

О.Д. Александрук

Івано-Франківський національний медичний університет

Вплив лікування на поверхневу мікробіому шкіри хворих на atopічний дерматит та хронічну істинну екзему

Мета роботи — вивчити вплив стандартного лікування на стан бактеріального заселення шкіри у хворих на atopічний дерматит із різним віковим дебютом та у хворих на хронічну істинну екзему.

Матеріали та методи. Поверхнева мікрофлора шкіри вивчена протягом стаціонарного та амбулаторного етапів лікування у 37 дорослих хворих на atopічний дерматит із раннім дебютом хвороби, у 26 хворих — із пізнім дебютом та в 32 хворих на хронічну істинну екзему. Вивчали поверхневу мікробіому віддалених від висипань ділянок шкіри та зон, безпосередньо прилеглих до шкірних виявів дерматозів.

Результати та обговорення. У віддалених від висипань зонах шкіри густина поверхневої мікробіому залишалась стало підвищеною в більшості хворих протягом усього періоду спостереження. Незначна динаміка густини не мала достовірно значимого характеру. Якісний склад мікробіому в цілому був аналогічним такому в здорових осіб контрольної групи. В зонах біля висипань густина колонізації шкіри зменшувалась протягом лікування з динамікою та якістю, відмінною для різних груп. Стаціонарний етап лікування супроводжувався вірогідним зменшенням густини мікробного заселення в хворих на екзему та atopічний дерматит з пізнім віковим дебютом, амбулаторний — зменшенням у хворих на atopічний дерматит із раннім віковим початком. Надмірна колонізація стрептококами зон шкіри біля вогнищ була властива пацієнтам усіх обстежених груп, колонізація стафілококами — хворим на atopічний дерматит з раннім початком та пацієнтам з екземою, заселення грам-негативною паличковою флорою — переважно властива пацієнтам із atopічним дерматитом.

Висновки. Стандартне системне лікування дорослих хворих на atopічний дерматит та хронічну істинну екзему без використання протимікробних засобів істотно не впливає на стан поверхневої мікрофлори ділянок шкіри, що безпосередньо не обробляються топічними лікарськими засобами. Якісна та кількісна динаміка мікробіому в зонах висипань у таких випадках зумовлена використанням топічних форм і засобів догляду за шкірою.

Ключові слова

Атопічний дерматит, екзема, мікробіома шкіри, лікування.

Одночасно із загальною тенденцією до зростання поширеності алергійної патології в світі [4] дерматологи спостерігають істотне збільшення звернень пацієнтів із алергійними хворобами шкіри [11]. Типовим прикладом цієї ситуації є atopічний дерматит (АД) [12], захворюваність на який протягом останніх 30 років неупинно зростає та спричиняє збільшення кількості пов'язаних із цим госпіталізацій, проблем у навчанні або в роботі [10]. Типовими триггерними чинниками розвитку загострень алергодерматозів вважають бактеріальні антигени та суперантигени [6, 9]. На даний час їхній вплив найкраще вивчено щодо АД як типової хронічної алергійної патології зі складним патогенезом

[8]. Дія тригерів у цьому випадку реалізується на тлі характерної для цього дерматозу зміни проникності епідермісу, збільшеної трансепідермальної втрати води та порушенні протимікробного епідермального бар'єра [3]. Стандартне лікування загострень АД та більшості форм хронічної екземи, не ускладнених розвитком вторинної піодермії, не передбачає використання системних антибактеріальних засобів як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапі лікування. Однак використання різних за механізмом дії системних та місцевих лікарських засобів може опосередковано впливати на стан бактеріального заселення шкіри таких пацієнтів.

Мета роботи – вивчити вплив стандартного лікування на стан бактеріального заселення шкіри у хворих на АД із різним віковим дебютом та у пацієнтів з хронічною істинною екземою (ХІЕ).

Матеріали та методи

Обстежено 63 дорослих хворих на АД, діагноз в яких був підтверджений на підставі адаптованих діагностичних критеріїв [2], та 32 – із ХІЕ. Тяжкість перебігу АД та ХІЕ оцінювали за допомогою індексу SCORAD [7]. Критерії невключення в дослідження: наявність на момент госпіталізації еритродермічних та стероїдозалежних форм дерматозів, а також ознак вторинної гнійничкової інфекції шкіри.

Лікування хворих проводили відповідно до чинних клінічних протоколів з лікування АД та ХІЕ із використанням гіпосенсибілізуючих засобів, Н1-гістаміноблокаторів, препаратів седативної дії, ферментних засобів (при порушеннях ферментативної функції підшлункової залози), еубіотиків, топічних кортикостероїдів, інгібіторів кальциневрину, емоментів. Протимікробних засобів топічної та системної дії не використовували.

Стан поверхневої мікробіоти шкіри (ПМШ) вивчали за методикою вогнищевих відбитків у власній модифікації [1]. Дослідження виконували на видимо неушкодженій шкірі живота та зоні, що безпосередньо прилягала до ділянки із типово розташованими висипаннями. Дослідження проводили на початку стаціонарного етапу лікування, по його завершенні та через 1 міс подальшого амбулаторного спостереження і лікування. Як контроль використовували результати обстеження 25 практично здорових осіб.

Результати та обговорення

Із 63 обстежених з АД у 37 встановлено ранній (до 18 років), а в 26 осіб – пізній (у віці старше 18 років) дебют захворювання. Віковий діапазон у 37 хворих (17 чоловіків та 20 жінок) на atopічний дерматит раннього дебюту (АДр) становив від 18 до 48 років. У 16 (42%) пацієнтів клінічні вияви були розцінені як тяжкі (індекс SCORAD > 40), у 17 (46%) – як середньої тяжкості (20 < індекс SCORAD < 40), у 4 (12%) – як легкі (індекс SCORAD < 20). Віковий діапазон 26 хворих (13 чоловіків та 13 жінок) із пізнім віковим дебютом (АДп) становив від 21 до 58 років. Індекс SCORAD у них був 34,5 (28; 43,5) бала. Легкий перебіг визначено у 5 (18%) осіб, середньої тяжкості – у 20 (78%), тяжкий – в 1. У хворих на АД домінували вияви ліхеноїдної (у 30%) та еритематозно-сквамозної з ліхеніфікацією (у 56%) форми з поодинокими ви-

падками еритематозно-сквамозної (4 випадки), везикуло-крустозної (3 випадки) та пруритоглоїдної (2 випадки) форм АД.

Віковий діапазон 32 обстежених із ХІЕ (18 чоловіків та 14 жінок) становив 22–48 роки. У 19% обстежених цієї групи перебіг дерматозу оцінено як легкий (індекс SCORAD < 20), у 74% – як середньої тяжкості (20 < індекс SCORAD < 40), у 6% – як тяжкий (індекс SCORAD > 40). Дисгидротичну форму цього дерматозу виявлено у 16 (50%) осіб, інтертригінозну – у 8 (26%), суху монетопоподібну – у 5 (15%), псоріазоформний варіант – у 3 (9%) пацієнтів.

Отримані результати густини бактеріального заселення поверхневих шарів шкіри у хворих різних груп мали багато спільних ознак. На початку стаціонарного етапу лікування лише у невеликій кількості пацієнтів була нормальна густина ПМШ у зоні неушкоджених ділянок (рис. 1). Найрідше нормальну густина ПМШ визначали у хворих на АДр із властивим їм зниженим антимікробним захистом шкіри [3, 5]. За результатами подальшого спостереження ми не виявили вірогідних змін густини ПМШ у віддалених зонах у жодній з груп спостереження.

Показники якісного складу ПМШ, визначені у хворих на АДр, АДп та ХІЕ в зонах, віддалених від висипань, достовірно не відрізнялись від таких у здорових осіб ні перед початком лікування (рис. 2), ні протягом усього періоду спостереження. Такий результат можна пояснити як відсутністю виразного впливу на протимікробні властивості шкіри призначеного стандартного системного лікування, так і сталістю гігієнічних звичок у пацієнтів дорослого віку.

З урахуванням значення мікробного чинника в ініціації загострень хронічних алергодерматозів закономірним виявився результат дослідження густини ПМШ у зонах, що безпосередньо прилягали до основних вогнищ запальних висипань (рис. 3). Звичайну густина ПМШ визначено лише у 3 (9%) хворих на АДр, у 3 (8%) – на ХІЕ та у 6 (24%) – на АДп. Після стаціонарного етапу комплексного лікування відзначено достовірне збільшення кількості таких пацієнтів серед пацієнтів з АДп та ХІЕ ($p < 0,05$) за незначного збільшення серед хворих на АДр. Упродовж стаціонарного етапу лікування у хворих на АДр достовірно зменшилась ($p < 0,05$) лише кількість випадків надмірної густини ПМШ (з 25 до 6% випадків).

Подальше амбулаторне лікування і спостереження виявило тенденцію, спільну для АДр та ХІЕ: щоденне використання емоментів дало змогу у деяких пацієнтів цих груп нормалізувати кількісний склад ПМШ (у 6 та 4 відповідно; $p < 0,05$), що практично вирівняло частоту зви-

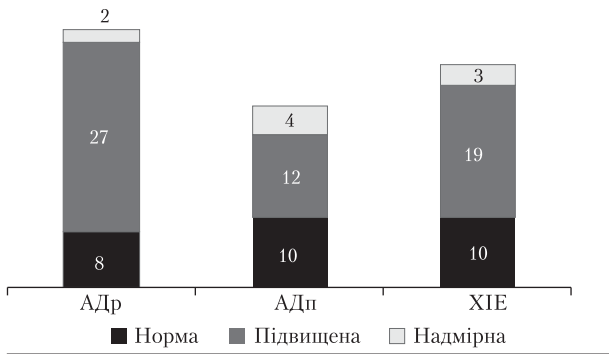


Рис. 1. Випадки нормальної, підвищеної та надмірної густини ПМШ на віддалених від висипань ділянках у хворих на АДр, АДп та ХІЕ на початку стаціонарного етапу лікування, %

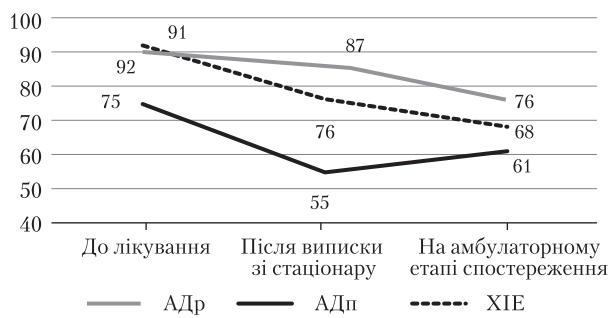


Рис. 3. Відсоток пацієнтів з АДр, АДп та ХІЕ із підвищеною або надмірною густиною ПМШ в зонах висипу на етапах спостереження, %

чайної густини ПМШ на віддаленій від висипань та наближеній до них зонах (27 проти 24% та 39 проти 32% відповідно). У хворих на АДп після виписки зі стаціонару процес набув зворотного характеру — в частини з них (з нормальними показниками ПМШ біля вогнищ) густина ПМШ почала зростати.

На нашу думку, деяку відмінність впливу лікування на густина ПМШ можна пояснити різним досвідом пацієнтів: хворі на АДп та ХІЕ із відносно невеликим досвідом лікування попередніх загострень більш активно та широко стосовно площі висипань використовували місцеві засоби під час стаціонарного етапу, завдяки чому в них суттєво змінювалась ПМШ. Завершення стаціонарного лікування супроводжувалось послабленням дотримання правил догляду за шкірою цими хворими і, як наслідок, зростанням густини ПМШ у частини з них. У той же час хворі на АД з досвідом лікування загострень, починаючи із дитячого віку, максимального ефекту очікували від системних засобів, оцінюючи важливість топічного лікування як другорядну. Як наслідок, вірогідні зміни ПМШ у них почались на амбулаторному етапі,

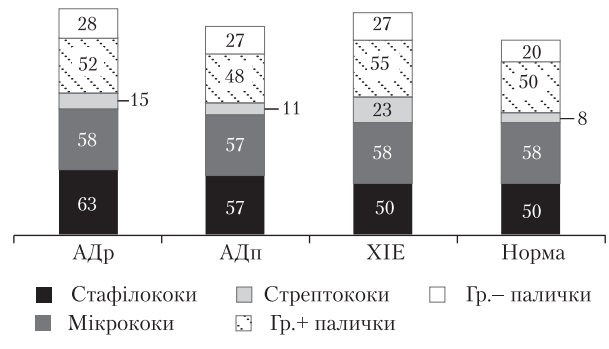


Рис. 2. Якісний склад ПМШ на ділянках, віддалених від висипань, у хворих на АДр, АДп та ХІЕ на початку спостереження порівняно з показниками у здорових осіб, % виявлення

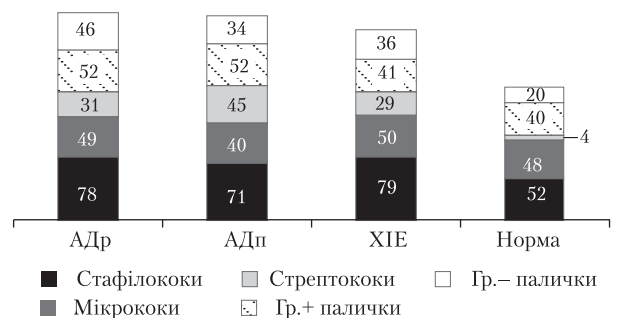


Рис. 4. Якісний склад ПМШ на ділянках, наближених до висипань, у хворих на АДр, АДп та ХІЕ на початку спостереження порівняно з показниками у здорових осіб, % виявлення

коли топічні засоби «повернули свою важливість» в очах хворих.

У зонах шкіри, наближених до вогнища висипань, на початку спостереження у всіх пацієнтів достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб, та на віддалених ділянках ідентифікували стрептококи, а у хворих на АДр та АДп — грамнегативну паличкову флору (рис. 4). Оскільки стрептококи вважають транзитною мікрофлорою шкіри, а грамнегативні палички колонізують переважно зони складок шкіри, поява цих мікроорганізмів у дослідженій зоні скоріш за все пов'язана із тривалими розчухуваннями. У хворих на АДр та ХІЕ також частіше, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), у зоні біля висипань визначали стафілококи. Це може свідчити як про більшу виразність зниженої протимікробної резистентності у них, так і про можливу участь цих мікроорганізмів в ініціації загострення.

Якісні зміни густини ПМШ у хворих на АДр під впливом стандартного лікування набули достовірного характеру та наблизились до показників на віддалених ділянках лише після амбулаторного спостереження протягом 1 міс. На час завершення стаціонарного етапу лікування в

більшості хворих на АДр зона висипань ще залишалась підвищено колонізованою стафілококами, стрептококами та грамнегативною паличковою флорою.

У пацієнтів з АДп вирівнювання якісного складу ПМШ на різних ділянках відбувалось вже на час завершення стаціонарного етапу лікування. Визначали достовірне ($p < 0,05$) зниження частоти висівання стрептококів та грамнегативних паличок. Ці результати зберігались протягом амбулаторного етапу спостереження, їх можна пояснити суттєвим зменшенням інтенсивності свербіжності та пов'язаних із ним розчухувань.

У хворих на ХІЕ завершення стаціонарного етапу лікування супроводжувалось повноцінним вирівнюванням якісного складу ПМШ на різних ділянках шкіри за рахунок зниження ($p < 0,05$) частоти висівання як стафілококів, так і стрептококів. Подальше перебування під амбулаторним спостереженням виявило нові епізоди колонізації шкіри зони висипань стрептококами. На нашу думку, пояснення цьому слід шукати в активному поверненні пацієнтів до трудової діяльності одразу після виписки, адже у 85% з них вогнища екзематозних висипань спостерігались на верхніх кінцівках.

Висновки

1. Спільною ознакою у хворих на АДр та АДп та у пацієнтів із ХІЕ можна вважати схильність до

підвищеної густини колонізації шкіри бактеріями, що властиві для нормальної мікробіоти шкіри людини.

2. Загострення АД та ХІЕ супроводжуються локальним посиленням колонізації шкіри певними мікроорганізмами: стрептококами, стафілококами та грамнегативною паличковою флорою. Стрептококи як маркер «забруднення» шкіри внаслідок розчухувань посилено колонізують шкіру всіх обстежених. На тлі зниження протимікробної резистентності у хворих на АДр та ХІЕ шкіру посилено колонізують стафілококи. Грамнегативна паличкова флора колонізує шкіру всіх хворих на АД у зв'язку із частотою локалізацією вогнищ висипань у складках шкіри.

3. Стандартне системне лікування хворих на АД та ХІЕ без використання системних протимікробних засобів істотно не впливає на якісний та кількісний склад ПМШ.

4. Використання топічних засобів стероїдної і нестероїдної протизапальної дії сприяє вирівнюванню густини та якісного складу ПМШ у частини пацієнтів з АД та ХІЕ: у хворих на ХІЕ та АДп це відбувається по завершенні стаціонарного етапу лікування, в осіб з АДр — протягом подальшого амбулаторного спостереження. Динаміка мікрофлори в зонах висипань спричинена, ймовірно, погіршенням умов для бактеріальної колонізації шкіри.

Список літератури

1. Александрук О.Д. Комплексне лікування мікробної екземи із використанням спіруліни та мікрохвильової резонансної терапії: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.20.— К., 1999.— 171 с.
2. Бережний В.В., Білозоров О.П. Діагностика та терапія atopічного дерматиту (стандарты діагностики та терапії).— К., 2002.— 30 с.
3. Данби С., Василюпулус Й., Хедграфт Д. и др. Нарушение эпидермального барьера при atopическом дерматите // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 28–41.
4. Калюжна Л.Д., Ошивалова О.О., Бойчук А.М., Резнікова А.А. Погляд на лікування алергодерматозів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 56–60.
5. Федотов В.П., Дюдюк Ф.Д., Степаненко В.І. Дерматовенерологія.— Дніпропетровськ—Київ, Свидлер А.Л., 2008.— 599 с.
6. Aberg K.M., Man M.Q., Gallo R.L. et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers // J. Invest. Dermatol.— 2008.— Vol. 128.— P. 917–925.
7. Afsar E.S., Isleten F., Sonmez N. Children with atopіc dermatitis do not have more anxiety or different cortisol levels compared with normal children // J. Cutan. Med. Surg.— 2010.— Vol. 14, N 1.— P. 13–18.
8. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome // Nat. Rev. Microbiol.— 2018.— Vol. 16, N 3.— P. 143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.
9. Elias P.M. The skin barrier as an innate immune element // Sem. Immunopath.— 2007.— Vol. 29.— P. 3–14.
10. Madhok V., Futamura M., Thomas K.S., Barbarot S. What's new in atopіc eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues // Clin. Exp. Dermatol.— 2015.— Vol. 40.— P. 238–242.
11. Nutten S. Atopіc dermatitis: global epidemiology and risk factors // Ann. Nutr. Metab.— 2015.— Vol. 66 (suppl. 1).— P. 8–16.
12. Williams H.C. Epidemiology of human atopіc dermatitis — seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance // Vet. Dermatol.— 2013.— Vol. 24.— P. 3–9.

А.Д. Александрук

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Влияние лечения на поверхностную микробиому кожи больных с atopическим дерматитом и хронической истинной экземой

Цель работы — изучить влияние стандартного лечения на состояние бактериального заселения кожи у больных с atopическим дерматитом с разным возрастным дебютом и у больных хронической истинной экземой.

Материалы и методы. Поверхностная микрофлора кожи изучена в течение стационарного и амбулаторного этапов лечения у 37 взрослых больных с atopическим дерматитом с ранним дебютом болезни, у 26 больных — с поздним дебютом и у 32 больных с хронической истинной экземой. Изучали поверхностную микробиому отдаленных от высыпаний зон кожи и участков, непосредственно прилегающих к кожным проявлениям дерматозов.

Результаты и обсуждение. В отдаленных от высыпаний зонах кожи густота поверхностной микробиомы оставалась повышенной у большинства больных в течение всего периода наблюдения. Незначительная динамика густоты не имела достоверно значимого характера. Качественный состав микробиомы в целом был аналогичным такому у здоровых лиц контрольной группы. В зонах возле высыпаний густота колонизации кожи уменьшалась в течение лечения с динамикой и качеством, отличными для разных групп. Стационарный этап лечения сопровождался достоверным уменьшением густоты микробного заселения у больных с экземой и atopическим дерматитом с поздним возрастным дебютом, амбулаторный — уменьшением у больных с atopическим дерматитом с ранним возрастным началом. Чрезмерная колонизация стрептококками зон кожи возле очагов характерна для всех обследованных групп, колонизация стафилококками — больным с atopическим дерматитом с ранним началом и пациентам с экземой, заселение грамм-отрицательной палочковой флорой — преимущественно пациентам с atopическим дерматитом.

Выводы. Стандартное системное лечение взрослых больных с atopическим дерматитом и хронической истинной экземой без использования противомикробных средств существенно не влияет на состояние поверхностной микрофлоры участков кожи, непосредственно не обрабатываемых топическими лекарственными средствами. Качественная и количественная динамика микробиомы в зонах высыпаний в таких случаях обусловлена использованием топических форм и средств ухода за кожей.

Ключевые слова: atopический дерматит, экзема, микробиома кожи, лечение.

O.D. Aleksandruk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Influence of treatment on superficial skin microbiome in atopic dermatitis and chronic true eczema patients

Objective — to determine influence of standard treatment on bacterial skin colonization in atopic dermatitis patients with early and late age of onset and in chronic true eczema patients.

Materials and methods. Superficial skin microflora was examined in 37 adult patients with atopic dermatitis of early onset, in 26 patients — with the late onset, and in 32 patients with chronic true eczema during in-patient and out-patient treatment. Superficial microbiome of distant and neighboring to skin lesions regions was investigated.

Results and discussion. Density of skin microbiome in distant skin regions stayed increased in majority of the patients during all the observation period. Mild changes of microbiome density had no significance. Qualitative content of the microbiome was similar to that in healthy volunteers had. Density of the patients' skin colonization decreased at neighboring to lesions regions during the treatment with dynamics and quality different for examined groups of patients. In-patient treatment significantly decreased microbial skin colonization in eczema and late onset atopic dermatitis patients, out-patient treatment — in atopic dermatitis patients with early start. Excessive colonizing of those zones with Streptococci was common to all investigated groups, with Staphylococci — to atopic dermatitis patients of early onset and for eczema patients, Gram-negative rod-like bacteria — mostly to atopic dermatitis patients.

Conclusions. Standard systemic treatment of patients with atopic dermatitis and chronic true eczema without antimicrobials substantially does not influence superficial microflora of skin that was not influence directly with topical treatments. Quantitate and qualitative dynamic of skin microbiome at sites of lesions in such cases is due to use of topical treatments and skin care products.

Key words: atopic dermatitis, eczema, skin microbiome, treatment.

Дані про автора:

Александрук Олександр Дмитрович, зав. кафедри дерматології та венерології
Івано-Франківського національного медичного університету
76018, Івано-Франківськ, вул. Короля Данила, 6
E-mail: odaleksandruk@ukr.net