

Инфекции кожи при atopическом дерматите: клиника, лечение

Д.Ш. Мачарадзе✉

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского», Москва, Россия

Аннотация

Инфекция является наиболее частым осложнением atopического дерматита (АтД). В частности, некоторые пациенты с АтД проявляют повышенную восприимчивость к инфекциям кожи бактериальной, вирусной и грибковой этиологий. В ряде случаев инфекции даже могут быть системными. Бактериальные инфекции кожи встречаются чаще, чем вирусные и грибковые. Особенно тяжело протекает инфекция, вызванная герпес-вирусом, – герпетическая экзема, которая может спровоцировать опасные для жизни осложнения. Инфекции грибковой этиологии представлены главным образом видом *Malassezia*, особенно у больных с дерматитом головы и шеи. В обзоре особое внимание уделяется выявленным в настоящее время патофизиологическим механизмам, которые предположительно приводят к инфекциям кожи. Основными из них являются нарушение барьерной функции кожи, сложные иммунологические изменения, а также такие малопонятные факторы, как воздействие окружающей среды и дисбиоз кожи. Обзор включает также клиническую характеристику пациентов с различными инфекциями кожи, соответствующую терапию осложнений АтД.

Ключевые слова: atopический дерматит, инфекционное заболевание кожи, *Staphylococcus aureus*, опоясывающий герпес, вирус простого герпеса, *Malassezia furfur*, клиника, лечение

Для цитирования: Мачарадзе Д.Ш. Инфекции кожи при atopическом дерматите: клиника, лечение. Consilium Medicum. 2024;26(8):498–504. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202876

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Skin infections in atopic dermatitis: clinic, treatment. A review

Dali Sh. Macharadze✉

Gabrichovsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract

Infection is the most common complication of atopic dermatitis (AtD). In particular, some patients with AtD exhibit increased susceptibility to skin infections of bacterial, viral, and fungal etiologies. In some cases, infections can even be systemic. Bacterial skin infections are more common than viral and fungal ones. An especially severe infection caused by the herpes virus is herpetic eczema, which can cause life-threatening complications. Infections of fungal etiology are represented mainly by the *Malassezia* species, especially in patients with dermatitis of the head and neck. The review focuses on the pathophysiological mechanisms identified to date that are thought to predispose to skin infections. The main ones are impaired skin barrier function, complex immunological changes, as well as poorly understood factors such as environmental exposure and skin dysbiosis. The review also includes the clinical characteristics of patients with various skin infections, as well as appropriate treatment for complications of AtD.

Keywords: atopic dermatitis, infection skin disease, *Staphylococcus aureus*, Herpes zoster, Herpes simplex virus, *Malassezia furfur*, clinic, treatment

For citation: Macharadze DSh. Skin infections in atopic dermatitis: clinic, treatment. A review. Consilium Medicum. 2024;26(8):498–504. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202876

Введение

Распространенность кожных, респираторных и даже системных инфекций у больных atopическим дерматитом (АтД) значительно выше, чем у пациентов без АтД [1–4]. Действительно, пациенты с АтД имеют повышенную восприимчивость к вторичным бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям кожи [1–3]. Исследователи связывают это прежде всего с нарушением эпидермального барьера кожи [4]. Хотя дефект кожного барьера – важная часть патогенеза АтД, четыре других звена также играют существенную роль: влияние различных экспосомных (внешних) и генетических факторов, иммунная дисрегуляция и дисбиоз кожи [1, 2]. При этом если по клинико-фенотипическим данным поляризация иммунного ответа существенно отличается в разных этнических и возрастных популяциях пациентов, то изменения в барьерной функции кожи обнаружены практически у всех [5, 6]. В целом нарушения в эпидермальном барьере – не менее сложный процесс, чем иммунопатология кожи, и вклю-

чают изменения в экспрессии филагтрина, антимикробных пептидов, состава липидов рогового слоя и т.п. [4, 6]. Нарушения в роговом слое кожи вызывают не только приобретенные или генетические дефекты филагтрина или других белков эпидермальной дифференцировки, но и продукция протеаз и/или антипротеаз, и/или они появляются вследствие повреждения кожи из-за ее расчесов [1–6].

Разберем более подробно, каковы современные представления о патогенетической роли инфекционных агентов (бактерий, вирусов и грибов) при АтД.

Staphylococcus aureus

Уже давно известно, что кожа детей и взрослых при АтД колонизирована *Staphylococcus aureus*, причем уровень колонизации увеличивается с тяжестью заболевания [6]. *S. aureus* секретирует множество токсинов вирулентности: протеазы (разрушают эпидермальный барьер); α-токсин (способен лизировать кератиноциты); фенолрастворимые

Информация об авторе / Information about the author

✉ Мачарадзе Дали Шотаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отд. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского». E-mail: dalim_a@mail.ru

✉ Dali Sh. Macharadze – D. Sci. (Med.), Gabrichovsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology. E-mail: dalim_a@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5999-7085

модулины (стимулируют высвобождение цитокинов кератиноцитами); суперантигены (запускают экспансию В-клеток и высвобождение цитокинов) и т.п. [7].

S. aureus способен также проникать в дерму, где при взаимодействии с иммунными клетками стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [8]. По всей вероятности, глубина проникновения *S. aureus* (эпидермис и дерма) зависит от сериновых протеаз [8]. Как показывают последние исследования, в развитии сенсибилизации к антигенам/аллергенам, раздражителям, микробам и загрязняющим веществам играют роль нарушения как в роговом слое, так и более глубоко, в плотных соединениях [9].

Несколько стафилококковых поверхностных белков, включая слипающий фактор В, фибронектин-связывающий белок В и железо-регулируемый поверхностный детерминантный белок А, непосредственно участвуют в связывании с лорикрином – наиболее часто встречаемым в роговой оболочке белком, а слипающий фактор В и особенно фибронектин-связывающий белок В – также с иммуноглобулин (Ig) Е-антителами [10]. Экспрессия фибронектина повышается в присутствии интерлейкина (ИЛ)-4, что будет способствовать колонизации кожи *S. aureus* при АтД [10–12]. В свою очередь ИЛ-4 и 13 участвуют в торможении экспрессии антимикробных пептидов в кератиноцитах, что также предрасполагает к развитию кожных инфекций [11]. Интересно отметить, что эпикутанное воздействие *S. aureus* влияет на воспалительные процессы через ИЛ-36, вырабатываемый в основном кератиноцитами, тогда как внутри дермы – посредством ИЛ-1β и продукции Т-клетками ИЛ-17 [12].

Повышенному риску колонизации кожи *S. aureus* особенно подвержены пациенты именно с IgЕ-опосредованным аллергическим ответом, у которых чаще встречаются инфекции кожи [7]. Кроме того, при дефектах эпидермиса повышение колонизации кожи *S. aureus* приводит к изменениям микробиома кожи [4–8].

Вирусы

Пациенты с АтД исключительно восприимчивы к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus – HSV), который может привести даже к смертельно опасной системной инфекции [1–3, 13].

К герпетическим осложнениям у больных АтД предрасполагает несколько факторов: aberrации в генах *IFNG* и *IFNGR1*; нарушение кожного барьера (дефицит филагрина и аномалии в плотных и адгезивных соединениях); снижение продукции антимикробных пептидов кателицидина LL-37 и β-дефенсинов человека; избыток цитокинов ИЛ-4, 13, 25, 33 и тимического стромального лимфопоэтина; пониженная регуляция интерферонов (ИФН), а также нарушения в функционировании иммунных клеток, включая дендритные, натуральные киллеры, регуляторные Т-клетки и т.п. [2, 13]. Так, в коже больных АтД выявлена гиперэкспрессия CD4+ Т-клеток, продуцирующих ИЛ-4, который ингибирует Th1 клетки и тем самым подавляет секрецию ИФН [2]. Кроме того, описано несколько других факторов, способствующих усилению репликации HSV в кератиноцитах и коже человека: полиморфизм в гене *STAT6* или же мутации в *клаудине-1*; присутствие стафилококкового α-токсина и снижение уровня *клаудина*; дисбиоз кожной микробиоты [13–15].

Выделен уникальный фенотип АтД, осложненного вирусными инфекциями (так называемая герпетическая экзема), у пациентов, имеющих: среднюю или тяжелую степень АтД; мутацию потери функции филагрина; кожную стафилококковую инфекцию в анамнезе; сенсибилизацию к пищевым и аэроаллергенам; Т2-тип иммунного ответа [2, 15].

Грибы

Кожа колонизируют также грибы, из которых дрожжи *Malassezia* – наиболее распространенный компонент микро-

биоты кожи. Они колонизируются в основном в области головы и шеи, где кожа богата сальными железами и липидами. Виды *Malassezia* взаимодействуют с кожной средой путем секреции липаз, фосфолипаз, протеаз и биоактивных индоллов, которые участвуют в процессах нарушения барьера кожи и заживления ран (т.е. являются не только комменсалом, но могут проявлять и патогенные свойства). Кроме того, секретируемые ими протеазы и токсичные метаболиты генерируют активные формы кислорода, которые способствуют развитию воспаления в кератиноцитах через путь транскрипционного фактора и активации воспалительных сигнальных путей, включая митоген-активируемую протеинкиназу, транскрипционный фактор и ядерный фактор активированных Т-клеток [16]. Из 17 идентифицированных в настоящее время видов *Malassezia* на участках кожи человека обнаружено 10, среди которых *Malassezia sympodialis* идентифицируют чаще всего, а *Malassezia furfur* обнаруживают в больших количествах именно при АтД [17], причем для микробиоты очагов поражения кожи при АтД характерно снижение численности видов *Malassezia* на фоне доминирования *S. aureus* [18]. Они могут легко проникать в кожу из-за нарушения барьерной функции и локально активировать кератиноциты, тем самым дополнительно активируя В-клетки для продукции специфических IgЕ к *Malassezia* [19]. Обычно виды *Malassezia* не вызывают сенсибилизацию у здоровых людей, но у значительной части пациентов с АтД обнаруживают повышение уровня специфических IgЕ к ним. Так, по данным В. Casagrande и соавт., у 50% больных АтД обнаружены специфические к IgЕ *Malassezia* в крови [20]. В более раннем исследовании S. Devos и соавт. таких случаев выявлено меньше (13,6%), однако содержание специфических IgЕ к *Malassezia* оказалось повышено у 100% больных с таким вариантом течения АтД, как дерматит головы и шеи [21].

У здоровых людей иммунный ответ против *Malassezia* опосредуют Т-клетки, продуцирующие ИЛ-17. Именно ИЛ-17 контролирует грибковую колонизацию кожи путем передачи сигналов в эпителиальных клетках и фибробластах, что приводит к усилению выработки антимикробных пептидов, способствует поддержанию целостности кожного барьера, восстановлению тканей и заживлению ран [22]. Эти данные подтверждены сложными экспериментальными исследованиями, которые продемонстрировали в коже больных АтД повышение экспрессии Th17-клеток, специфичных к *Malassezia* [23]. По мнению F. Sparber и соавт., *Malassezia* способствует воспалению кожи через иммунную ось ИЛ-23/17 [23], а грибковые лиганды, возможно, влияют на секрецию ИЛ-17, продуцируемого недавно открытыми γδ (γδ17) Т-клетками [24].

Несомненно, грибы, обитающие в коже, находятся в постоянном взаимодействии с другими членами микробиоты, иммунной системой и другими клетками кожи и даже нейронами.

Наконец, не стоит забывать, что ссадины и расчесы, которые возникают из-за зуда, также предрасполагают к кожным инфекциям.

Таким образом, сочетание дефектов кожного барьера, активации иммунной системы и нарушения микробиома кожи являются основной причиной увеличения риска развития бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [1, 2, 5].

Инфекционные осложнения при АтД

Традиционно при АтД клиницисты диагностируют в основном три вида инфекций кожи: бактериальные инфекции кожи и мягких тканей, вирусные (так называемая герпетическая экзема, контагиозный моллюск, а также инфекции, вызванные вирусами папилломы человека и коксаки), грибковые (чаще всего – *M. furfur*) [1, 2, 13, 15].

S. aureus является наиболее частой причиной инфекций кожи у больных АтД, которые включают целлюлит, фолликулит, фурункулы и глубокие абсцессы [25]. Тот же *S. aureus*

может быть причиной различных инвазивных инфекций, например бактериемии, септического шока, остеомиелита, некротической пневмонии или септического артрита [26], поскольку кожная инфекция может стать системной, если ее не лечить [27].

Осложнения в виде различных инфекций могут развиться также при использовании системных глюкокортикостероидов – ГКС (особенно длительно и/или у иммунокомпрометированных больных) – в результате иммуносупрессии [3]. В последнее время вторичные иммунодефициты описаны при применении других системных препаратов: моноклональных антител (биологическая терапия) и ингибиторов янускиназы (JAK) [28].

Инфекции кожи бактериальной этиологии

С колонизацией *S. aureus* могут быть связаны три основных клинических проявления АтД:

- 1) течение заболевания без клинических признаков явной инфекции;
- 2) обострение АтД без клинических признаков явной инфекции;
- 3) АтД, осложненный бактериальной инфекцией [29].

Типичные клинические признаки явной бактериальной инфекции кожи при АтД, вызванной *S. aureus*, включают: мокнущие очаги поражения, корки медового цвета и реже – пустулы, которые могут сопровождаться значительным зудом и даже болью. Напротив, β -гемолитическая стрептококковая инфекция может проявляться четко выраженной ярко-красной эритемой кожи, толстостенными пустулами и корками [1, 29].

В тяжелых случаях кожная бактериальная инфекция вызывает абсцессы (чаще всего их причиной являются метициллинрезистентные штаммы *S. aureus*, Methicillin-resistant *S. aureus* – MRSA), которые могут сопровождаться лихорадкой и лимфаденопатией.

Импетиго – острая инвазивная инфекция поверхностных слоев эпидермиса, которая поражает в основном младенцев, хотя дети постарше и взрослые также могут инфицироваться. Вызывают импетиго главным образом MRSA или *Streptococcus pyogenes*. Различают небуллезную (около 70% случаев) и буллезную формы импетиго. Сначала у больных появляются небольшие везикулы или пустулы (<2 см), которые разрываются и покрываются коркой медового цвета. Высыпания локализуются на лице, конечностях, подмышечной области, туловище и даже в перинальной области у новорожденных [4]. Буллезное импетиго считается менее заразным, чем небуллезная форма, иногда могут вовлекаться слизистые оболочки. При обширном поражении кожи есть опасность развития системных заболеваний: появление у больного стойкой лихорадки и признаков интоксикации (вялости, бледности), боли в костях (остеомиелита), отека суставов (септического артрита/бурсита), шума в сердце (эндокардита) и выраженной распространенной десквамации поверхностных слоев эпидермиса (стафилококкового синдрома обожженной кожи или эксфолиативного дерматита Риттера). Каждый из этих симптомов должен вызвать у врача подозрение на осложнения, особенно если у больного повышены уровни С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов в крови.

S. pyogenes может быть единственной причиной инфекции кожи у пациентов с АтД или его вызывают в сочетании с *S. aureus*. В таких случаях наличие пустул, импетиго и эрозий с неровными краями напоминает герпетическую экзему.

Как отличить обострение АтД от осложнений, связанных с инфекциями?

Явную бактериальную инфекцию легко распознать по появлению мокнущих очагов поражений кожи, корок медового цвета и пустул [29]. Однако признаки обострения АтД (усиление покраснения кожи, отек, папулы, мокнутие и раздражение) могут маскировать инфекции. В качестве дифференци-

альной диагностики используют такие показатели, как более высокая плотность *S. aureus* (>10⁶ колониеобразующих единиц на см²) в очагах поражения кожи; уровни С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (как правило, они значительно выше при инфекционных осложнениях [27]), а также эффективность антибиотикотерапии [30].

Клиника при вирусных инфекциях кожи

Примерно у 3% пациентов с АтД диагностируют герпетическую экзему (герпетиформную экзему Капоши) [2, 15].

Герпетическую экзему вызывает HSV 1-го типа, который является основной причиной госпитализаций, особенно детей младшего возраста.

Болезнь начинается с простого herpes labialis, с небольших везикул, которые быстро превращаются в пустулы и корки. В тяжелых случаях высыпания могут распространиться по всему туловищу, сопровождаться лихорадкой, недомоганием, лимфаденопатией и быстрым нарушением общего состояния больного. Как правило, герпетическая экзема возникает на коже, пораженной АтД, чаще всего на лице, шее, верхней части туловища и в локтевых/подколенных сгибах. Обычно через 2–7 дней везикулы превращаются в эрозии, а по мере прогрессирования заболевания очаги поражения могут поверхностно инфицироваться бактериальными суперинфекциями, из которых β -гемолитический стрептококк *A. Pseudomonas aeruginosa* и *Peptostreptococcus* являются основными изолятами. В крови у больных отмечаются лимфопения и моноцитоз. Герпетическая экзема может привести к кератоконъюнктивиту, энцефалиту или гепатиту [2, 13].

Около 20–26% пациентов с герпетической экземой сообщают о рецидивах герпетических инфекций кожи в своей истории болезни [2, 31].

Описан уникальный фенотип больных АтД, предрасположенных к герпетической экземе, который включает: более тяжелое течение заболевания; начало в раннем возрасте; повышенный уровень общего IgE; бронхиальную астму; сенситизацию к пищевым и аэроаллергенам, к *M. sympodialis* и более частые кожные инфекции, вызванные *S. aureus* [32].

Экзема coxsackium – вирусная инфекция, вызванная вирусами коксаки из семейства энтеровирусов, которая характеризуется появлением обширных везикул и эрозий кожи и может напоминать герпетическую экзему (для дифференциации можно использовать диагностическую полимеразную цепную реакцию) [31]. У некоторых пациентов могут быть симптомы болезни «руки–ноги и рот»: язвы в полости рта и папулезные высыпания на конечностях. Другие возможные симптомы включают лихорадку, боль в горле и плохой аппетит. Хотя экзема коксаки чаще встречается у детей, она описана и у взрослых.

Molluscum contagiosum – это вирус подсемейства Molluscipoxvirus, вызывающий характерные поражения кожи, состоящие чаще из множественных папул круглой формы диаметром 2–5 мм (редко – до 1,5 см в случае гигантского моллюска), которые содержат казеозную массу. Распространенные многочисленные высыпания моллюска на лице у взрослого человека – характерный признак инфицирования ВИЧ.

Эксфолиативная эритродермия встречается редко (1% случаев) у пациентов с АтД, у которых более 90% площади кожи имеет эритематозный вид и сопровождается шелушением. Обычно появление эксфолиативной эритродермии связано с ухудшением течения АтД, вызванного *S. aureus* или суперинфекцией HSV, что может быть опасным для жизни. Еще одна причина эксфолиативной эритродермии – лекарственные препараты (таковых более 135, например амоксициллин, кетоканазол и т.п.).

Клиника при грибковых инфекциях кожи

Грибковая колонизация, осложняющая течение АтД, встречается редко. У больных АтД в основном обнаруживают сен-

симибилизацию к *Malassezia*, хотя на коже он не встречается [18, 19]. При АтД колонизация *Malassezia* считается причиной такого варианта течения заболевания, который называется «дерматит головы и шеи». Это клинический диагноз, чаще диагностируемый в подростковом возрасте. Основные жалобы у таких больных включают: появление покраснения кожи и шелушащихся бляшек, поражающих голову и шею; высыпания сопровождаются зудом кожи и в большинстве случаев плохо поддаются лечению местными кортикостероидами.

Клинически наличие *Malassezia* можно заподозрить у пациентов с АтД, когда:

- 1) очаги поражения кожи локализируются в области головы и шеи;
- 2) обострения заболевания появляются у подростков или в молодом возрасте;
- 3) тяжелые поражения кожи плохо отвечают на традиционную противовоспалительную терапию;
- 4) в анамнезе есть в том числе другие atopические заболевания [19].

В последнее время в литературе растет количество сообщений о таком побочном действии дупилумаба, при котором у больных появляются симптомы, клинически схожие с дерматитом головы и шеи. Такое состояние получило название dupilumab facial redness (DFR) и встречается примерно у 10% пациентов, принимающих дупилумаб [33]. До сих пор основной причиной развития DFR ученые считают дисбаланс иммунного ответа в сторону активации Th1 типа. Недавно F. de Beeg и соавт. детально изучили два клинических случая DFR [33]. Первоначально у больных наблюдалось значительное улучшение кожных проявлений АтД, однако после лечения дупилумабом (через 11 нед у 1-го пациента, 6 мес – у 2-го) появились жалобы на резкое покраснение и шелушение кожи в области лица и шеи, сопровождающиеся зудом и болью, которые не купировались топическими кортикостероидами. В связи с подозрением на розацеа больным назначен местный ивермектин, но лечение оказалось неэффективным. Для исключения аллергического контактного дерматита проведено патч-тестирование, на котором клинически значимых положительных реакций не выявлено. Гистологически у обоих пациентов обнаружены признаки реактивного нейтрофильного дерматоза, вероятно, вызванного дрожжами *Malassezia*. Не выявлено таких гистопатологических признаков розацеа, как расширенные капилляры в верхних слоях дермы и периваскулярные и/или перифолликулярные инфильтраты мононуклеарных клеток. Заподозрен клинический диагноз DFR и назначен итраконазол в дозе 200 мг 1 раз в день перорально, что привело к значительному улучшению кожных симптомов при продолжении приема дупилумаба. Положительный ответ на лечение итраконазолом подтверждает диагноз DFR, считают авторы [33].

Биологическая терапия и ингибиторы JAK

Риск развития инфекций увеличивается при приеме системных кортикостероидов, ингибиторов JAK и даже биологических препаратов [1–3, 28]. В частности, повышенный риск развития Herpes zoster появляется при длительном применении системных стероидов, особенно у больных пожилого возраста [3].

Существующие биологические препараты, используемые при АтД, не считаются иммуносупрессивными (они разрешены для лечения пациентов с раком в анамнезе). Однако до назначения биологической терапии таким больным проводят вакцинацию, скрининг на туберкулез, гепатит В, а уже на фоне ее использования эксперты рекомендуют незамедлительно начать лечение инфекций антибиотиками и Ig по показаниям и избегать назначения живых вакцин [28].

Из инфекционных осложнений, о которых сообщалось на отдельные биологические препараты (в том числе ингибитор ИЛ-4/13 – ИЛ-4Rα – дупилумаб, ингибитор ИЛ-13 тралоки-

наумаб), – это гельминтные инфекции (теоретически) [28]. Хотя на фоне приема дупилумаба у больных отмечается незначительное увеличение общего уровня инфекций, они не являлись серьезными и не требовали отмены препарата [34]. Напротив, в объединенном анализе клинических исследований частота герпетической экземы даже снижалась на фоне приема дупилумаба по сравнению с плацебо [35].

Поскольку ингибиторы JAK (аброцитиниб, бароцитиниб, упадацитиниб) могут блокировать продукцию ИФН и активацию естественных киллеров, при их применении отмечено увеличение общей частоты Herpes zoster по сравнению с плацебо [36, 37]. Примечательно, что заболеваемость герпетическими инфекциями, вызванными HSV, но не герпетической экземой, зависела от дозы аброцитиниба. Поскольку эти инфекции обычно не являются серьезными, они также не должны влиять на принятие решения о лечении. Однако из-за того, что пациенты с АтД, получающие ингибиторы JAK (но не биологические препараты), подвергаются повышенному риску инфицирования Herpes zoster, за рубежом им проводят соответствующую вакцинацию.

Эксперты рекомендуют до назначения любой системной терапии каждого пациента с АтД обследовать на вирус гепатита В и туберкулез [29, 34]. Биологические препараты вряд ли вызовут реактивацию вируса гепатита В и не требуют скрининга на туберкулез в отличие от ингибиторов JAK, воздействующих на лимфоциты и сигнальные пути ИФН. Пациентам с латентным туберкулезом не следует назначать ингибиторы JAK или традиционные системные препараты для лечения АтД до тех пор, пока латентный туберкулез не будет вылечен [34]. Известно, что иммуносупрессоры метотрексат, циклоспорин А и в меньшей степени азатиоприн повышают риск реактивации туберкулеза у пациентов, в том числе с АтД [34].

Терапия

Лечение основного заболевания уменьшает количество патогенов на коже, и по сути именно противовоспалительная терапия должна обеспечить защиту от инфекционных осложнений. Также ежедневное очищение и увлажнение кожи рекомендуются всем пациентам с АтД. Терапия 1-й линии – это местные препараты: кортикостероиды (по силе активности от класса I до класса IV), а также ингибиторы кальциневрина – мазь с пимекролимусом и такролимусом, а при их неэффективности – системная и фототерапия. Все это позволит восстановить нарушенную функцию эпидермального барьера, снизить уровень колонизации *S. aureus* и улучшить микробиоценоз кожи.

Появление мокнущих очагов кожи, везикул и/или пустул должно рассматриваться врачом как развитие осложнений АтД в виде бактериальной или вирусной суперинфекции кожи у больного. Как показывают последние исследования, использование топических кортикостероидов или ингибиторов кальциневрина, а также системных стероидов и циклоспорина не способствует повышению риска появления герпетической экземы при АтД [34, 38].

Хотя антибактериальная терапия абсолютно необходима для пациентов с явно инфицированным АтД, как распознать и лечить колонизацию *S. aureus* при отсутствии четких признаков инфекционного заболевания, до конца не ясно [29–31]. Терапевтическая эффективность антибиотиков в литературе оценивается противоречиво: от улучшения состояния пациентов с АтД даже без явных признаков вторичной инфекции с помощью местных и системных антибиотиков до отсутствия клинического преимущества лечения антибиотиками [1, 29–31, 34].

В Руководстве AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel от 2023 г. подчеркивается, что пациентам с неконтролируемым АтД и отсутствием серьезной бактериальной инфекции кожи (т.е. без сильного покраснения, корочек, пустул, болезненности кожи при нажатии или других при-

знаков обширной инфекции или системного заболевания) не рекомендуется добавлять местные противомикробные препараты к стандартным местным препаратам (условная рекомендация, очень низкие доказательства определенности) [39]. Однако иммунокомпрометированным пациентам, а также имеющим более тяжелую инфекцию (особенно импетиго или эктиму), в том числе в анамнезе, и тяжелой степенью АтД добавление местных противомикробных препаратов к стандартному уходу может быть оправдано [39].

Импетиго

После удаления инфицированных корок на пораженный участок наносят топический антибиотик – мазь мупироцин (Бактробан) 2 раза в течение 7 дней (его рекомендуют использовать как на очагах поражения кожи, так и на слизистой оболочке носа). Пациентам с рецидивирующим импетиго, бессимптомным членам семьи и носителям *S. aureus* (обнаруженного в мазках из носа) назначают 2% крем или мазь мупироцина для нанесения внутрь ноздрей 3 раза в день в течение 5 дней каждый месяц, чтобы уменьшить колонизацию в носу.

Хотя мупироцин – наиболее часто используемый антибиотик, можно для лечения импетиго больным рекомендовать также: мазь фузидовой кислоты (есть сообщения о высоких показателях устойчивости при ее использовании, в диапазоне 32,5–50%); клиндамицин (крем, лосьон), который особенно полезен при инфекциях с MRSA; реже назначают гентамициновую и тетрациклиновую мазь (из-за побочных эффектов).

Другие интересные данные касаются использования в лечении АтД комбинированных препаратов: сочетания местных противомикробных препаратов и топических ГКС (например, фуцидина, других антибиотиков или антисептиков, триклозана). По данным последнего метаанализа, отсутствуют убедительные доказательства пользы таких препаратов и значительного улучшения результатов у пациентов без тяжелой степени инфицированного АтД [40].

В случаях обнаружения в культурах только стрептококков целесообразно назначение препаратов пенициллинового ряда перорально. Поскольку изоляты *S. aureus*, выделенные из импетиго и эктимы, обычно чувствительны к метициллину, лучше использовать антибиотики, устойчивые к β -лактамазе (например, цефалоспорины, амоксициллин-клавуланат, диклоксациллин); при подозрении или подтверждении MRSA – доксициклин (у пациентов старше 8 лет), клиндамицин или сульфаметоксазол-триметоприм [29, 39]. Цефалексин, по-видимому, является предпочтительным препаратом для пероральной антимикробной терапии у детей.

Стационарный уход требуется для пациентов, у которых импетиго носит распространенный характер, или младенцам, имеющим риск развития сепсиса и/или обезвоживания организма.

Лечение вирусных осложнений

Задержка назначения ацикловира при герпетических инфекциях кожи резко увеличивает продолжительность сроков пребывания больных в стационаре. Больные с герпетической экземой эффективно реагируют на ацикловир: его вводят внутривенно в дозе 5–10 мг/кг в течение 7 дней (дозировка препарата может зависеть от тяжести высыпаний, сопутствующих заболеваний и осложнений, например энцефалита). Рецидивы герпетической экземы, как правило, протекают менее тяжело, поэтому их можно лечить валацикловиром 1000 мг 2 раза в день перорально в течение 7 дней. В случаях резистентных к ацикловиру штаммов вируса герпеса рекомендуют назначить фоскарнет натрия. Также больным с рецидивирующей герпетической экземой назначают ацикловир 200 мг 2 раза в день или валацикловир 500 мг в день в течение нескольких месяцев [15, 29, 31].

Экзема коксаки не угрожает жизни пациента (в отличие от герпетической экземы), а ее лечение основано на использовании стандартных методов лечения самого АтД [31].

Лечение контагиозного моллюска также не требуется, хотя местное применение различных лекарств (например, Стопмоллюска) и/или хирургическое вмешательство могут помочь уменьшить аутоинокуляцию и улучшить клинически внешний вид больного.

Лечение грибковых осложнений

По данным метаанализа, эффективность противогрибковой терапии при АтД оценивается противоречиво: из 8 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований 5 продемонстрировали пользу от противогрибковых препаратов, а 3 не выявили улучшения по сравнению с плацебо или стандартной терапией [41]. Однако у больных АтД, имеющих вариант течения заболевания – дерматит головы и шеи, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, напротив, показывают значительное клиническое улучшение после лечения системными антимикотиками [33]. По мнению F. de Beeg и соавт., положительный ответ на пероральный итраконазол при дерматите головы и шеи подтверждает теорию гиперчувствительности к *Malassezia*, и таким пациентам рекомендуется ежедневное применение 200 мг итраконазола и 200 мг кетоконазола в течение 1–2 мес с последующим длительным лечением 2 раза в неделю, если это необходимо (итраконазол предпочтителен из-за меньшего риска гепатотоксичности).

Уже более 25 лет в своей клинической практике российские врачи широко используют в лечении больных с гнойными и герпетическими инфекциями кожи у детей и взрослых иммуномодулятор глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) в дозировке по 1 мг 3 раза в сутки. Так, в исследовании И.И. Балаболкина и соавт. у детей с АтД, имеющих пиодермию, два 10-дневных курса (с перерывом между курсами 10 дней) Ликопида привели к достоверному снижению индекса SCORAD, продолжительности и количества гнойничковых элементов в течение 3 мес [42]. Наибольшую эффективность Ликопида в комбинированной терапии выявили у детей с АтД и повышенным уровнем общего IgE (1-я группа) по сравнению с детьми с АтД и нормальным уровнем общего IgE (2 и 3-я группы). Также эффективность терапии с применением Ликопида оказалась выше у пациентов с АтД с нормальным уровнем общего IgE и отрицательными аллергенспецифическими IgE, чем у пациентов с АтД с нормальным уровнем общего IgE и положительными аллергенспецифическими IgE.

Что касается одновременного использования иммуносупрессантов, то применение метотрексата, микофенолата мофетила и циклоспорина в случае тяжелых инфекций (например, герпетической экземы) следует отменить, а дозировку системных ГКС – уменьшить. Рекомендуется прекратить лечение дупилумабом в случаях возникновения гельминтной инфекции.

Что нового в лечении инфекций кожи при АтД?

Недавно за рубежом появился новый за последние 10 лет топический антибиотик – озеноксацин, нефторированный хинолон (торговое название – Хери), который продемонстрировал отличную антибактериальную активность для местного лечения импетиго у пациентов в возрасте от 2 мес и старше. Получен еще один новый высокоэффективный против MRSA препарат – Миноциклин в виде местной пены.

Предположительно, дупилумаб или другие воспалительные препараты, направленные на подавление Т2-типа иммунного ответа, могут быть использованы для третичной (и даже вторичной) профилактики рецидивов герпетической экземы.

При неэффективности дупилумаба больным со средней и тяжелой формой АтД можно рекомендовать, например, упадацитиниб – селективный ингибитор JAK. Наиболее часто сообщаемыми неблагоприятными явлениями при лечении упадацитинибом стали акне, простой герпес, тошнота и инфекции дыхательных путей.

Разработка инновационных препаратов в области АД продолжается во всем мире, одни из которых направлены на ингибирование (или активацию) многочисленных молекул, а другие четко влияют на определенные механизмы действия (например, темтокибарт – ингибитор ИЛ-22; рокатинлимаб и амлителимаб – антитела, связывающиеся с активированными ОХ40 Т-клетками и с лигандом ОХ40L на антигенпрезентирующей клетке; тапинароф – агонист рецепторов ариловых углеводов и т.п.).

Заключение

Помимо того что само заболевание – АД – может по своей сути предрасполагать к инфекциям кожи вирусной, бактериальной, грибковой этиологии, профилактика подобных осложнений должна быть основной стратегией в лечении каждого пациента. Хотя в большинстве случаев кожные инфекции обычно не являются серьезными и в целом не представляют опасность для жизни пациента, адекватная стандартная противовоспалительная терапия топическими кортикостероидами и ингибиторами кальциневрина имеет важное значение в предотвращении развития осложнений АД.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

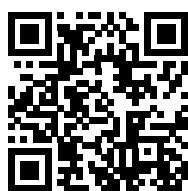
Литература / References

1. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong P. The Infectious Complications of Atopic Dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:3-12. DOI:10.1016/j.anai.2020.08.002
2. Traidl S, Heinrich L, Siegels D, et al. TREATgermany Study Group. High recurrence rate of eczema herpeticum in moderate/severe atopic dermatitis-TREATgermany registry analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(12):1490-8. DOI:10.1111/ddg.15205
3. Narla S, Silverberg J. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan, and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):66-72. DOI:10.1016/j.anai.2017.10.019
4. Reigh EL. Itching and Burning Man. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(6):703-4. DOI:10.1016/j.anai.2024.01.007
5. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, et al. Atopic Dermatitis: Pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36:100-3. DOI:10.12788/j.sder.2017.036
6. Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, et al. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2224-33. DOI:10.1016/j.jid.2018.03.1517
7. Geoghegan J, Irvine A, Foster T. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26:484-97. DOI:10.1016/j.tim.2017.11.008
8. Nakatsuji T, Chen T, Two A, et al. *Staphylococcus aureus* exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136:2192-200. DOI:10.1016/j.jid.2016.05.127
9. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, et al. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med.* 2009;206:2937-46. DOI:10.1084/jem.20091527
10. Schwermann N, Winstel V. Functional diversity of staphylococcal surface proteins at the host-microbe interface. *Front Microbiol.* 2023;14:1196957. DOI:10.3389/fmicb.2023.1196957
11. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight.* 2018;3(4). DOI:10.1172/jci.insight.98006

12. Liu H, Archer N, Dillen C, et al. Staphylococcus aureus epicutaneous exposure drives skin inflammation via IL-36-Mediated T cell responses. *Cell Host Microbe*. 2017;22(653):e5-666.e5. DOI:10.1016/j.chom.2017.10.006
13. Damour A, Garcia M, Seneschal J, et al. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):1-18. DOI:10.1007/s12016-019-08768-3
14. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels N, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):242-6.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2011.02.014
15. Traidl S, Roesner L, Zeitvogel J, Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(10):3017-27. DOI:10.1111/all.14853
16. Lee YJ, Yassa C, Park S, et al. Interactions between Malassezia and New Therapeutic Agents in Atopic Dermatitis Affecting Skin Barrier and Inflammation in Recombinant Human Epidermis Model. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6171. DOI:10.3390/ijms24076171
17. Hobi S, Cafarchia C, Romano V, Barrs V. Malassezia: Zoonotic Implications, Parallels and Differences in Colonization and Disease in Humans and Animals. *J Fungi*. 2022;8:708. DOI:10.3390/jof8070708
18. Tao R, Li R, Wang R. Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatitis. *Mycoses*. 2022;65(3):285-93. DOI:10.1111/myc.13402
19. Darabi K, Hostetler S, Bechtel M, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):125-36. DOI:10.1016/j.jaad.2008.07.058
20. Casagrande B, Flückiger S, Linder M, et al. Sensitization to the yeast Malassezia sympodialis is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 2006;126(11):2414-21. DOI:10.1038/sj.jid.5700431
21. Devos S, van der Valk P. The relevance of skin prick tests for Pityrosporum ovale in patients with head and neck dermatitis. *Allergy*. 2000;55(11):1056-8. DOI:10.1034/j.1398-9995.2000.00782
22. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. DOI:10.1016/j.immuni.2019.03.021
23. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, et al. The Skin Commensal Yeast Malassezia Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019;25(3):389-403. DOI:10.1016/j.chom
24. Ruchti F, Tuor M, Mathew L, et al. $\gamma\delta$ T cells respond directly and selectively to the skin commensal yeast Malassezia for IL-17-dependent fungal control. *PLoS Pathog*. 2024;20(1):e1011668. DOI:10.1371/journal.ppat.1011668
25. Lee A, de Lencastre H, Garau J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18033. DOI:10.1038/nrdp.2018.33
26. Patel D, Jahnke MN. Serious Complications from Staphylococcal aureus in Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(6):792-6. DOI:10.1111/pde.12665
27. Wang V, Keefer M, Ong PY. Antibiotic choice and methicillin-resistant Staphylococcus aureus rate in children hospitalized for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):314-7. DOI:10.1016/j.anai.2018.12.001
28. Labrosse R, Haddad E. Immunodeficiency secondary to biologics. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):686-90. DOI:10.1016/j.jaci.2023.01.012
29. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1331-42. DOI:10.1111/bjd.18643
30. George S, Karanovic S, Harrison D, et al. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD003871.
31. Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):329-37. DOI:10.1007/s12016-016-8548-5
32. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):260-9,269.e1-7. DOI:10.1016/j.jaci.2009.05.020
33. de Beer F, Bakker D, Haeck I, et al. Dupilumab facial redness: Positive effect of itraconazole. *JAAD Case Rep*. 2019;5(10):888-91. DOI:10.1016/j.jidcr.2019.07.020
34. Adam DN, Gooderham MJ, Beecker J, et al. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(6):1135-48. DOI:10.1111/jdv.18922
35. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA et al. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:443-56. DOI:10.1007/s40257-019-00445-7
36. Simpson EL, Silverberg JL, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of Abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:693-707. DOI:10.1007/s40257-021-00618-3
37. Boesjes CM, Van der Gang LF, Zuihthoff N, et al. Effectiveness of Upadacitinib in Patients with Atopic Dermatitis including those with Inadequate Response to Dupilumab and/or Baricitinib: Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv00872. DOI:10.2340/actadv.v103.5243
38. Seegräber M, Worm M, Werfel T, et al. Recurrent eczema herpeticum – a retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):1074-9. DOI:10.1111/jdv.16090
39. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asinowas R, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(3):274-312. DOI:10.1016/j.anai.2023.11.009
40. Chu D, Chu A, Rayner D, et al. Topical treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1493-519. DOI:10.1016/j.jaci.2023.08.030
41. Tsakok T, Schulenburg H, Smith C, et al. The role of yeast in atopic dermatitis revisited: a critical appraisal. *Curr Dermatol Rep*. 2015;4:228-40.
42. Балаболкин И.И., Садикова Т.Е. Клинико-иммунологические варианты atopического дерматита у детей и подростков и эффективность патогенетической терапии. *Педиатрия им. Г.А. Сперанского*. 2013;92(3):6-13 [Balabolkin II, Sadikova TE. Kliniko-immunologicheskie varianty atopicheskogo dermatita u detei i podrostkov i effektivnost' patogeneticheskoi terapii. *Pediatria n.a. GN Speransky*. 2013;92(3):6-13 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU