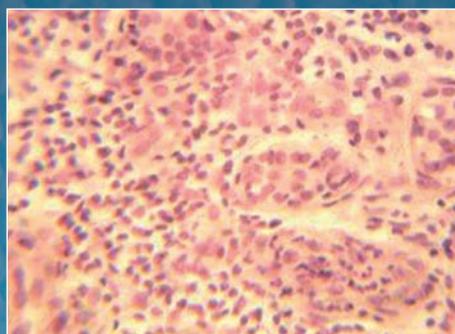


КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

5'2008

- К истории изучения кардиоваскулярного сифилиса
- Качество жизни больных лепрой
- Эумицетома стопы
- Болезнь Бехчета у 13-летней девочки
- Сахарный диабет и онихомикоз стоп
- Псориатическое поражение ногтей



МедиаСфера

Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата *скин-кан*: антимикотическая активность цинка пиритиона

М.А. МОКРОНОСОВА, А.М. ГЛУШАКОВА, Е.В. ГОЛЫШЕВА

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

Evidence of lack of withdrawal syndrom of pyrithione zinc: antimycotic activity of pyrithione zinc

M.A. MOKRONOSOVA, A.M. GLUSHAKOVA, E.V. GOLYSHEVA

Mechnikov's Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание кожи, обусловленное многофакторным патогенезом. Среди прочих триггерных факторов особое значение в воспалении играют липофильные грибы рода *Malassezia*, которые представляют собой облигатную микобиоту кожи человека. Выявлена способность антигенов этих уникальных дрожжей индуцировать синтез антител класса иммуноглобулинов Е (IgE), играющих ключевую роль в кожном воспалении у больных АД. Ранее было показано, что у 30% больных АД выявляют IgE-антитела к *Malassezia* spp. Отличительными клиническими чертами гиперчувствительности к *Malassezia* spp. были следующие: преимущественное поражение кожи верхней части тела и лица, связь обострений с респираторными инфекциями, использованием в питании продуктов, содержащих дрожжеподобные грибы и легкоусвояемую углеводистую пищу, белый дермографизм кожи, низкий терапевтический эффект от антигистаминных препаратов и местных КС, тяжелое течение заболевания [1].

Для того чтобы доказать значение липофильных дрожжей в иммунопатологической цепи событий при АД, были проведены несколько открытых и контролируемых испытаний системных антимикотических препаратов у больных с выявленной сенсибилизацией к *Malassezia* spp. В контролируемых испытаниях было показано, что кетоконазол, принимаемый перорально, оказывает статистически более значимый терапевтический эффект, чем плацебо [2, 3].

В стандартах лечения АД препаратами первого ряда являются местные КС [4]. Однако один из

основных отрицательных эффектов длительного использования стероидных мазей — синдром отмены, или рикошета («дерматит отмены»). Существует много объяснений этого феномена: иммуносупрессивный эффект КС, истончение эпидермиса и др. Вероятно, в дополнение ко всему одной из наиболее значимых причин является влияние КС на стимуляцию роста грибов рода *Malassezia*. В этой связи необходимо расширение арсенала наружной терапии за счет средств, способных не только снимать воспаление и зуд, но и снижать колонизацию кожи грибами рода *Malassezia*.

Известны свойства активированного цинка пиритиона как препарата с высокой терапевтической активностью при заболеваниях кожи, ассоциированных с активным ростом грибов рода *Malassezia*. Доказаны антимикотические свойства этого препарата [5, 6]. Препараты линии *скин-кан*, в состав которых входит активированный цинка пиритион, хорошо известны как эффективные средства для лечения АД.

Цель исследования: провести сравнительную оценку влияния КС (гидрокортизона, мометазона фууроата, преднизолона) и активированного цинка пиритиона на рост грибов *M. sympodialis in vitro*.

Материал и методы

Штаммы *M. sympodialis* выделяли с кожи больных АД методом соскоба и сбора с поверхности кожи на участке 1 см² на ватный тампон. Затем производили пересев в трехкратной повторности на электролитной среде Notman-агар (LNA): на 1 л 10,0 г полипептона, 5,0 г глюкозы, 0,1 г дрожжевого экстракта, 8,0 г бычьей желчи, 1,0 мг глицерола, 0,5 г глицеролстеарата, 0,5 мг Tween 60, 10 мл молока и 12,0 г агара. Чашки с посевом инкубировали в термостате при температуре 32 °С в течение 2 нед. Видовую

идентификацию представителей рода *Malassezia* проводили по морфологическим (морфология колоний, размер и форма клеток), физиологическим (рост при температуре 37°C, 40°C) и хемотаксономическим (каталазная реакция, утилизация Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80) признакам.

Исследуемые препараты: гидрокортизон, мометазона фуоат, преднизолон, активированный цинк пиритион — вносили в простерилизованную и остывшую до температуры 50–60°C питательную среду. На 500 мл среды добавляли 1,8–2 г препарата. На эти среды высевали штаммы *M. sympodialis*, выделенные с кожи больных АД. В качестве контроля использовали питательную среду, не содержащую лекарственных препаратов.

Результаты

Рост грибов *M. sympodialis* наблюдали на всех чашках Петри как с добавлением препаратов, так и без них (контроль) (см. рисунок). На всех питательных средах, содержащих КС, численность колоний *M. sympodialis* была достоверно более высокой и превышала контроль на 3–5 порядков (см. таблицу). Наиболее интенсивный рост колоний дрожжей был зарегистрирован на питательной среде, содержащей гидрокортизон, где число колоний *M. sympodialis* достигало 10^{10} КОЕ/см², т.е. превышало численность дрожжей в контроле на 4–5 порядков.

Рост *M. sympodialis* на питательной среде, содержащей активированный цинк пиритион, был ингибирован, и численность колоний дрожжей была на 3 порядка ниже, чем в контроле, и на 6–8 порядков ниже, чем на питательной среде с добавлением КС (см. таблицу).

Обсуждение

Лидирующее место в стандарте терапии АД занимают наружные КС, применяемые как в комбинации, так и без сочетания с антибактериальными и фунгицидными компонентами. Вопросы о длительности использования стероидов, как правило, обсуждаются недостаточно. Исследование *in vitro* позволило выявить, что рост дрожжей *M. sympodialis*, наиболее часто встречающихся на коже пациентов при АД, заметно активизируется при введении в питательную среду КС, обычно используемых в терапии этого заболевания. Введение в питательную

среду активированного цинка пиритиона, наоборот, существенно ингибирует рост грибов.

Выбор препарата для наружной терапии у больных АД при наличии широкого арсенала лечебных средств представляет определенные сложности для практикующих врачей. Основным требованием к препаратам является не только быстрое купирование симптомов воспаления и зуда, но и отсутствие осложнений после длительной терапии. К возможным последствиям относят синдром отмены и инфекционные осложнения, обусловленные присоединением бактериальной, грибковой и вирусной микрофлоры.

Казалось бы, для решения проблемы инфицирования кожи больных АД *Staphylococcus aureus* и колонизации грибами рода *Malassezia* spp. достаточно присоединения в комплексной терапии антибактериальных и фунгицидных препаратов. Однако на практике эти мероприятия не дают клинического эффекта [7]. Более того, полная элиминация облигатной микрофлоры может приводить к присоединению патогенной резистентной микрофлоры. Развитие синдрома отмены после длительного использования наружных КС также ставит под сомнение целесообразность пролонгированного использования препаратов этой группы. Поэтому поиск препаратов, не содержащих КС, обладающих свойством купирования основных симптомов воспаления и зуда кожи больных АД, а также угнетением роста *S. aureus* и грибов рода *Malassezia*, представляет собой актуальную проблему.

Препараты линии *скин-кап*, рекомендуемые к лечению у больных АД, отличает как раз отсутствие синдрома отмены. Это означает, что, если обострение после прекращения лечения и начинается, то не сразу, а спустя 2–3 нед, что связано с возобновлением воспаления, присущего самому заболеванию. Отсутствие синдрома отмены у препаратов *скин-кап* было продемонстрировано ранее в исследовании КАДЕТ (ни у одного из пациентов в период двухнедельного наблюдения после окончания лечебного периода не было зарегистрировано «дерматита отмены») [8].

Ранее были проведены испытания по оценке терапевтической активности препаратов линии *скин-кап* у пациентов, сенсibilизированных к дрожжеподобным грибам. Положительный эффект применения препаратов активированного цинка пиритиона сопровождался значительным снижением интенсивности или исчезновением зуда и нормализацией

Таблица. Средняя численность колоний *M. sympodialis* на питательных средах с различными препаратами

Стероидные препараты/контроль	Численность <i>M. sympodialis</i> , КОЕ/см ²
Гидрокортизон	10^9 – 10^{10}
Мометазона фуоат	10^8 – 10^9
Преднизолон	10^7 – 10^8
Активированный цинк пиритион	10^2 – 10^3
Контроль	10^5 – 10^6



а

Контроль

Гидрокортизон



б

Контроль

Мометазона фуруат



в

Контроль

Преднизолон



г

Контроль

**Цинк пиритион
активированный**

Рисунок. Результаты посева с кожи *M. sympodialis* на питательных средах с различными препаратами.

а — гидрокортизон; б — мометазона фуруат; в — преднизолон; г — активированный пиритион цинка.

сна у 53 (64%) пациентов, значительным уменьшением площади и глубины поражения кожи у 55 (66%), появлением положительного ответа на антигистаминные препараты у 42 (51%) и отказом от гормональных препаратов некоторых больных [9].

Результаты экспериментов отражают суть различий при использовании так часто назначаемых

препаратов у больных АД. Отсутствие стимулирующего действия активированного цинка пиритиона на рост грибов *Malassezia* свидетельствует о возможности использования его на коже без риска провокации синдрома отмены, ассоциированного с размножением липофильных дрожжей в течение длительного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокроносова М.А., Глушакова А.М., Смольникова Е.В., Чернов И.Ю. Гиперчувствительность к грибам рода *Malassezia* у больных atopическим дерматитом. Рос аллергол журн 2008; 2: 28—31.
2. Clemmensen O.J., Hjorth N. Treatment of atopic dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. Semin Dermatol 1983; 2: 26—29.
3. Back O., Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15: 34—38.
4. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР). Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра. М: Медицина 2005.
5. Rogers J.S., Moore A.E., Meldrum H., Harding C.R. Increased scalp skin lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione. Arch Dermatol Res 2003; 295: 127—129.
6. Box J.A., Sangha D.S., Sanghvi N., Sugden J.K. An evaluation of the antipityrosporum properties of zinc pyrithione on hair and skin. Pharm Acta Helv 1980; 55: 4: 120—124.
7. Broberg A., Faergemann J. Topical Antimycotic Treatment of Atopic Dermatitis in the Head Neck Area — A Double-Blind Randomised Study Source. Acta Dermatol Venerol 1995; 75: 1: 46—49.
8. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Скин-Кап в терапии atopического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). Рос аллергол журн 2007; 2: 75—81.
9. Мокроносова М.А., Пыж В.В., Кашаева О.В., Резников О.В. Терапевтический эффект активированного цинка пиритиона у больных с синдромом atopического дерматита/экземы с сенсibilизацией к дрожжеподобным гриба. Рос аллергол журн 2005; 3: 83—87.

эффект

- противовоспалительный
- антибактериальный
- противогрибковый

проблема

- псориаз
- атопический дерматит, экзема
- себорея, себорейный дерматит

ЛИНИЯ ПРЕПАРАТОВ
для наружной терапии

СКИН-КАП

крем • аэрозоль • шампунь

ПРОБЛЕМЫ С КОЖЕЙ?
ВАМ БОЛЬШЕ НЕЧЕГО
СКРЫВАТЬ!

На правах рекламы

Регистрационный номер: П№012231/01, П№012231/02, П№012231/03



НОВИНКА!
Гель для душа

НЕГОРМОНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО
с тройным активным эффектом
для ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЗОВ

**отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА**

Генеральный представитель в РФ: ООО "Инвар", Россия
тел./факс: (495) 689-7275, 689-8206, (812) 702-3818, (8452) 52-1352
Производитель: "Хеминова Интернасьональ, С.А.", Испания
www.skin-cap.ru www.invar.ru



аэрозоль и крем СКИН-КАП
разрешены к применению
детям с 1 года