

Возможности оптимизации диагностики и лечения резистентных форм атопического дерматита и экземы

Милькото Н. А., Панкратов О. В., Шиманская И. Г., Шикалов Р. Ю.

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Атопический дерматит и экзема широко распространены во всем мире. Наблюдается рост заболеваемости, что предположительно связано с загрязнением окружающей среды. Высокий уровень заболеваемости, рецидивирующее течение придают эпидемиологии заболеваний особую актуальность.

В статье представлен опыт использования алгоритма дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы. Разработанный алгоритм основан на выделении критериев для выявления резистентных форм течения заболевания, которые ассоциированы с частыми рецидивами, что позволяет на раннем этапе выделить формы заболевания, которые ассоциированы с тяжелым течением патологического процесса и ожидаемыми трудностями лечения. Это дает возможность с использованием объективных



критериев на основе балльной оценки оптимизировать лечение, проводить мониторинг течения заболевания. Экономическая эффективность разработанного алгоритма основана на сокращении кратности госпитализаций и средней длительности лечения.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, алгоритм, резистентные формы.

Введение. Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное иммунозависимое заболевание кожи, течение которого может усугубляться генетически наследуемым дефектом кожного барьера (потеря функции гена филаггрина) и высокой восприимчивостью кожи к инфекциям [1]. АД и экзема — одни из наиболее распространенных кожных заболеваний, встречающиеся во всех странах и в разных возрастных группах. Рост заболеваемости АД наблюдается во всем мире, что предположительно связано с загрязнением окружающей среды, алергизирующим действием пищевых примесей и другими причинами [2].

Нарушение барьерной функции кожи при АД и экземе повышает ее проницаемость для аллергенов, что приводит к развитию иммуноглобулин Е-опосредованной сенсибилизации. Недавние исследования показывают, что увеличение проницаемости кожного барьера и нарушение его антимикробной функции имеют взаимозависимые общие структурные и биохимические механизмы [3].

Колонизация кожи бактериальными и грибковыми патогенами у пациентов с АД и экземой приводит к усугублению тяжести кожного процесса. Присоединение вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции создает трудности в ведении этих пациентов в связи с резистентностью к традиционной терапии. Например, *Malassezia spp.* постоянно обитают на коже человека, однако у пациентов с АД и экземой начинают играть роль сильнейшего антигенного стимула, инициируя IgE-зависимый иммунный ответ [4].

Известно, что дерматофитная инфекция встречается примерно у 5 % пациентов с АД и усиливает степень его тяжести, при этом развивается торпидность течения данного дерматоза. К особенностям течения АД в сочетании с микотической инфекцией можно отнести: упорное непрерывно рецидивирующее течение (92,4 %), распространенный характер процесса (67,5 %), резистентность к традиционной противоаллергической терапии (100 %), с преобладанием тяжелого (65,5 %) и среднетяжелого (31,2 %) течения заболевания [5].

Нарушение барьерной функции кожи у пациентов с АД само по себе предрасполагает к присоединению вторичной инфекции, и, наоборот, патогенное микробное обсеменение/инфекция кожных покровов еще более усиливает нарушение функций кожного барьера. Это повышает вероятность абсорбции антигенов, создавая порочный круг, который приводит к избыточной активации иммунной системы и поддержанию хронического воспаления [2].

Среди пациентов УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска за период 2012–2019 гг. доля пациентов с АД составила 3,5 %, микробной экземы — 3,9 %, эндогенной экземы — 1,5 % от всех впервые выставленных диагнозов. Отмечено увеличение числа впервые выявленных случаев и обращений по поводу ранее диагностированных заболеваний, особенно выраженное в последние два года наблюдений. Выявлена устойчивая тенденция к росту заболеваемости и распространенности АД, микробной и эндогенной экземы среди населения г. Минска. Доля данной патологии составляет более 9 % от всех обращений по поводу заболеваний кожи и 8–10,9 % среди пациентов с заболеваниями кожи, проходящих лечение в стационаре [6].

Клиническая картина АД включает крайне неприятный симптомокомплекс, связанный с сухостью кожи. Ксероз корректируют с помощью нелекарственных средств — эмолентов. Эта часть лечения ранее считалась вспомогательной, хотя сухость кожи, в отличие от выраженного воспаления, у атопиков наблюдается всегда, в том числе в состоянии ремиссии. Даже при легком варианте заболевания уровень гидратации рогового слоя у пациентов с АД ниже нормы, а уровень индекса трансэпидермальной потери воды выше, что говорит о нарушении в строении рогового слоя и ухудшении его барьерных свойств.

Традиционный подход к терапии АД на первое место ставит нарушения иммунитета, а ослабление барьера — это следствие хронического локального воспаления, из-за которого на данном участке кожи нарушается микроциркуляция и обмен веществ.

В последние десятилетия подходы к лечению АД изменились. Сегодня медицина еще не достигла такого уровня, чтобы исправлять генетические дефекты организма, но в случае, например АД и истинной экземы, мы можем взять под контроль процесс развития заболевания, укрепив барьерные свойства кожи.

Восстановление баланса рН на поверхности кожи и его градиента в пределах рогового слоя при лечении воспалительных дерматозов может прервать порочный круг: не только улучшить барьер про-

нищаемости, но и снизить колонизацию патогенами, а также снять воспаление. Эта идея сегодня активно обсуждается и исследуется, и уже получены результаты, поддерживающие ее жизнеспособность. В связи с этим большой интерес представляют следующие данные. Группа исследователей под руководством П. Элиаса (2010 г.) в эксперименте на коже безволосых мышей показала, что быстрое и сильное селективное закисление нижних слоев рогового слоя улучшает созревание липидного барьера и тормозит деградацию корнеодесмосом. Исследования последних лет дают основание для использования ацидотерапии в качестве метода лечения воспалительных дерматозов, характеризующихся нарушениями барьерных функций целостности рогового слоя и поверхностного pH.

Цель работы — разработка алгоритма дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами АД и экземы, позволяющего выделить формы заболевания, ассоциированные с частыми рецидивами и тяжелым течением для дальнейшей оптимизации диагностики и выбора лечебной тактики.

Материалы и методы. На базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска проведены клинические испытания разработанного алгоритма дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами АД и экземы, которые были ассоциированы с частыми рецидивами и тяжелым течением патологического процесса. Исследование проводилось в рамках ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» (подпрограмма «Внутренние болезни», 17 «Разработать алгоритм лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы», № госрегистрации 20180533, срок выполнения задания программы: 2018–2020 гг.). Выбор тактики лечения зависел от степени тяжести, формы, выявленных этиологических и патогенетических факторов заболевания.

Этап I — диагностический, включающий установление диагноза АД или экземы с определением формы и стадии заболевания. Диагноз АД устанавливался на основании выявления у пациента не менее чем трех основных и трех дополнительных критериев J. Hanifin и G. Rajka (1980). Диагноз экземы устанавливался на основании жалоб пациента, данных анамнеза, оценки клинических симптомов и данных лабораторного обследования.

Для оценки степени тяжести заболевания использовались оценка дерматоскопических симптомов, оценочно-диагностическая шкала SCORAD, определение спектра микроорганизмов по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для оценки дерматоскопических симптомов была разработана шкала индивидуальной оценки у пациентов с АД и экземой. Симптомы оценивали в баллах: 0 — симптом отсутствует, 1 — симптом имеется, 2 — имеется симптом, свидетельствующий о выраженности заболевания. Баллы суммируют для получения дерматоскопического индекса (таблица 1).

Результат подсчета дерматоскопического индекса в баллах учитывали далее при определении тактики ведения пациента.

Таблица 1 — Шкала индивидуальной оценки дерматоскопических симптомов клинических проявлений у пациентов с АД и экземой

Симптом	Оценка при наличии симптома, балл
Микровезикулы	1
Микропапулы	1
Визуализация сосудов	1
Точечные сосуды	1
Неоднородное расположение сосудистых структур	1
Наличие шелушения	1
Фолликулярное шелушение	1
Нефолликулярное шелушение	1
Желтые чешуйки	1
Белые чешуйки	1
Ярко-розовый цвет	1
Красный цвет	2
Желтые корочки	2
Сумма баллов — дерматоскопический индекс	



Результаты дерматоскопического индекса, SCORAD и ПЦР-исследования вносили в разработанную нами Форму оценки тяжести течения АД и экземы. Тяжесть течения оценивалась как легкая при сумме баллов 5 и менее; среднетяжелая — от 6 до 10; тяжелая — 11 и более. Итоговую сумму баллов учитывали при определении тактики ведения пациента (таблица 2).

Таблица 2 — Форма оценки тяжести течения АД и экземы

Показатель		Количество баллов
Индекс SCORAD	Менее 30 баллов	1
	30–50 баллов	2
	Более 50 баллов	3
Дерматоскопический индекс	Менее 10 баллов	1
	10–15 баллов	2
	Более 15 баллов	3
Ассоциации микроорганизмов	1 возбудитель	0
	2–3 возбудителя	1
	4 возбудителя	2
	Более 4 возбудителей	3
Спектр микроорганизмов по результатам ПЦР	<i>C. albicans</i>	1
	<i>C. glabrata</i>	1
	<i>C. parapsilosis</i>	1
	<i>E. floccosum</i>	1
	<i>M. furfur</i>	2
	<i>M. restricta</i>	2
	<i>M. obtusa</i>	1
	<i>M. globosa</i>	1
	<i>M. sympodialis</i>	1
	<i>M. pachydermatis</i>	2
	<i>T. interdigitale</i>	1
Всего		

Этап II — лечебный. Были проанализированы данные обследования и образцы биологического материала 176 пациентов: 112 с АД (L20.0 – L20.9) и 64 с экземой (L30.0 – L30.9). У 18 пациентов с АД (16,1 %) было выявлено тяжелое течение заболевания, у 67 (59,8 %) — среднетяжелое и у 27 (24,1 %) — легкое. Среди пациентов с экземой у 9 (14,1 %) установлено тяжелое течение, у 41 (64,1 %) — среднетяжелое и у 14 (21,9 %) — легкое течение. Были сформированы контрольные (к) и исследуемые (и) группы, не имеющие статистически значимых различий (таблица 3).

Таблица 3 — Распределение пациентов в исследуемых группах (n = 176)

Степень тяжести заболевания	АД, n		Экзема, n	
	Группа АД-и (n = 56)	Группа АД-к (n = 56)	Группа Э-и (n = 32)	Группа Э-к (n = 32)
Тяжелая форма	9	9	5	4
Среднетяжелая форма	33	34	20	21
Легкая форма	14	13	7	7

Объем медицинской помощи в исследуемых группах определялся степенью тяжести согласно сумме баллов Формы оценки тяжести течения АД и экземы. Помимо применения лекарственных средств, регламентированных Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки [7], дополнительно назначались:

- при сумме баллов ≤ 5 (легкое течение заболевания): внутрь Цетиризин 10 мг один раз в сутки 10 дней, наружно — 0,1%-й крем мометазона фураат один раз в сутки 5–7 дней и крем с АНА-кислотами (альфа-гидроксикислотами) 2 раза в сутки один месяц;



- при сумме баллов 6–10 (среднетяжелое течение заболевания): внутрь Цетиризин 10 мг 2 раза в сутки 14 дней, наружно — 0,1%-й крем мометазона фуруат один раз в сутки 7–10 дней и крем с АНА-кислотами 3 раза в сутки один месяц;

- при сумме баллов ≥ 11 (тяжелое течение заболевания): внутрь Цетиризин 10 мг 2 раз в сутки 30 дней и Итраконазол по 100 мг 2 раза в сутки 14 дней, наружно — 0,1%-й крем мометазона фуруат один раз в сутки 10–14 дней и крем с АНА-кислотами 4 раза в сутки один месяц.

Нами была разработана рецептура увлажняющего крема с АНА-кислотами (альфа-гидроксикислотами). В качестве закисляющих веществ были выбраны полигидроксикислоты: гликолевая, яблочная, винная и лимонная. Также в составе увлажняющего крема присутствовал декспантенол, который улучшает гидратацию рогового слоя, уменьшая трансэпидермальную потерю воды и способствует поддержанию мягкости и эластичности кожи. Декспантенол обладает противовоспалительным влиянием, а также активизирует процессы эпителизации. Аллантаин, входящий в состав крема, очищает поврежденную ткань и стимулирует процесс восстановления эпидермиса без какого-либо неблагоприятного эффекта. Пациенты отмечают, что крем с АНА-кислотами равномерно распределяется по кожным покровам и удобен в применении, обладает легкой текстурой и не имеет неприятного запаха.

Результаты и их обсуждение. Наблюдение за пациентами проводилось ежемесячно в течение трех месяцев от начала лечения. Результат оценивался по изменению показателей дерматоскопического индекса и значений формы оценки тяжести течения АД и экземы.

Статистическая обработка результатов проведена с применением пакета статистических программ Statistica 10.0, BIostat, Microsoft Excel. Для описания полученных данных вычислялись среднее арифметическое (M), средняя ошибка квадратичного отклонения (m), уровень статистической значимости (p). В таблицах и в тексте результаты представлены в виде $M \pm m$.

При оценке клинической эффективности проведенного лечения не было отмечено случаев ухудшения состояния пациентов, осложнений и побочных эффектов. Отмечена хорошая переносимость крема, содержащего АНА-кислоты, не зафиксировано случаев аллергических реакций и местного раздражающего действия, повлекших необходимость прекращения лечения. Выраженное увлажняющее действие весьма положительно оценивалось пациентами. У пациентов с легким течением значимых различий показателей до и после лечения выявлено не было. Через 3 месяца после окончания лечения отмечены следующие изменения показателей Формы оценки тяжести течения АД и экземы для пациентов со среднетяжелым течением заболевания (таблица 4).

Таблица 4 — Значения показателей Формы оценки тяжести течения АД и экземы до и после лечения для пациентов со среднетяжелым течением

Группа пациентов	Баллы до лечения	Баллы после лечения
Группа АД-и ($n = 33$)	$8,15 \pm 0,27$	$4,41 \pm 0,28^*$
Группа АД-к ($n = 34$)	$8,32 \pm 0,60$	$6,67 \pm 0,46$
Группа Э-и ($n = 20$)	$8,53 \pm 0,52$	$3,78 \pm 0,40^{* \#}$
Группа Э-к ($n = 21$)	$8,21 \pm 0,67$	$6,78 \pm 0,60$

* Имеются достоверные различия со значением «до лечения».

Имеются достоверные различия со значением «после лечения» для группы Э-к.

У пациентов с тяжелым течением заболевания отмечены следующие изменения показателей (таблица 5).

Таблица 5 — Значения показателей Формы оценки тяжести течения АД и экземы до и после лечения для пациентов с тяжелым течением заболевания

Группа пациентов	Баллы до лечения	Баллы после лечения
Группа АД-и ($n = 9$)	$12,15 \pm 0,27$	$6,41 \pm 0,28^*$
Группа АД-к ($n = 9$)	$12,32 \pm 0,60$	$10,67 \pm 1,46$
Группа Э-и ($n = 5$)	$13,53 \pm 0,52$	$6,78 \pm 0,40^{* \#}$
Группа Э-к ($n = 4$)	$13,21 \pm 0,67$	$9,78 \pm 0,60$

* Имеются достоверные различия со значением «до лечения».

Имеются достоверные различия со значением «после лечения» для группы Э-к.



Отмечаются статистически значимые различия показателя до и после лечения при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания в случае использования предлагаемого алгоритма и отсутствие различий при стандартной терапии. У пациентов с экземой также отмечаются различия показателей после лечения между исследуемой и контрольной группами при отсутствии различий до начала лечения.

У пациентов исследуемой группы отмечено сокращение кратности госпитализаций с 2,1 до 1,7 также средней длительности койко-дней с 13,9 до 12,6 по сравнению с пациентами группы контроля за период наблюдения 2018–2019 гг. Экономическая эффективность разработанного алгоритма основана на сокращении кратности госпитализаций и средней длительности койко-дней и составила 2 380 524 руб. 82 коп., при КПЗ за 1-й год внедрения — 12,14. Удельная экономия затрат от сокращения кратности и средней длительности госпитализаций при внедрении результатов метода составит 36,91 руб. на один случай АД и экземы в год.

Заключение. Разработанный алгоритм дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами АД и экземы позволяет оптимизировать процесс диагностики, провести обоснованный выбор лечебной тактики, а также определить показания к госпитализации пациентов с данной патологией. Метод повышает эффективность комплексной терапии, позволяет добиться удлинения сроков ремиссии и снизить материальные затраты на лечение.

Литература

1. Кожные и венерические болезни / О. Л. Иванов [и др.]. — М.: Медицина, 2007. — С. 28–29.
2. Агафонов, А. С. Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни / А. С. Агафонов, В. А. Ревякина // Лечащий врач. — 2011. — № 1. — С. 8–12.
3. Nakatsuji, T. Antimicrobial peptides: Old molecules with new ideas / T. Nakatsuji, R. L. Gallo // J. of Invest. Dermatol. — 2012. — Vol. 132, № 3, pt. 2. — P. 887–895.
4. Особенности и методы коррекции микробиоценоза кожи у детей с атопическим дерматитом / Н. И. Пенкина [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2006. — № 1. — С. 12–14.
5. Жерносек, В. Ф. Новое в патогенезе атопического дерматита и современные подходы к его лечению у детей / В. Ф. Жерносек // Медицинские новости. — 2013. — № 2. — С. 46–52.
6. Милькото, Н. А. Распространенность и структура заболеваемости атопическим дерматитом и экземой в г. Минске в 2012–2019 гг. / Н. А. Милькото // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорусский государственный медицинский университет; редкол.: С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович. — Минск: БГМУ, 2020. — Вып. 10. — С. 222–226.
7. Об утверждении некоторых клинических протоколов диагностики и лечения: приказ от 25.02.2008 г. № 142 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. — Минск, 2008. — С. 150–158. — Прил. 3. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки.

Optimization of diagnostics and treatment of resistant forms of atopic dermatitis and eczema

Milkoto N. A., Shimanskaya I. G., Pankratov O. V., Shykalau R. Y.

*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus*

Atopic dermatitis and eczema are common throughout the world. An increase in the incidence is observed, which is presumably related to environmental pollution. The high incidence rate and recurrent course give the epidemiology of diseases a special urgency. The article presents the experience of using the algorithm for the differentiated treatment of patients with resistant forms of atopic dermatitis and eczema. The developed algorithm is based on identifying criteria for identifying resistant forms of the course of the disease, which are associated with frequent relapses, which allows at an early stage to identify forms of the disease that are associated with a severe course of the pathological process and expected difficulties in



treatment. This makes it possible, using objective criteria on the basis of a point score, to optimize treatment, to monitor the course of the disease. The economic efficiency of the developed algorithm is based on reducing the frequency of hospitalizations and the average duration of treatment.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, algorithm, resistant forms.

Поступила 10.06.2021