

Эффективность применения активированного пиритиона цинка при лечении IgE-независимого типа атопического дерматита у детей

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Е.И. Касихина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

М.Н. Острецова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Г.П. Терещенко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

А.М. Немер¹, <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Введение. Колонизация кожи стафилококками *S. aureus* и *S. epidermidis*, выявляемая у детей с атопическим дерматитом (АтД), приводит к инициации воспаления и утяжелению заболевания. Проблема возможности контроля за избыточной колонизацией *S. aureus* в детской дерматологической практике стоит остро, при этом для достижения ее управляемого уровня предпочтительно назначение нестероидных наружных препаратов. Активированный пиритион цинка обладает широким спектром взаимодополняющих фармакодинамических эффектов, включая противовоспалительный, проапоптогенный, противомикробный и противогрибковый. В статье приводятся результаты использования пиритиона цинка при легком течении IgE-независимого АтД у детей. Проанализированы результаты основных зарубежных и российских клинических исследований, подтверждающих влияние пиритиона цинка на микробиом при АтД и тяжесть течения заболевания.

Цель – оценить терапевтическую и микробиологическую эффективность активированного пиритиона цинка в виде монотерапии у пациентов с IgE-независимым АтД по сравнению с комбинированным глюкокортикостероидом (ГКС).

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 2 до 8 лет с клиническим диагнозом «АтД, легкая степень тяжести, стадия обострения», разделенные на две группы.

Результаты. В обеих группах пациентов при лечении как активированным пиритионом цинка, так и комбинированными ГКС отмечалось достоверно значимое снижение колонизации кожи *S. aureus*. Получено значительное снижение степени выраженности клинических проявлений заболевания в обеих группах в сравнении с исходным состоянием. Терапевтическая эффективность активированного пиритиона цинка составила 93,3%, клиническая ремиссия констатирована в 73,3% случаев.

Заключение. Совокупность имеющихся в настоящее время данных о клинической эффективности и безопасности активированного пиритиона цинка позволяет рекомендовать его как одно из эффективных средств для наружной терапии легкого течения IgE-независимого АтД. Применение активированного пиритиона цинка показало быстрый выраженный положительный результат лечения, уменьшение риска вторичного инфицирования у наблюдаемых детей с IgE-независимым АтД.

Ключевые слова: *S. aureus*, активированный пиритион цинка, IgE-независимый атопический дерматит, детский возраст, наружная терапия

Для цитирования: Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Терещенко Г.П., Немер А.М. Эффективность применения активированного пиритиона цинка при лечении IgE-независимого типа атопического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(3):88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-88-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The efficacy of activated zinc pyrithione in the treatment of IgE-independent atopic dermatitis in children

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Galina P. Tereshchenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Alaa A.M. Nemer¹, <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Introduction. Colonization of the skin with *S. aureus* and *S. epidermidis* in children with atopic dermatitis leads to the initiation of inflammation and worsening of the disease. The control of overcolonization with *S. aureus* is an important issue in pediatric dermatological practice. At the same time, to achieve a controlled level of colonization, it is preferable to prescribe non-steroidal

external agents. Activated zinc pyrithione has a wide range of complementary pharmacodynamic effects, including anti-inflammatory, pro-apoptogenic, antimicrobial, and antifungal. The article presents the results of the use of zinc pyrithione in mild IgE-independent atopic dermatitis in children. The results of the main clinical studies confirming the effect of zinc pyrithione on the microbiome in AD and the severity of the disease were analyzed.

Aim. To evaluate the therapeutic and microbiological efficacy of activated zinc pyrithione as monotherapy in patients with IgE-independent atopic dermatitis.

Materials and methods. 30 patients aged 2 to 8 years with mild atopic dermatitis in the acute stage were divided into 2 groups. Group 1 received activated zinc pyrithione, group 2 received a combined topical steroid.

Results. Both groups showed a significant reduction in *S. aureus* skin colonization. In both groups, in comparison with the initial state, a significant decrease in the severity of clinical manifestations of AD was obtained. The therapeutic efficacy of zinc pyrithione was 93.3%, clinical remission was observed in 73.3% of cases.

Conclusion. The totality of currently available data on the clinical efficacy and safety of activated zinc pyrithione allows us to recommend it as one of the effective agents for external therapy of mild IgE-independent atopic dermatitis. The use of activated zinc pyrithione showed a rapid, pronounced positive result of treatment, a decrease in the risk of secondary infection in observed children with IgE-independent atopic dermatitis.

Keywords: *S. aureus*, activated zinc pyrithione, IgE-independent atopic dermatitis, childhood, external therapy

For citation: Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Tereshchenko G.P., Nemer A.M. The efficacy of activated zinc pyrithione in the treatment of IgE-independent atopic dermatitis in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-88-94>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой мультифакторное аллергическое заболевание кожи с наследственной предрасположенностью и хроническим рецидивирующим течением. Самыми частыми жалобами при данной патологии являются зуд и эритематозно-лихеноидные высыпания на коже. Зуд при этом является основной причиной обращения к врачу. Наибольшую распространенность АтД имеет среди детей, что определяет медико-социальную значимость данного заболевания [1]. Современными особенностями АтД являются неуклонный рост первичной заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте [2] с постепенным формированием респираторной аллергии [3]. Вариабельность клинических проявлений, непрерывно рецидивирующее течение затрудняют диагностику АтД и, как следствие, приводят к росту резистентных к лечению форм заболевания [4].

Своевременное адекватное лечение позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с АтД, которое нарушено по причине кожных высыпаний, сопровождающихся выраженным зудом, нарушением сна и психоэмоционального состояния пациента [5]. Воспаленная, поврежденная (экскорирированная) кожа больше подвержена колонизации патогенными микроорганизмами, в частности золотистым стафилококком (*S. aureus*), которые являются источником антигенов, стимулирующих процесс сенсибилизации [6]. Исследованиями доказано, что у большинства пациентов с АтД врожденные нарушения строения эпидермального барьера и иммунных механизмов напрямую связаны с высоким уровнем колонизации *S. aureus* [6–8]. Золотистый стафилококк может обнаруживаться в составе микробиоты кожи здоровых людей, однако колонизация им кожи больных АтД достоверно чаще приводит к развитию инфекционных осложнений [8]. В последние годы в патогенезе заболевания уделяется

особое внимание роли раздражающего действия факторов окружающей среды, которые усугубляют дисфункцию эпидермального барьера и способствуют длительной персистенции *S. aureus* [9]. Среди факторов окружающей среды в данном случае стоит отметить резкий перепад температуры воздуха внутри и снаружи помещений из-за сезонного включения обогревательных систем, недостаточную относительную влажность воздуха и низкий УФ-индекс. Данные факторы способствуют повышению значения pH рогового слоя эпидермиса, активации протеаз и снижению активности ферментов липидного синтеза [10]. Как следствие, уменьшение общего количества керамидов обнаруживали у пациентов с АтД как в пораженных, так и в визуально здоровых участках кожи [11, 12]. Большинство исследователей предполагают, что кожный микробиом также изменяется и находится под влиянием физической, окружающей и социальной среды, в которой находится пациент [13–16].

Стафилококки являются частью постоянной микрофлоры кожи человека, состав которой меняется в разные периоды жизни [17]. Существует мнение, что стафилококки-комменсалы (например, *S. epidermidis*), оказывают положительное влияние на иммунную систему кожи человека. Эпидермицидины и антибиотики, продуцируемые *S. epidermidis*, обладают бактерицидным действием в отношении золотистого стафилококка. Благодаря воздействию аутоиндуцирующих антимикробных пептидов эпидермальные стафилококки подавляют агрессию и чувствительность кворума *S. aureus* [17–19].

В последние годы появились исследования, ставящие под сомнение полезность активности *S. epidermidis* против *S. aureus*. Было показано, что оба вида имеют схожие факторы агрессии и триггеры воспаления, в связи с чем свои защитные свойства *S. epidermidis* проявляет только при определенных условиях: целостности эпидермального барьера, отсутствии воспалительного процесса, сбалансированности микробиоты кожи. Все эти условия при

АтД не соблюдаются, что ведет к повышению вирулентных свойств *S. aureus* [20, 21].

В исследованиях, посвященных изучению вирулентных свойств штаммов, индуцирующих обострение воспалительного процесса при АтД, выявлено, что кожу больных чаще всего колонизируют *S. aureus* и *S. epidermidis* [22–25]. Они характеризуются высокими адгезивными свойствами, устойчивостью к внешним аэробным условиям, высокой активностью ферментов распространения и антиоксидантной защиты, что значительно повышает резистентность к проводимой терапии и ухудшает прогноз и тяжесть течения АтД. Среди других видов стафилококков также выявляются *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. hominis*, *S. saprophyticus* и *S. sciuri*, которые относятся к коагулазонегативным стафилококкам. Данные о частоте колонизации стафилококками кожи пациентов с IgE-независимым АтД отсутствуют. В то же время частота колонизации *S. aureus* у пациентов с IgE-зависимым АтД составляет 60–100% и варьирует в пределах 5–30% у здоровых людей [8, 23]. *S. aureus* вырабатывает энтеротоксины А, В (SEA и SEB), эксфолиативный токсин – суперантиген, вызывающий синдром токсического шока (TSST). Перечисленные токсины благодаря наличию свойств суперантигенов активируют Т-лимфоциты. Особого внимания заслуживает тот факт, что стафилококковые энтеротоксины вносят вклад в формирование резистентности больных к терапии топическими глюкокортикоидами (ГКС) через воздействие на Т-клетки [26]. В исследовании М. Moriaki et al. показано, что *S. aureus* с помощью белков клеточной стенки бактерий способен накапливаться в лизосомах кератиноцитов и индуцировать выработку интерлейкина (IL) 1 α через Toll-подобный рецептор 9 (TLR9) [27].

В развитии атопического процесса также принимают участие такие провоспалительные цитокины, как тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25 и IL-33 активированные Т-хелперы 2-го типа, провоцирующие цитокин-опосредованное воспаление (IL-4, -5, -13), эозинофилию и выработку иммуноглобулина Е (IgE) [11, 28, 29].

Вопросы терапии АтД, осложненного вторичным инфицированием, вызывают постоянные дискуссии в научном мире. С одной стороны, проблема усугубляется ростом антибиотикорезистентности *S. aureus* и *S. epidermidis* к антибактериальным препаратам: пенициллину (до 80% штаммов), тетрациклину (до 65%), эритромицину (до 40%), гентамицину (до 30% штаммов) [30]. С другой – существует мнение, что неоднократное использование антибактериальных препаратов способствует усилению колонизации устойчивых микроорганизмов, а также увеличению числа метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (MRSA), которые характеризуются высокой способностью продуцировать суперагенты [31]. Особенно много вопросов возникает к применению антибиотиков у детей в раннем детском возрасте. Как известно, потенциал индукции толерантности к комменсальным стафилококкам максимален в неонатальном периоде, при этом способность к развитию толерантности снижается по мере взросления человека [32]. Данный факт объяс-

няет взаимосвязь между применением антибиотиков в раннем возрасте и рисками последующего дебюта АтД, резистентного к проводимой терапии [33]. Возможно, поэтому некоторые зарубежные клинические рекомендации по лечению АтД ориентированы на использование уходовых увлажняющих средств, хлорных ванн и топических стероидов, восстанавливающих бактериальное разнообразие до уровня, более близкого к здоровой коже [34, 35].

Однако применение ГКС имеет ряд побочных эффектов, что значительно ограничивает длительность их назначения, особенно среди пациентов детского возраста. Согласно актуальным российским клиническим рекомендациям по лечению АтД, детям старше 1 года для местного применения рекомендуется назначение 0,2%-го крема или аэрозоля пиритиона цинка [36]. В качестве эффективного средства зарекомендовал себя препарат активированного пиритиона цинка (торговое название – Скин-кап).

Цинк играет важную роль в сохранении эпидермального благополучия кожи [37]. Дефицит цинка приводит к замедлению регенерации кожи и различным патологическим процессам. Цинк принимает участие в пролиферации, апоптозе и дифференцировке иммунных клеток. Доказано, что острая нехватка этого микроэлемента приводит к развитию дерматитов. Длительный дефицит цинка способствует иммунной дисрегуляции, за счет чего снижаются адаптивные возможности клеток кожи. Баланс Th-клеток сдвигается в сторону Th2-ответа. При недостатке цинка повышается уровень трансэпидермальной потери воды, что приводит к развитию сухости кожи и повышению ее проницаемости для токсинов, аллергенов, микробов и других патологических агентов [38].

Рядом отечественных исследований продемонстрирована высокая клиническая эффективность препарата [39, 40]. Сравнительная оценка динамики гистологической картины при использовании активированного пиритиона цинка и топического метилпреднизолона ацепоната показала равнозначное снижение количества расширенных сосудов, уменьшение отека и гиперплазии эндотелия. При этом действие нестероидного активированного пиритиона цинка характеризовалось более значимой нормализацией структуры рогового слоя эпидермиса и уменьшением плотности периваскулярного инфильтрата в дерме [39]. Клиническая эффективность применения активированного пиритиона цинка была доказана результатами иммуногистохимического анализа, который продемонстрировал выраженную динамику снижения количества Т-лимфоцитов в дерме и меньшее, чем топические ГКС, воздействие на плотность эпидермальных клеток Лангерганса [40].

Активированный пиритион цинка обладает антибактериальным эффектом в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*) и противогрибковой активностью (*Malassezia furfur*, грибы рода *Candida*, мицелиальные дерматофиты, *Rhodotorula rubra*), которые реализуются путем деполаризации мембран и ингибирования внутриклеточ-

ного уровня аденозинтрифосфата за счет связывания с ионами металлов с последующей гибелью бактериальной или грибковой клетки [38, 41, 42]. В результате исследований установлено, что активированный пиритион цинка обладает способностью повышать фагоцитарную активность кератиноцитов, а также устойчивость ионов Ca^{2+} , способствующих связи *Staphylococcus aureus* с белками кожи. Важным свойством активированного пиритиона цинка является его способность уменьшать выработку гистамина тучными клетками кожи и влиять на выраженность зуда [43–45]. В нескольких исследованиях также продемонстрирована эффективность применения активированного пиритиона цинка в качестве поддерживающей терапии, что выражалось в пролонгации межрецидивного периода [42, 46, 47].

Цель работы – оценить терапевтическую и микробиологическую эффективность активированного пиритиона цинка в виде монотерапии у пациентов с IgE-независимым АТД по сравнению с комбинированным ГКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 2 до 8 лет с диагнозом «IgE-независимый АТД», получавшие амбулаторное лечение в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии в 2021 г.

Критерии включения в исследование:

- возраст детей от 2 до 8 лет;
- клинический диагноз «IgE-независимый АТД», установленный не менее чем за 6 мес. до начала исследования;
- легкая степень тяжести (индекс SCORAD ≤ 25 (SCORing Atopic Dermatitis – оценка степени тяжести АТД);
- пациенты не получали другого наружного или системного лечения за 6 нед. до начала и на протяжении всего исследования, за исключением базисной наружной терапии (эмоленты);
- лабораторно подтвержденная избыточная бактериальная колонизация в области высыпаний;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия родителей/опекунов на участие в исследовании.

Методом случайных чисел все соответствующие критериям включения пациенты были разделены на 2 группы по 15 чел. Половозрастная характеристика пациентов представлена в *табл.*

Первая группа пациентов получала наружную терапию активированным пиритионом цинка в виде

● **Таблица.** Характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

● **Table.** Characteristics of patients participating in the study

Показатель	1-я группа	2-я группа	уровень р
Средний возраст, лет	4,7 $\pm$ 2,3	4,9 $\pm$ 2,4	0,05
Пол (м/ж), абс.	7/8	9/6	0,05
Индекс SCORAD до лечения, баллы	20,4 $\pm$ 2,07	20,7 $\pm$ 2,16	0,05

0,2%-го крема, который наносился на пораженные участки кожи 2 раза в сутки, вторая – наружное лечение комбинированным ГКС кремом (топический стероид + антибактериальный препарат) 2 раза в сутки.

До начала лечения, на 7-й и 14-й дни всем пациентам производились оценка тяжести кожных проявлений с помощью индекса SCORAD и исследование уровня бактериальной колонизации в очагах АТД с использованием микробиологического метода исследования биоматериала (бактериологическое исследование). Идентификация микроорганизмов в бактериологической лаборатории производилась классическим способом с использованием тест-систем фирм Erba Lachema, Bio-Rad Laboratories и bioMérieux. Полученный от больных материал помещался в транспортную среду Эймса.

До начала лечения среднее значение индекса SCORAD у пациентов 1-й группы составило 20,4 $\pm$ 2,07 балла, у пациентов 2-й группы – 20,7 $\pm$ 2,16 балла ($p < 0,05$).

При микробиологическом исследовании материала из очагов на коже в 1-й группе у 10 (67,0%) пациентов получен обильный рост *S. aureus*, у 5 (33%) – умеренный рост *S. aureus* и *S. epidermidis*. У пациентов 2-й группы обильный рост *S. aureus* определялся у 9 (60,0%) пациентов, умеренный рост *S. aureus* – у 1 (6,7%), умеренный рост сочетанной флоры (*S. aureus* и *S. epidermidis*) – у 3 (20,0%) и у 2 пациентов (13,4%) – скудный рост сочетанной флоры (*S. aureus* и *S. epidermidis*).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 12.0. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с представлением средней арифметической (М) и стандартной ошибки среднего (m). Для установления статистически значимых различий в сравниваемых группах применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

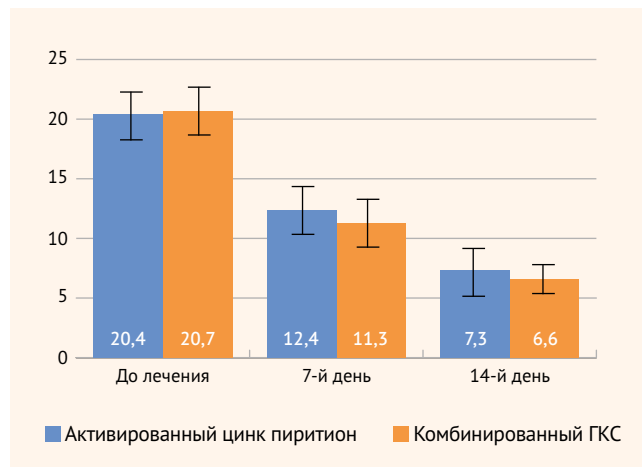
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По истечении 7 дней от начала лечения у пациентов 1-й группы, получавших наружное лечение активированным пиритионом цинка 0,2%, индекс SCORAD составил 12,4 $\pm$ 2,01. Через 14 дней со дня начала лечения значение индекса SCORAD достигло 7,3 $\pm$ 2,01. Таким образом, произошло существенное снижение индекса (в 2,8 раза) по сравнению с исходным уровнем (исходное значение 20,4 $\pm$ 2,07, $p < 0,05$). Дальнейшая длительность применения 0,2%-го крема активированного пиритиона цинка определялась в соответствии с регрессом клинических проявлений у пациентов. Терапевтическая эффективность составила 93,3%, при этом клиническая ремиссия констатирована в 73,3% случаев. Отсутствие эффекта не замечено ни в одном случае.

У пациентов 2-й группы, получавших наружное лечение комбинированным ГКС (топический стероид + анти-

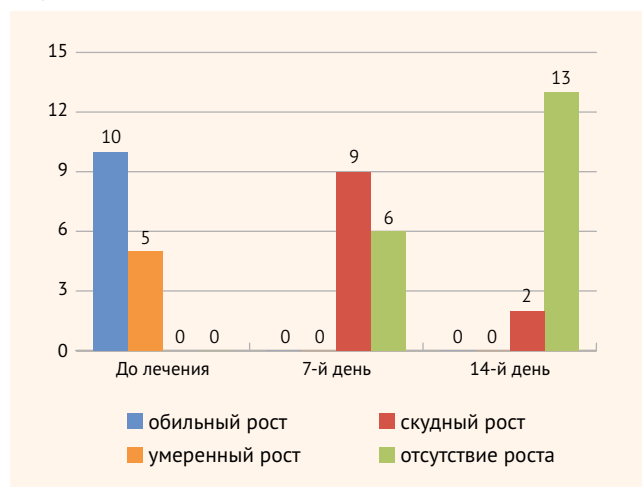
● **Рисунок 1.** Показатели индекса SCORAD пациентов до начала лечения, на 7-й и 14-й дни, баллы

● **Figure 1.** SCORAD index of patients before treatment, on days 7 and 14



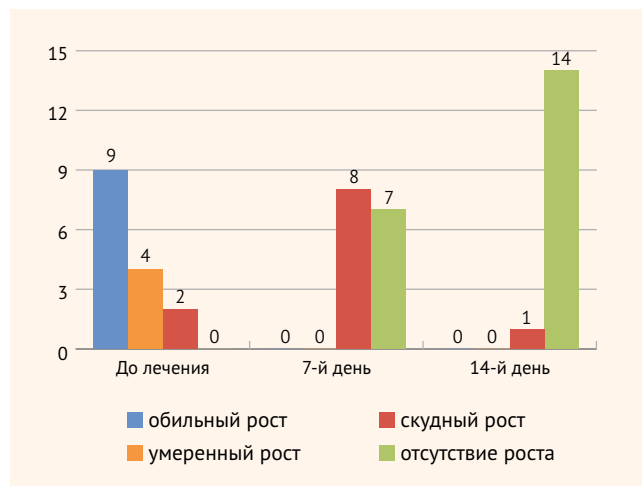
● **Рисунок 2.** Динамика уровня обсемененности кожи *S. aureus* в первой группе

● **Figure 2.** *S. aureus* skin contamination level in patients of group 1



● **Рисунок 3.** Динамика уровня обсемененности кожи *S. aureus* во второй группе

● **Figure 3.** *S. aureus* skin contamination level in patients of group 2



бактериальный препарат), через 7 дней от начала лечения снижение индекса SCORAD составило $11,3 \pm 1,9$. Через 2 нед. терапии значение индекса SCORAD снизилось в 3,1 раза ($6,6 \pm 1,08$ при исходном $20,7 \pm 2,16$, $p < 0,05$). Данные для наглядности представлены на *рис. 1*. Достоверное снижение индекса SCORAD было отмечено в обеих группах ($p < 0,05$). Различий в степени снижения выявлено не было ($p = 0,276$). У пациентов 2-й группы терапевтическая эффективность составила 86,6%, при этом клиническая ремиссия составила 66,6%.

В процессе лечения с улучшением клинической картины пропорционально улучшались показатели колонизации кожи стафилококками. Результаты бактериологического исследования пациентов 1-й группы на 7-й день лечения показали отсутствие роста патогенной и условно-патогенной флоры у 6 (40,0%) пациентов, у остальных 9 (60%) определялся скудный рост. На 14-й день лечения у 12 пациентов рост патогенной и условно-патогенной флоры не определялся (80,0%), у 2 (13,4%) был получен скудный рост *S. aureus* и *S. epidermidis* и у 1 (6,7%) – только скудный рост *S. epidermidis*. Динамика уровня обсемененности кожи *S. aureus* в очагах поражения у пациентов 1-й группы представлена на *рис. 2*.

Бактериологическое исследование во 2-й группе на 7-й день лечения показало отсутствие роста флоры у 8 (53%) пациентов, у 7 (47%) определялся скудный рост условно-патогенной флоры. На 14-й день лечения у 14 пациентов (86,6%) выявлено отсутствие роста условно-патогенной и патогенной флоры, у 1 отмечался скудный рост *S. epidermidis* и *S. aureus* (6,7%). Результаты исследований представлены на *рис. 3*.

Таким образом, в обеих группах после проведенного местного лечения как 0,2%-м кремом активированного пиритиона цинка, так и комбинированным двухкомпонентным ГКС отмечалось достоверное снижение уровня колонизации очагов поражения *S. aureus*.

Результаты обследования детей продемонстрировали, что легкое течение IgE-независимого АтД не исключает риска повышенной колонизации стафилококками. Можно предположить, что для данной формы АтД такой дополнительный диагностический критерий J.M. Hanifin и G. Rajka, как склонность к кожным инфекциям, является более значимым, чем традиционное определение дерматологами уровня содержания общего IgE в сыворотке крови. Доказанная патогенетическая роль *S. aureus* в формировании нарушений эпидермального барьера, формирующая в результате известный клинический признак, не может не учитываться при ведении пациентов с IgE-независимым АтД. Присоединение инфекции играет важную роль в поддержании воспаления и утяжелении клинических проявлений любой формы АтД. Исходя из этого, использование цинксоодержащих препаратов в местной терапии IgE-независимого АтД с патогенетической точки зрения представляется вполне оправданным. Полученные нами результаты микробиологической эффективности активированного пиритиона цинка согласуются с результатами проведенных исследований, подтверждающих выраженную терапевтическую активность препарата

в отношении лечения и профилактики инфекционных осложнений АтД [38–43, 45–47]. Наряду с выраженной клинической эффективностью препарат хорошо переносился, не вызывал побочных эффектов и раздражений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность имеющихся в настоящее время данных о клинической эффективности и безопасности активированного пиритиона цинка позволяет рекомендовать его как одно из эффективных средств для наружной терапии легкого течения IgE-независимого АтД. Применение активированного пиритиона цинка показало быстрый выраженный положительный результат лечения и умень-

шение риска вторичного инфицирования у наблюдаемых детей с IgE-независимым АтД.

Следует отметить, что использование топических ГКС в современной дерматологической практике существенно облегчает работу врача, но имеет ограниченный срок применения в детской практике в соответствии с инструкциями к препаратам. Препараты активированного пиритиона цинка, не уступающего по эффективности комбинированным ГКС, могут быть использованы для проведения пролонгированной интермиттирующей терапии АтД с высоким риском присоединения вторичной инфекции. 

Поступила / Received 14.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2022

Принята в печать / Accepted 08.02.2022

Список литературы / References

- Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В., Материкин А.И., Амбарян Э.Т., Опрятин Л.А. и др. Синдром чувствительной кожи при atopическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(4):285–293. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046>.
- Murashkin N.N., Epishev R.V., Fedorov D.V., Materikin A.I., Ambarchyan E.T., Opryatyn L.A. et al. Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features. *Current Pediatrics*. 2019;18(4):285–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046>.
- Kay J., Gawkrödger D.J., Mortimer M.J., Jaron A.G. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(1):35–39. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(94\)70004-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(94)70004-4).
- Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologica Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):1–10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
- Ahn K., Kim B.E., Kim J., Leung D.Y. Recent advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:14–21. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.02.007>.
- Di Agosta E., Salvati L., Corazza M., Baiardini I., Ambrogio F., Angileri L. et al. Quality of life in patients with allergic and immunologic skin diseases: in the eye of the beholder. *Clin Mol Allergy*. 2021;19(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00165-6>.
- Lee H.J., Lee S.H. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(4):276–287. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.4.276>.
- De Benedetto A., Agnihotri R., McGinn L.Y., Bankova L.G., Beck L.A. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):14–30. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.259>.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494. <https://doi.org/10.1056/NEJMr074081>.
- Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):63–74. <https://doi.org/10.1111/all.13946>.
- McKenzie C., Silverberg J.I. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):173.e1–178.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.05.014>.
- Li H., Zhang Z., Zhang H., Guo Y., Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324–338. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08880-3>.
- Danso M., Boiten V., van Drongelen V., Gmelig Meijling K., Gooris G., El Ghalbzouri A. et al. Altered expression of epidermal lipid bio-synthesis enzymes in atopic dermatitis skin is accompanied by changes in stratum corneum lipid composition. *J Dermatol Sci*. 2017;88(1):57–66. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.05.005>.
- Prescott S.L., Larcombe D.L., Logan A.C., West C., Burks W., Caraballo L. et al. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0160-5>.
- Hwang J., Jaros J., Shi V.Y. Staphylococcus aureus in Atopic Dermatitis: Past, Present, and Future. *Dermatitis*. 2020;31(4):247–258. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000589>.
- Paller A.S., Kong H.H., Seed P., Naik S., Scharschmidt T.C., Gallo R.L. et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>.
- Kim J., Kim B.E., Ahn K., Leung D.Y. Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593–603. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.5.593>.
- Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
- Scharschmidt T.C., Vasquez K.S., Truong H.A., Gearty S.V., Pauli M.L., Nosbaum A. et al. A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity*. 2015;43(5):1011–1021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.016>.
- Belkaid Y., Segre J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014;346(6212):954–959. <https://doi.org/10.1126/science.1260144>.
- Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A., Two A.M., Yun T. et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378):eaah4680. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>.
- Peng P., Baldry M., Gless B.H., Bojer M.S., Espinosa-Gongora C., Baig S.J. et al. Effect of Co-inhabiting Coagulase Negative Staphylococci on S. aureus agr Quorum Sensing, Host Factor Binding, and Biofilm Formation. *Front Microbiol*. 2019;10:2212. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02212>.
- Leung D.Y.M. The microbiome and allergic diseases: A struggle between good and bad microbes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):231–232. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.01.003>.
- Shi B., Leung D.Y.M., Taylor P.A., Li H. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization Is Associated with Decreased Skin Commensal Bacteria in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1668–1671. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.022>.
- Kim D.W., Park J.Y., Park K.D., Kim T.H., Lee W.J., Lee S.J., Kim J. Are there predominant strains and toxins of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis patients? Genotypic characterization and toxin determination of S. aureus isolated in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2009;36(2):75–81. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00592.x>.
- Rojo A., Aguinaga A., Monecke S., Yuste J.R., Gastaminza G., España A. Staphylococcus aureus genomic pattern and atopic dermatitis: may factors other than superantigens be involved? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):651–658. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2000-z>.
- Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С. Активированный цинк пиритион при atopическом дерматите у детей. Механизм действия, клиническая эффективность. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(2):67–71. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1023>.
- Petrovsky F.I., Korostovtsev D.S. Activated zinc pyrithione application for the atopic dermatitis among children: mechanism of action, clinical efficiency. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(2):67–71. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1023>.
- Moriwaki M., Iwamoto K., Niitsu Y., Matsushima A., Yanase Y., Hisatsune J. et al. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1α secretion via TLR9. *Allergy*. 2019;74(3):560–571. <https://doi.org/10.1111/all.13622>.
- Qurashi T.A., Bhat G.A., Khan M.S., Rasool R., Sameen F., Hassan I., Mudassar S. Interleukin 4 and Interleukin 4 receptor alpha gene variants and risk of atopy – A case control study based assessment. *Clin Immunol*. 2021;229:108783. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108783>.
- Tsakok T., Woolf R., Smith C.H., Weidinger S., Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464–474. <https://doi.org/10.1111/bjd.16934>.
- Boguniewicz M., Leung D.Y. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):4–15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.027>.
- Nakamura N., Tamagawa-Mineoka R., Yasuie R., Masuda K., Matsunaka H., Murakami Y. et al. Stratum corneum interleukin-33 expressions correlate with the degree of lichenification and pruritus in atopic dermatitis lesions. *Clin Immunol*. 2019;201:1–3. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.02.006>.
- Scharschmidt T.C. Establishing tolerance to commensal skin bacteria: timing is everything. *Dermatol Clin*. 2017;35(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.07.007>.
- Tsakok T., McKeever T.M., Yeo L., Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):983–991. <https://doi.org/10.1111/bjd.12476>.

34. Seite S., Flores G.E., Henley J.B., Martin R., Zelenkova H., Aguilar L., Fierer N. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1365–1372. Available at: <https://jddonline.com/articles/microbiome-of-affected-and-unaffected-skin-of-patients-with-atopic-dermatitis-before-and-after-emollient-treatment>. S1545961614P1365X/.
35. Gonzalez M.E., Schaffer J.V., Orlov S.J., Gao Z., Li H., Alekseyenko A.V., Blaser M.J. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):481.e8–493.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.066>.
36. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарцян Э.Т. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
37. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Ilyina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchyan E.T. et al. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
38. Mali S.S., Bautista D.M. Basophils add fuel to the flame of eczema itch. *Cell.* 2021;184(2):294–296. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.035>.
39. Елисюткина О.Г., Штырбул О.В. Опыт применения цинк-содержащих препаратов в лечении атопического дерматита. *Российский аллергологический журнал.* 2016;13(1):47–51. <https://doi.org/10.36691/RJA388>.
40. Elisyutina O.G., Shtyrbul O.V. Zinc preparations in atopic dermatitis treatment. *Russian Journal of Allergy.* 2016;13(1):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA388>.
41. 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;81(1):46–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10018062>.
42. Laty O.V., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immunohistological aspects of Skin Cap application as compared with topical corticosteroids in atopic dermatitis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2005;81(1):46–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10018062>.
43. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;85(5):35–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13006739>.
44. Kubanov A.A., Petrovskiy F.I. Activated zinc pyrithione. Mechanisms of action. Clinical efficacy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2009;85(5):35–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13006739>.
45. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2013;89(6):100–116. <https://doi.org/10.25208/vdv626>.
46. Khlebnikova A.N., Petrunin D.D. Zinc, its biological role and use in dermatology. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2013;89(6):100–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv626>.
47. Мокроносова М.А. Противостафилококковая иммунотерапия у больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;85(1):88–95. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12590505>.
48. Mokronosova M.A. Antistaphylococcal immunotherapy in patients with atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2009;85(1):88–95. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12590505>.
49. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Современная наружная терапия хронических воспалительных заболеваний кожи у детей (опыт клинического применения препарата Скин-кап. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2008;87(4):90–95. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/293/2008_4_2170.pdf.
50. Korotkiy N.G., Tikhomirov A.A., Gamayunov B.N. Modern external therapy of chronic inflammatory skin diseases in children (experience in the clinical use of Skin-cap). *Pediatrics.* 2008;87(4):90–95. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/293/2008_4_2170.pdf.
51. Holmes A.M., Kemson I., Turnbull T., Paterson D., Roberts M.S. Imaging the penetration and distribution of zinc and zinc species after topical application of zinc pyrithione to human skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;343:40–47. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.02.012>.
52. Шарова Н.М. Роль наружной противовоспалительной терапии дерматозов у детей. *Медицинский совет.* 2018;(17):177–182. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-177-180>.
53. Sharova N.M. The role of external anti-inflammatory therapy of dermatoses in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(17):177–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-177-180>.
54. Фассахов Р.С. Пиритион цинка в комплексной терапии атопического дерматита: патогенетическое обоснование и результаты исследований. *Медицинский совет.* 2017;(20):171–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-171-176>.
55. Fassakhov R.S. Zinc pyrithione in combination therapy of atopic dermatitis: pathogenetic substantiation and results of studies. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(20):171–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-171-176>.
56. Пирогова З.И., Рябчук Ф.Н. Эффективность сочетания этиопатогенетической терапии и наружных дерматосредств у детей с кожно-интестинальной аллергией. *Медицинский совет.* 2018;(2):177–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-177-180>.
57. Pirogova Z.I., Ryabchuk F.N. Efficacy of a combination of etiopathogenetic therapy and topical dermatological medications in children with skin-intestinal allergy. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(2):177–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-177-180>.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, аллерголог-иммунолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; gala_ter@mail.ru

Немер Алаа А.М., аспирант кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dr.alaa.nemer@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Allergologist-Immunologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; gala_ter@mail.ru

Alaa A.M. Nemer, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; dr.alaa.nemer@gmail.com