Вирулентность S. aureus является результатом скоординированной деятельности нескольких выделяемых им токсинов и ферментов, а также большого количества белков на бактериальной поверхности, которые связывают внеклеточные матричные и плазменные белки организма человека.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что кожа больных АтД чаще заселеляется фенотипически более агрессивными штаммами стафилококка, что необходимо учитывать при выборе оптимальной тактики антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leung D. Y. M., Tharp M., Boguniewicz M. Atopic dermatitis (atopic eczema). In: Freedberg I. M., Eisen A. Z., Wolff K., et al., eds. Fitzpatrick’s dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1998, v. 1, p. 1464-1480.

2. Гомберг М. А., Соловьев А. М., Аковбян М. А. Атопический дерматит. Рус. Мед. Журн., 1998, т. 6, с. 1328-1335.

3. Торопова Н. П., Синявская О. А., Градинаров А. М. Тяжелые (инвалидизирующие) формы атопического дерматита у детей. Методы медико-социальной реабилитации. Рус. Мед. Журн., 1997, т. 5, с. 713-720.

4. Nizet V., Ohtake T., Lauth X., et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. — Nature, 2001, v. 414, p. 454-457.

5. Panyutich A., Shi J., Boutz P. L. et al. Porcine polymorphonuclear leukocytes generate extracellular microbicidal activity by elastase-mediated activation of secreted proprotegrins. Infect. Immunol., 1997, v. 65, p. 978-985.

6. Morishita Y., Tada J., Sato A. et al. Possible influences of Staphylococcus aureus on atopic dermatitis — the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins. Clin. Exp. Allergy, 1999, v. 29, p. 1110-1117.

7. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N. Engl. J. Med., 2002, v. 347, p. 1151-1160.

8. Sieprawska-Lupa M., Mydel P., Krawczyk K. et al. Degradation of human antimicrobial peptide LL-37 by Staphylococcus aureus-derived proteinases. Antimicrob. Agents Chemother., 2004, v. 48, p. 4673-4679.

9. Hauser C., Wüthrich B., Matter L. et al. Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis. Dermatologica, 1985, v. 170, p. 35-39.

10.Breuer K., Kapp A., Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. Allergy, 2001, v. 56, p. 1034-1041.

11. Monti G., Tonetto P., Mostert M., Oggero R. Staphylococcus aureus skin colonization in infants with atopic dermatitis. Dermatology, 1996, v. 93. p. 83-87.

12. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index (Consensus Report of the European Task Force on atopic dermatitis). Dermatology., 1993, v. 186, p. 23-31.

13. Bleeg H. S., Reinholdt J., Kilian M. Bacterial immunoglobulin a proteases monitored by continuous spectrophotometry. FEBS., 1985, v. 188., p. 357-362.

14. Astrup T., Mullertz S. The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. Biophysics., 1952, v. 40, p. 346-357.

15. Sun Q., Smith G. M., Zahradka C., McGavin M. J. Identification of D motif epitopes in Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein for the production of antibody inhibitors of fibronectin binding. Infect. Immun., 1997, v. 65, p. 537-543.

16. Karlsson A., Saravia-Otten P., Tegmark K. et al. Decreased amounts of cell wall-associated protein A and fibronectin-binding proteins in Staphylococcus aureus sarA mutants due to up-regulation of extracellular proteases. Infect. Immun., 2001, v. 69, p. 4742-4748.

17. McAleese F. M., Walsh E. J., Sieprawska.M. et al. Loss of clumping factor B fibrinogen binding activity by Staphylococcus aureus involves cessation of transcription, shedding and cleavage by metalloprotease. J. Biol. Chem., 2001, v. 276, p. 29969-29978.

18. Lindsay J. A., Foster S. J. Interactive regulatory pathways control virulence determinant production and stability in response to environmental conditions in Staphylococcus aureus. Mol.Gen. Genet., 1999, v. 262, p. 323-331.

19. Prokesova L., Potuznikova B., Potempa J. et al. Cleavage of human immunoglobulins by serine proteinase from Staphylococcus aureus. Immunol. Lett., 1992, v. 31, p. 259-265.

20. Cheung, A. L., Eberhardt K., Heinrichs J. H. Regulation of protein A synthesis by the sar and agr loci of Staphylococcus aureus. Infect. Immun., 1997, v. 65, p. 2243-2249.

Активированный цинк пиритион (Скин-Кап) в лечении атопического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования)

Р. С. ФАССАХОВ, Е. О. СУКМАНСКАЯ, И. Д. РЕШЕТНИКОВА, Д. И. ВЛАДИМИРОВА,
Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора.
А. Н. ПАМПУРА, М. О. СМИРНОВА, А. А. ЧУСЛЯЕВА,
МОСКОВСКИЙ НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава.
Д. С. КОРОСТОВЦЕВ, С. Г. ЛАЗАРЕВА, Р. Н. АРАКЕЛЯН, Т. И. АНТОНОВА,
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Введение

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных заболеваний детского возраста. Согласно Международным и Национальным согласительным документам, успех лечения обеспечивается мероприятиями, направленными на элиминацию причинно-значимых аллергенов, а также оптимальный подбор средств системной и местной терапии [1-3].

Арсенал средств местной терапии включает в себя наряду со средствами ухода за кожей топические кортикостероиды, нестероидные ингибиторы воспалительных цитокинов и противомикробные препараты [1, 2, 4].

В последнее десятилетие появились сообщения об эффективном использовании в качестве средства местной терапии атопического дерматита активированного цинк-пиритона (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 [5-7]. Однако эти исследования выполнены на ограниченном контингенте больных, и в боль-

шинстве своем не удовлетворяют современным требованиям доказательной медицины. В связи с этим, было предпринято Российское многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах по эффективности и безопасности наружного применения препарата Скин-кап у детей страдающих атопическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности активированного цинк пиритиона (Скин-кап) в двух лекарственных формах: крем и аэрозоль у детей больных атопическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатель	СКИН-КАП (n=60)	ПЛАЦЕБО (n=34)
Возраст (лет)	7,23 ±0,6	7,70±0,8
Длительность заболевания (мес.)	77,28±6,9	81,29 ±10,55
Лекарственная аллергия	25,42%	25%
Сопутствующие аллергические заболевания	53,44%	50%
Сопутствующие заболевания ЖКТ	35,13%	40%
Сопутствующие заболевания гепатобилиарной системы	29,72%	36,36%
Общий IgE (МЕ)	472,75±100,18	308,79±81,51

Пациенты и методы

В исследование было включено 94 пациента в возрасте от 1 до 16 лет включительно (табл. 1), которым был установлен диагноз «атопический дерматит» в соответствии с Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis [8, 9] с индексом SCORAD от 20 до 60 баллов. Больные были рандомизированы на 2 лечебные группы в соотношении 2:1, которые получали терапию 0,2% Скин-кап аэрозоль или 0,2% Скин-кап крем 2 раза в день в течение 21 дня или плацебо-контроль (основа Скин-кап) 2 раза в день в течение 21 дня (рис. 1).

На протяжении лечебного периода (визит 1-5), пациенту, помимо исследуемого препарата при сохранении симптомов дерматита дополнительно был разрешен прием Н1-гистаминоблокаторов и топических стероидов III класса по потребности. Прием этих препаратов фиксировался в соответствующем разделе дневника пациента. Всем пациентам была рекомендована унифицированная программа ухода за кожей, включающая увлажняющий крем «Мюстела» (Россия).

Таблица 2. Изменение индекса SCORAD по отношению к исходному на 30%, 50% и 90%

Изменение индекса SCORAD по отношению к исходному на	30%	50%	90%
Пациенты, получавшие СК (%)	91,23	82,46	14,04
Пациенты, получавшие плацебо (%)	72,0	64,0	12,0

Основными конечными точками при оценке эффективности терапии являлись:

— количество пациентов нуждающихся в дополнительном использовании топических кортикостероидов;

— выраженное в процентах количество пациентов, у которых зуд купировался полностью или был минимален (визуальная аналоговая шкала).

В качестве дополнительных конечных точек были выбраны:

— выраженное в процентах количество больных, у которых достигнуто 90%, 50%, 30% снижение индекса SCORAD по сравнению с исходным;

— выраженное в процентах снижение индекса SCORAD по сравнению с исходным;

— снижение степени тяжести по шкале IGA [10, 11];

— количество больных выбывших из исследования, в связи с обострением атопического дерматита и/или присоединением пиодермии (вторичной инфекции).

С целью оценки безопасности учитывались нежелательные явления, возникавшие в процессе лечения, а также динамика количества эритроцитов и нейтрофилов [12].

При сравнении независимых количественных переменных использовали U-критерий Манна-Уитни, ряда зависимых переменных — анализ ANOVA Фридмана, качественных переменных — 2х-сторонний точный критерий Фишера.

Рис. 1. Дизайн исследования.

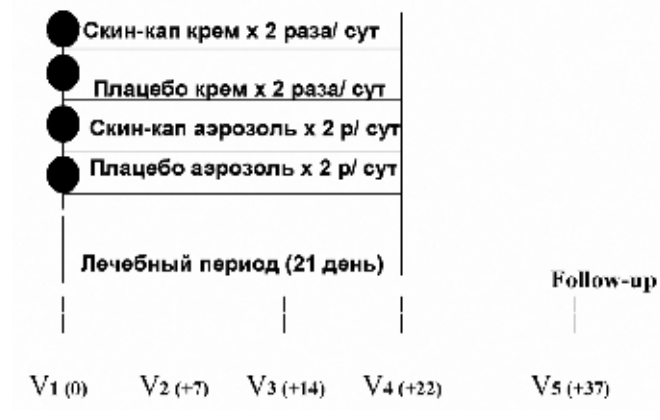


Рис. 2. Выраженность кожного зуда в процессе лечения (по визуальной аналоговой шкале).
** — p<0,05.

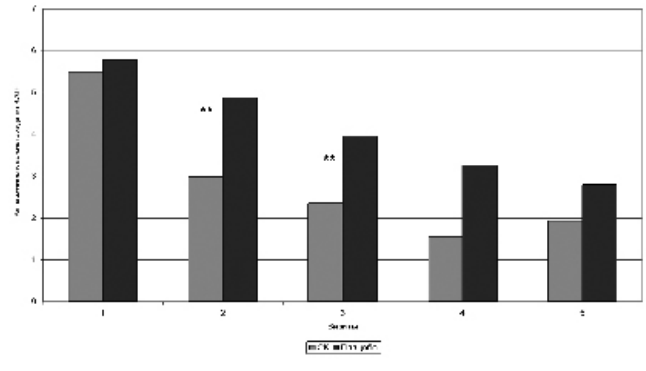
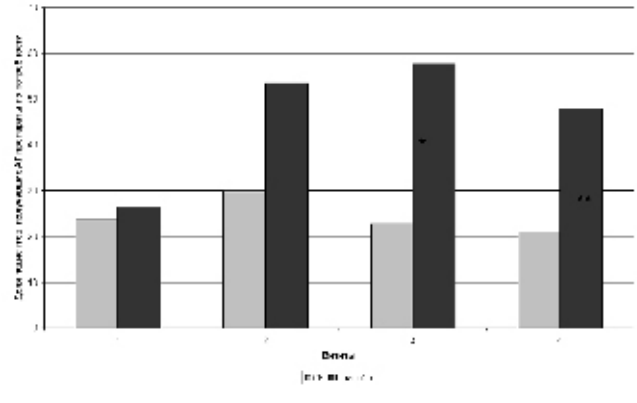


Рис. 3. Потребность в антигистаминных препаратах.
* — p<0,5; ** — p<0,05.



Результаты и обсуждение

Исходные данные пациентов

Среди включенных в исследование детей средняя продолжительность заболевания в основной группе составила 77,28±6,9 месяцев и в группе плацебо — 81,29±10,55 месяцев. Сравниваемые фармакотерапевтические группы были сопоставимы по демографическим и основным параметрам (табл. 1).

Исходные показатели степени тяжести заболевания значимо не различались между собой и были сопоставимы в анализируемых группах терапии: индекс SCORAD (баллы) составил в основной группе 46,44±1,46 и в группе плацебо — 47,37±1,92.

У большинства пациентов выявлялась сенсибилизация к бытовым аллергенам (в основной группе — 81,1%, в группе плацебо — 77,7%), и пищевым аллергенам (96% и 100% соответственно).

Влияние препарата Скин-Кап на выраженность зуда.

Ведущим фактором, влияющим на качество жизни больных атопическим дерматитом, является зуд. Проведенное исследование показало, что использование препарата приводит к существенному снижению зуда уже к четырнадцатому дню лечения. Выраженность кожного зуда по визуальной аналоговой шкале в группе пациентов, получавших лечение препаратом Скин-кап, оказалась достоверно ниже, чем в группе пациентов получавших плацебо (2,98±0,25 и 4,88±0,38 соответственно) (рис. 2).

Рис. 4. Доля пациентов, получавших Скин-кап и плацебо, из 100% пациентов, у которых возникла дополнительная потребность в приеме топических КС.
** — p<0,05.

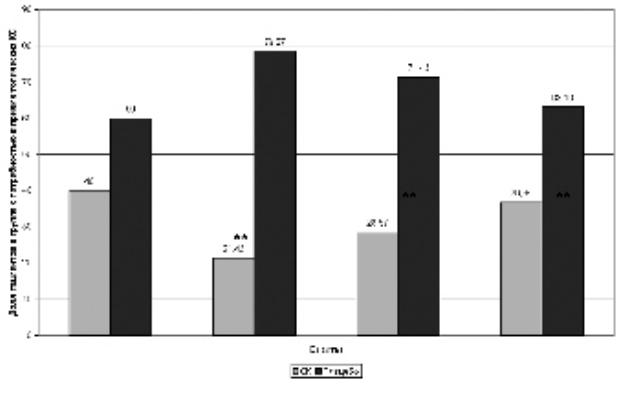
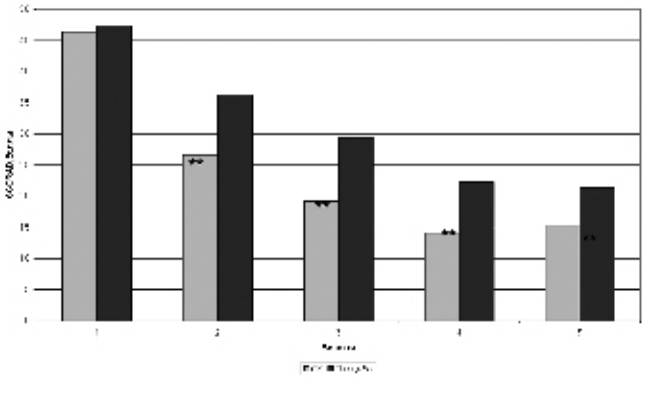


Рис. 5. Динамика индекса SCORAD в процессе лечения.
** — p<0,001.



Свидетельством выраженного противозудного эффекта препарата является и существенное снижение потребности в антигистаминных препаратах (рис. 3). Между 14-м и 21-м днями лечебного периода в группе плацебо дополнительная потребность в приеме антигистаминного препарата отмечена у 57,69% пациентов в сравнении с 22,81% пациентов, получавших лечение СК.

Противовоспалительный эффект препарата.

Основными средствами противовоспалительной терапии у больных с атопическим дерматитом являются топические кортикостероиды. Результаты исследования показали, что терапия препаратом Скин-кап приводит к существенному снижению потребности в применении кортикостероидов. На 14-й день терапии среди пациентов нуждающихся в дополнительном назначении топических кортикостероидов 78,57% получали плацебо (рис. 4). При этом следует отметить, что после отмены препарата в группе больных, получавших Скин-кап, противовоспалительный эффект сохранялся в течение 2 недель и потребность в дополнительном применении кортикостероидов оставалась в 2,5 раза меньше, чем в группе получавшей плацебо (рис. 4).

Индекс SCORAD в динамике терапии с использованием препарата Скин-Кап.

Индекс SCORAD является интегральным объективным показателем, характеризующим тяжесть течения АД [1, 2]. Проведенное исследование показало, что на фоне лечения СК отмечается существенное снижение показателя индекса SCORAD. Четкая положительная динамика была отмечена в обеих группах, что объясняется дополнительным приемом топических кортикостероидов по потребности в группе плацебо. В группе пациентов получавших Скин-кап, положительная динамика индекса SCORAD носила достоверно более выраженный характер: средний показатель индекса SCORAD в абсолютном выражении снизился с 46,44±1,4 до 14,1±1,3 балла (рис. 5).

Достоверная разница была выявлена и при сравнении количества больных, у которых индекс снизился на 90%, 50% и 30% (табл. 2).

Безопасность.

На протяжении всего периода исследования зарегистрировано 3 случая нежелательных явлений в группе плацебо (легкое жжение и покраснение в месте нанесения препарата, которые купировались самостоятельно). Двое пациентов (5,9%) в группе плацебо выбыли из исследования в связи с присоединением вторичной инфекции.

Достоверной динамики в количестве эритроцитов и нейтрофилов в процессе лечения ни в одной из групп пациентов отмечено не было.

Заключение

Таким образом, по результатам многоцентрового двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного исследования препарат активированного цинка пиритиона (Скин-кап) показал выраженную эффективность при лечении атопического дерматита у детей. В подавляющем большинстве случаев применение препарата приводит к существенному уменьшению и полному прекращению кожного зуда, регрессу воспалительных изменений кожи, снижению потребности в дополнительном приеме антигистаминных и противовоспалительных препаратов. Достигнутая клиническая ремиссия сохраняется и после отмены препарата, как минимум на протяжении 14 дней. Клиническая эффективность препарата связана с его противовоспалительным и противозудным эффектами, механизм которых нуждается в проведении дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akdis C. A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnostic and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology. / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. / PRACTALL Consensus Report. — Allergy. — 2006; 61: 969-987.

2. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2004.

3. Darsow U., Lübbe J., Taïeb A. et.al. Ring J. for the European Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. — Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. — 2005; 19: 3: 286-295.

4. Мокроносова М. А., Максимова А. Е., Батуро А. П. и соавт. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи St. aureus и течение атопического дерматита. — Российский аллергологический журнал. — 2004; 12: 1: 58-61.

5. Маланичева Т. Г. Диагностика и лечение АД у детей, осложненного микотической инфекцией. — Российский аллергологический журнал. — 2004; 2: 90-93.

6. Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Кенинсфест Ю. В. и соавт. Об оптимизации терапии больных атопическим дерматитом детей и взрослых. — Вестник дерматологии и венерологии. — 2004; 3: 24-29.

7. Латий О. В., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Иммуногистологические особенности применения препарата «Скин-кап» в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом. — Вестник дерматологии и венерологии. — 2005; 1: 46-50.

8. Wiiliams H. C., Burney P. G., Pembroke A. C. et al. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. Br J Dermatol. — 1994; 131: 406-416.

9. Johke H., Vach W., Norberg L. A., Bindslev-Jensen C. et al. A comparison between criteria for diagnosing atopic eczema in infants. Br J Dermatol. — 2005; 153: 352-8.