева А.В., Флуер Ф.С., Балаболкин И.И., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Прохоров В.Я. Зависимость тяжести течения atopического дерматита у детей от токсинпродуцирующих свойств штаммов золотистого стафилококка // *Российский педиатрический журнал.* – 2009. – № 3. – С. 31–37.
12. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopical dermatitis // *Acta Derm. Venerol.* – 1980. – Vol. 92. – P. 44–47.
13. Балаболкин И.И., Гребенюк Н.В. *Атопический дерматит у детей.* – М.: Медицина, 1999. – 240 с.
14. Miller J.A., Munro D.D. TCS: clinical pharmacology and therapeutic use // *Drugs.* – 1980. – Vol. 19. – P. 119–134. ■

Travers JB, Kozman A, Yao Y, Ming W et al.

Treatment outcomes of secondarily impetiginized pediatric atopical dermatitis lesions and the role of oral antibiotics

[Результаты лечения вторичных импетигозных поражений при atopическом дерматите у детей и роль пероральных антибиотиков]

Pediatr Dermatol. 2012 May-Jun;29(3):289-96

Пациенты с atopическим дерматитом (АД) предрасположены к инфицированию *Staphylococcus aureus*, который осложняет течение кожного процесса. Авторы предполагают, что отсутствие антимикробных пептидов из-за искаженной чувствительности кожи, подверженной аллергическим воспалениям, могло послужить причиной, способствующей повышенной чувствительности к бактериям. Целью исследования было определить значение *S. aureus* и биологических продуктов, обнаруженных в очагах поражения АД, и является ли терапия топическими кортикостероидами и пероральным приемом цефалексина единственным противомикробным лечением, приводящим к улучшению состояния.

В исследование было включено 59 детей с atopическим дерматитом с клиническими проявлениями инфекции *S. aureus*. Степень поражения оценивались с помощью EASI (Eczema Area and Severity Index) – индекса, позволяющего определить распространенность и тяжесть сыпи при экземе, смывов с пораженных участков кожи с последующим получением бактериальной культуры и определением чувствительности к антибио-

тикам, титрования бактериальных продуктов и цитокинов

Повторное обследование проводилось через 2 недели после лечения. Было отмечено улучшение клинического состояния и воспалительных проявлений очагов поражения кожи, даже у 15% детей, имеющих очаги инфицирования метициллин-резистентным штаммом *S. aureus* (MRSA).

В подгруппе лиц, у которых в очагах поражения отсутствовали *S. aureus* через 2 недели после лечения, уровень β -дефензина был выше при первом и втором обследовании, чем в нормальной коже.

Лечение неосложненного импетигозного АД у детей топическими кортикостероидами и цефалексином приводит к значительному клиническому улучшению даже у лиц, инфицированных MRSA. Авторы полагают, что подавление патологического воспаления с использованием данной схемы приводит к высоким уровням дефензинов, способствующих положительной динамике АД, и системные антибиотики не являются обязательными при вторичном импетигозном atopическом дерматите.

O.P.