

**В.Н. Короткий¹, А.А. Тихомиров²,
Б.Н. Гамаюнов², Н.Г. Короткий¹**

¹ Российский государственный медицинский университет, Москва

² Российская детская клиническая больница, Москва

Новые возможности негормональной наружной терапии хронических воспалительных заболеваний кожи у детей

В настоящее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости атопическим дерматитом (АД) и псориазом, что объясняет всевозрастающий интерес к хроническим воспалительным заболеваниям кожи и диктует поиск новых методов лечения. Неотъемлемая часть комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний кожи, особенно у детей, – наружная терапия. Средства на основе пиритионов цинка позволили достичь клиническую ремиссию у 56 (74,7%) детей, значительное улучшение – у 13 (17,3%), улучшение – у 6 (8%). Случаев отсутствия эффекта или ухудшения со стороны кожного процесса у пациентов с АД и вульгарным псориазом мы не наблюдали.

Ключевые слова: атопический дерматит, псориаз, наружная терапия, дети.

Контактная информация: Короткий Николай Гаврилович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии РГМУ; тел.: (495) 936-93-88.

© Коллектив авторов, 2010

Среди хронических воспалительных заболеваний кожи у детей наиболее часто встречаются атопический дерматит (АД) и вульгарный псориаз. АД – одно из наиболее распространенных в мире кожных заболеваний у младенцев и детей. Термин «атопический дерматит», как правило, определяет иммунологическую (аллергическую) концепцию патогенеза заболевания, основанную на понятии атопии как генетически обусловленной способности организма к выра-

ботке высокой концентрации общего и специфических IgE-антител в ответ на действие аллергенов окружающей среды. Однако в развитии АД участвуют не только специфические (иммунные), но и неспецифические (не иммунные) механизмы. Кожа детей, страдающих АД, отличается повышенной неспецифической гиперреактивностью на действие триггерных раздражителей, нарушением барьерной функции, увеличением трансэпидермальной потери воды с

V.N. KOROTKIY, A.A. TIKHOMIROV, B.N. GAMAYUNOV, N.G. KOROTKIY

New capabilities of non-hormonal external therapy of chronic inflammatory skin diseases in children

There is currently a growing incidence rate of atopic dermatitis (AD) and psoriasis that accounts for an ever increasing concern for chronic inflammatory skin diseases and provides a compelling reason for seeking new treatment options. External therapy forms an essential part of complex therapy for chronic inflammatory skin disorders, particularly in children. Medications based on zinc pyrithiones were instrumental in achieving clinical remission in 56 (74,7%) cases, 13 (17,3%) children showed considerable improvement and improvement was observed in 6 (8%) children. There were no cases of zero effect or deterioration in skin condition in patients with AD or vulgar psoriasis.

Key words: atopic dermatitis, psoriasis, external therapy, children.

развитием выраженной сухости, изменением микроциркуляции с парадоксальной сосудистой реакцией, а также повышенным уровнем обсемененности различной микрофлорой. Так, например, 90% больных АД – носители *Staphylococcus aureus*, а у 60% больных обнаруживают ассоциации стафилококка и стрептококка. При локализации высыпаний на коже лица и шеи специфические IgE к белкам *Malassezia furfur* обнаруживают в 100% случаев [1].

Псориаз – также актуальная медико-социальная проблема. Различают два типа заболевания. Псориаз I типа связан с системой HLA антигенов (HLA Cw6, HLA B13, HLA B 17). Этим типом псориаза страдает 65% больных, а дебют заболевания приходится на молодой и детский возраст. Псориаз II типа не связан с системой HLA антигенов и возникает в более старшем возрасте. Несомненно, большую роль в патогенезе псориаза играют изменения иммунной системы, либо обусловленные генетически, либо приобретенные под влиянием внешних и внутренних факторов. Провоцирующими моментами могут быть травмы кожи, стресс, применение некоторых медикаментов, инфекционные заболевания (особенно вызванные стрептококком, вирусными патогенами) и др. Многолетнее течение псориаза обычно сопровождается чередованием рецидивов и ремиссий. В детском возрасте дерматоз имеет свои клинические особенности. Так, с достаточно высокой частотой встречаются: летняя форма (38–41% случаев), формы с поражением ладоней, артропатическая форма. Нетипичность первых проявлений заболевания также свойственна детям: высыпания могут иметь атипичную локализацию, сопровождаться сильным зудом. К нетипичным формам относятся каплевидный псориаз, протекающий с острым началом, лихорадкой, явлениями ОРЗ; «пеленочный» псориаз, «маски» атопического дерматита, себорейного дерматита и др. Среди всех клинических разновидностей дерматоза наиболее часто в детской дерматологической практике встречается вульгарный псориаз.

Наблюдается тенденция к росту заболеваемости АД и псориазом, что объясняет всевозрастающий интерес к хроническим воспалительным заболеваниям кожи и диктует поиск новых методов лечения. неотъемлемая часть комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний кожи, особенно у детей, – наружная терапия. Повышение эффективности местного лечения требует дифференцированного подхода и рационального использования наружных лекарственных средств и различных их форм с целью положительного влияния на течение патологического кожного процесса. Исчезновение или уменьшение под влиянием наружной терапии клинических, в том числе субъективных проявлений кожного заболевания благоприятно сказывается на об-

щем и психоэмоциональном состоянии ребенка [1].

Относительно недавно для наружной терапии хронических воспалительных заболеваний кожи был предложен пиритион цинка (ПЦ). Средства на основе ПЦ, использовавшиеся ранее и хорошо зарекомендовавшие себя в лечении себорейного дерматита и перхоти, химически неустойчивы (характерное свойство пиритионов) и плохо проникают в глубокие слои эпидермиса. Компании «Хеминова Интернациональ» удалось разработать лекарственные формы ПЦ, которые отличаются очень высокой стабильностью, – так называемый активированный ПЦ, оригинальный препарат Скин-Кап («Хеминова Интернациональ», С.А., Испания). В отличие от топических кортикостероидов активированный ПЦ при сопоставимой и даже большей эффективности не имеет существенных побочных эффектов, его можно использовать в разных клинических ситуациях. В последнее десятилетие появились сообщения об эффективном использовании в качестве средства местной терапии АД активированного ПЦ (Скин-Кап) – противовоспалительного препарата с противогрибковым и антибактериальным действием. Было показано, что применение препарата Скин-Кап приводит к значительному снижению выраженности воспаления, уменьшению площади поражения кожи и интенсивности симптомов заболевания, позволяет достигать стойкой клинической ремиссии [2–5]. По результатам проведенного многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования препарат Скин-Кап показал выраженную эффективность при лечении АД у детей. В подавляющем большинстве случаев применение препарата приводило к существенному уменьшению и полному прекращению кожного зуда, регрессу воспалительных изменений кожи, снижению потребности в дополнительном приеме антигистаминных и противовоспалительных препаратов. Достигнутая клиническая ремиссия сохранялась и после отмены препарата [2].

Благодаря уникальному разнонаправленному механизму действия, включающему противомикробную и противогрибковую активность, противовоспалительную и проапоптогенную активность, ПЦ представляет собой эффективное средство для наружной терапии вульгарного псориаза. Доказано, что в основе патогенеза псориаза лежит хроническое Т-клеточное воспаление. Кроме того, важным патогенетическим звеном является также угнетение апоптоза кератиноцитов и иммунокомпетентных клеток, что, однако, может быть вторичным по отношению к собственно воспалению.

Активированный ПЦ, так же как и топические глюкокортикостероиды, способен угнетать воспаление и активировать апоптоз. Было установлено, что

при применении дважды в день при псориазе этот препарат уже через 5 часов после первого нанесения приводил к снижению количества нейтрофилов в дерме и эпидермисе. Активированный ПЦ вызывал также уменьшение лимфоцитарной инфильтрации. Ключевые клетки воспаления при псориазе: CD4+ лимфоциты, синтезирующие ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ) и интерферон γ . Эти цитокины являются хемоаттрактантами нейтрофилов, активируют дермальные Т-лимфоциты и кератиноциты. Последние в свою очередь продуцируют ИЛ-8, ФНО α , которые совместно с ИЛ-1 стимулируют пролиферацию этих клеток.

Поскольку применение ПЦ при псориазе сопровождается снижением количества клеток воспаления, предшествующим активации апоптоза, можно сделать вывод, что ПЦ способен угнетать синтез цитокинов активированными лимфоцитами и, возможно, кератиноцитами. Гистологический анализ позволил установить, что применение ПЦ при псориазе сопровождается быстрыми – в течение первых суток – гистологическими изменениями, включающими снижение плотности нейтрофилов в дерме, лимфоцитов – в эпидермисе, выраженности отека сосочков дермы, паракератоза и акантоза. Максимальное улучшение гистологической картины, становящейся близкой к нормальной, наблюдалось через 1–2 недели терапии.

В недавно проведенном исследовании было показано, что *in vitro* ПЦ обладает выраженным проапоптогенным действием в отношении тимоцитов и лимфоцитов селезенки мыши, а также линий Т- и В-лимфоцитов человека. Процессы ПЦ-зависимой стимуляции апоптоза сопровождались увеличением экспрессии *BimL*, *BimEL* и *BimS*, антагонистов антиапоптотических факторов *Bcl-2* и *Bcl-xL*, активацией митохондриального апоптотического пути и далее – каспазного каскада. Способность активированного ПЦ связываться с фосфолипидами, нарушать проницаемость мембран и вызывать их деполяризацию может приводить к высвобождению из мембран митохондрий цитохрома С, сборке апоптосомы и активации каспазного каскада без промежуточной стимуляции экспрессии проапоптогенных факторов. Было показано, что в отношении тимоцитов мыши ПЦ в концентрации 400 пМ обладает проапоптогенной активностью, сопоставимой с таковой у дексаметазона в концентрации в 2,5 раза выше. Введение в среду инкубации хелатора цинка, способного проникать внутрь клетки, полностью блокировало ПЦ-зависимый апоптоз. При этом необходимо отметить, что свойство ПЦ активировать апоптоз определяется не только ионами цинка, но и молекулой препарата в целом. Было установлено, что ПЦ обладает существ-

венно большим проапоптогенным эффектом в сравнении с сульфатом цинка и пиритионом натрия. Возможно, это связано с лучшей способностью ПЦ проникать внутрь клеток: мембрана плохо проницаема для полярных ионов (отсюда меньший эффект сульфата цинка), а пиритион выполняет роль ионофора (переносчика ионов через мембрану).

Таким образом, благодаря противовоспалительной и проапоптогенной активности ПЦ обладает высокой клинической эффективностью в лечении хронических воспалительных заболеваний кожи. В 2007 году под общим руководством акад. А.А. Кубановой было проведено двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование эффективности местного применения активированного цинк пиритиона при легком и среднетяжелом папулезно-бляшечном псориазе (исследование «Антрацит»). Сравнение результатов этого исследования с данными, опубликованными ранее, позволяет утверждать, что этот нестероидный препарат обладает эффективностью, которая по меньшей мере сопоставима с применением комбинации топических кортикостероидов и аналогов витамина D β .

Совокупность имеющихся данных о фармакодинамике ПЦ, его клинической эффективности и безопасности применения позволяет позиционировать это средство как одно из наиболее эффективных в ряду используемых для местной терапии легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза. Применение активированного ЦП при псориазе характеризуется быстрым и выраженным результатом терапии, сопоставимым с эффективностью топических кортикостероидов и их комбинации с аналогами витамина D β , высокой безопасностью и хорошей переносимостью, простотой и удобством применения, а также удовлетворенностью пациентов. Активированный ПЦ обладает очень хорошим профилем безопасности, практически не всасывается с поверхности кожи, не имеет раздражающего и повреждающего действия даже при аппликации 20%-ного состава (концентрация, в 100 раз превышающая содержание ПЦ в креме и аэрозоле Скин-Кап) и, несмотря на способность влиять на процессы апоптоза и иммунологические реакции, не оказывает цитостатического эффекта и не воздействует на синтез ДНК. В целом ПЦ при местном применении – один из наиболее безопасных препаратов [2, 6, 7].

Это дало нам основание применить препараты линии Скин-Кап в лечении детей разных возрастных групп с АД и вульгарным псориазом. Под нашим наблюдением находились 45 детей с АД и 30 больных с вульгарным псориазом различной степени тяжести. Для объективной оценки степени тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии у детей с АД мы использовали коэффициент

SCORAD (кS). Этот коэффициент объединяет площадь поражения кожи, степень выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, экскориации, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи и/или нарушение сна) симптомов. В соответствии с полученными значениями коэффициента SCORAD мы разделили всех детей с АД на три группы по степени тяжести течения кожного процесса (табл. 1).

Клиническую оценку степени тяжести и эффективности проводимой терапии у пациентов с вульгарным псориазом мы проводили с помощью индекса PASI. Этот коэффициент объединяет площадь поражения кожи, степень выраженности объективных (эритема, шелушение, инфильтрация) и субъективных (зуд кожи) симптомов. В соответствии с полученными значениями индекса PASI мы разделили всех больных на три группы по степени тяжести течения кожного процесса (табл. 2).

До начала лечения и в процессе проводимой терапии всем больным назначали комплексные общелaborаторные исследования, включая общий анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, УЗИ брюшной полости и другие исследования, по необходимости – консультации специа-

листов. Из сопутствующей терапии допускалось назначение седативных препаратов, антигистаминных средств, витаминов. В наружной терапии исключали применение каких-либо препаратов, кроме препаратов Скин-Кап. Выбор лекарственной формы осуществлялся в зависимости от локализации высыпаний и выраженности воспалительной реакции. При поражении кожи волосистой части головы у пациентов с АД и вульгарным псориазом применяли 1%-ный шампунь Скин-Кап и 0,2%-ный аэрозоль Скин-Кап. У детей с АД при наличии явлений везикуляции и мокнутия, а также у больных вульгарным псориазом с экссудативными элементами мы использовали 0,2%-ный аэрозоль Скин-Кап два раза в день. Все пациенты получали 0,2%-ный крем Скин-Кап на очаги воспаления два раза в день.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, без эффекта и отражали в виде графиков изменения значения SCORAD и PASI соответственно на 7-й, 14-й и 21-й дни от начала исследования (график 1, 2).

На динамику основных клинических проявлений хронических воспалительных заболеваний кожи у детей в первую неделю лечения повлияло значитель-

Таблица 1

Распределение больных с атопическим дерматитом по группам в зависимости от значения коэффициента SCORAD (кS)

Группа больных	Степень тяжести заболевания/кS	Среднее значение кS	Количество больных
I	Легкая / 0-20	16,5	24
II	Средняя / 20-40	32,0	19
III	Тяжелая / >40	52,5	2
Итого			45

Таблица 2

Распределение больных с вульгарным псориазом по группам в зависимости от значения индекса PASI

Группа больных	Степень тяжести заболевания/PASI	Среднее значение PASI	Количество больных
I	Легкая / 0-10	8,6	16
II	Средняя / 10-50	28,3	12
III	Тяжелая / >50	50,2	2
Итого			30

График 1

Динамика кS у детей, страдающих АД, в процессе терапии Скин-Кап

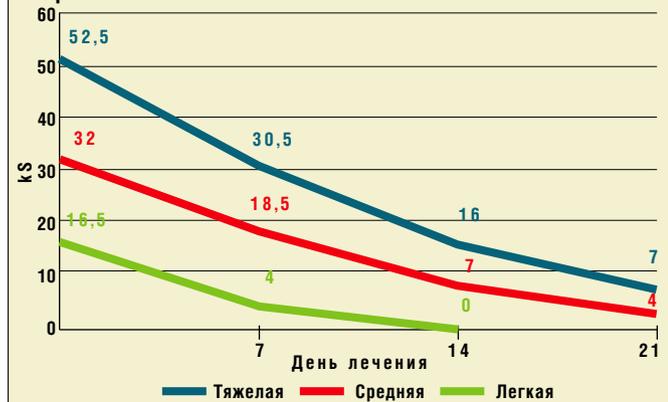


График 2

Динамика индекса PASI у детей, страдающих вульгарным псориазом, в процессе терапии Скин-Кап

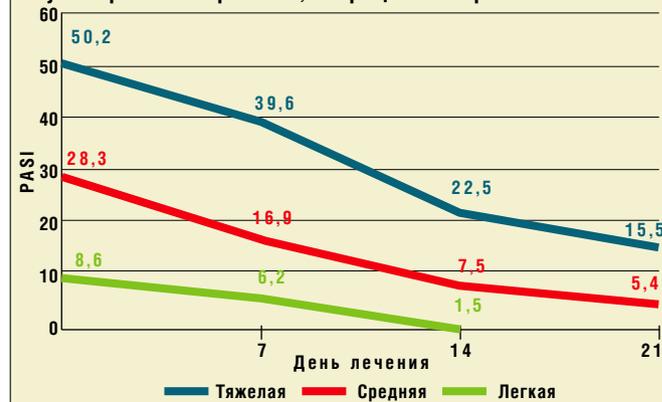


Таблица 3

Клиническая эффективность применения препаратов Скин-Кап в терапии у детей с атопическим дерматитом различной степени тяжести

Результат лечения	Степень тяжести заболевания			Всего детей
	легкая (n=24)	средняя (n=19)	тяжелая (n=2)	
Клиническая ремиссия	24	11	-	35
Значительное улучшение	-	8	-	8
Улучшение	-	-	2	2
Без изменений	-	-	-	-
Ухудшение	-	-	-	-
Всего детей	24	19	2	45

Таблица 4

Клиническая эффективность применения препаратов Скин-Кап в терапии у детей с вульгарным псориазом различной степени тяжести

Результат лечения	Степень тяжести заболевания			Всего детей
	легкая (n=16)	средняя (n=12)	тяжелая (n=2)	
Клиническая ремиссия	16	5	-	21
Значительное улучшение	-	5	-	5
Улучшение	-	2	2	4
Без изменений	-	-	-	-
Ухудшение	-	-	-	-
Всего детей	16	12	2	30

ное уменьшение или исчезновение эритемы и зуда. Разрешение папулезной инфильтрации, распространенности кожного процесса наблюдалось с первой по третью неделю терапии в зависимости от тяжести течения заболевания. Результаты оценки клинической эффективности использования препаратов Скин-Кап у детей с хроническими воспалительными дерматозами представлены в *таблицах 3, 4*.

Обобщая результаты применения препаратов Скин-Кап в терапии детей с наиболее распространенными хроническими воспалительными заболеваниями кожи, мы констатировали клиническую ремиссию у 56 (74,7%) детей, значительное улучшение – у 13 (17,3%), улучшение – у 6 (8%). Случаев отсутствия эффекта или ухудшения со стороны кожного процесса у пациентов с АД и вульгарным псориазом мы не наблюдали.

Таким образом, препараты Скин-Кап – современные, эффективные средства наружной терапии для лечения хронических воспалительных заболеваний кожи различной степени тяжести. Наличие различных лекарственных форм позволяет использовать Скин-Кап в зависимости от выраженности воспалительной реакции, распространенности патологического кожного процесса и его локализации. Обладая хорошей переносимостью, Скин-Кап прост и удобен в применении, может использоваться в качестве средства для монотерапии, а также в составе поликомпонентной терапии для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД и псориаза.

Литература

1. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). – Тверь: Губернская медицина, 2001.
2. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (Скин-Кап) в лечении атопического дерматита у детей (результаты российского многоцентрового исследования) // Вест. педиатр. фармакологии и нутрициологии, 2006, №3 (6), с. 28–31.
3. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения крема «Скин-Кап» // Аллергология, 2006, №3, с. 7–11.
4. Позднякова О.Н. Местная терапия себореи и себорейного дерматита // Вест. дерматол. и венерол., 2005, №5, с. 45–47.
5. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батура А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита // Росс. аллергол. жл, 2004, №1, с. 58–61.
6. Самсонов В.А., Димант Л.Е., Иванова Н.К., и др. Скин-Кап (активированный цинка пиритионат) в терапии больных псориазом // Вест. дерматол. и венерол., 2000, №5, с. 37–39.
7. Rowlands C.G., et al. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione. Am J Dermatopathol 2000; 32 (3): 272–6.