

<https://doi.org/10.25208/vdv1395>

# Проспективное открытое исследование антифунгальной активности наружных форм активированного цинка пиритиона при лечении *Malassezia*-ассоциированных кожных заболеваний

© Самцов А.В.<sup>1</sup>, Патрушев А.В.<sup>1</sup>, Чепуштанова К.О.<sup>1\*</sup>, Богданова Т.В.<sup>2</sup>, Алексеев А.Ю.<sup>2</sup>, Богомолова Т.С.<sup>2,3</sup>, Васильева Н.В.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** В настоящее время недостаточно данных о противогрибковой активности широко применяющегося в клинической практике активированного цинка пиритиона. С учетом сообщений о значимой роли грибов рода *Malassezia* в патогенезе целого ряда воспалительных дерматозов изучение данного вопроса представляет научный и практический интерес.

**Цель исследования.** Оценить антифунгальную активность наружных форм активированного цинка пиритиона при лечении псориаза, себорейного дерматита и отрубевидного лишая.

**Методы.** Проведено открытое проспективное клиничко-лабораторное исследование в период с марта по июль 2022 г. Больные псориазом, себорейным дерматитом и отрубевидным лишаем получали лечение наружными формами активированного цинка пиритиона в течение 21 дня. Изучались кожные чешуйки и круговые отпечатки из очагов поражения, а также с участков кожи без клинических проявлений до и после проведенной терапии. Проводилась количественная оценка колонизации кожи микромицетами рода *Malassezia* с использованием микроскопического и культурального методов исследования. Дополнительно оценивались клиническая эффективность проведенной терапии с применением дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), а также безопасность препарата путем регистрации нежелательных явлений на неделях 0, 1, 2 и 3.

**Результаты.** В исследовании были включены 64 пациента в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозами ограниченный псориаз (16 мужчин, 8 женщин), себорейный дерматит (20 мужчин) и отрубевидный лишай (19 мужчин, 3 женщины). У больных себорейным дерматитом и отрубевидным лишаем в очагах поражения после проведенной наружной терапии отмечено значимое уменьшение уровня колонизации по результатам микроскопического и культурального исследований. У больных псориазом значимое снижение уровня колонизации получено только по результатам микроскопического исследования.

Во всех группах при оценке ДИШС значимые различия в сравнении с исходным уровнем (неделя 0) получены уже на 1-й неделе терапии ( $p < 0,001$ ). Нежелательных явлений, связанных с применением препарата, зарегистрировано не было.

**Заключение.** Активированный цинк пиритион в форме крема и аэрозоля показал умеренную антифунгальную активность в отношении микромицетов рода *Malassezia*. Применение препарата подтвердило его высокую клиническую эффективность и безопасность при лечении псориаза и себорейного дерматита.

**Ключевые слова:** активированный цинк пиритион; *Malassezia*; псориаз; себорейный дерматит; отрубевидный лишай

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** исследование проведено при финансовом обеспечении ООО «ИНВАР».

**Для цитирования:** Самцов А.В., Патрушев А.В., Чепуштанова К.О., Богданова Т.В., Алексеев А.Ю., Богомолова Т.С., Васильева Н.В. Проспективное открытое исследование антифунгальной активности наружных форм активированного цинка пиритиона при лечении *Malassezia*-ассоциированных кожных заболеваний. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):29–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1395>



# A prospective open-label study of the antifungal activity of external forms of activated zinc pyrithione in the treatment of *Malassezia*-associated skin diseases

© Alexey V. Samtsov<sup>1</sup>, Alexandr V. Patrushev<sup>1</sup>, Kseniya O. Chepushtanova<sup>1\*</sup>, Tatiyana V. Bogdanova<sup>2</sup>, Andrey Yu. Alekseev<sup>2</sup>, Tatiyana S. Bogomolova<sup>2,3</sup>, Nataliya V. Vasilyeva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Medical Mycology named after P.N. Kashkin, Saint Petersburg, Russia

**Background.** There is insufficient data on the antifungal activity of activated zinc pyrithione, which is widely used in practice. Taking into account the reports about a significant role of *Malassezia* in the pathogenesis of a number of dermatoses, the study of this issue is of scientific, practical interest.

**Aims.** To evaluate the antifungal activity of external forms of activated zinc pyrithione in the treatment of psoriasis, seborrheic dermatitis, pityriasis versicolor.

**Materials and methods.** An open prospective study was conducted between March and July 2022. Patients with psoriasis, seborrheic dermatitis, pityriasis were treated with external forms of activated zinc pyrithione for 21 days. Skin scales and circular prints from lesion foci, as well as from skin areas without clinical manifestations before and after therapy were studied. A quantitative assessment of skin colonization by micromycetes of *Malassezia* was performed using microscopic, cultural methods of examination. Clinical efficacy and drug safety of the therapy was assessed using the Dermatological Symptom Scale Index, by recording adverse events at weeks 0, 1, 2, 3.

**Results.** 64 patients aged 18 to 65 years with diagnoses of psoriasis, seborrheic dermatitis, and pityriasis versicolor were included. 60 patients completed the study, 4 were excluded due to failure to adhere to the schedule.

In patients with seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor in the lesion foci after therapy, a significant decrease in colonization level according to the results of microscopic, cultural studies was observed. In psoriasis patients, a significant decrease in the colonization level was obtained only based on the results of microscopic examination. In all groups, significant differences in comparison to the initial level were registered already at the 1st week of treatment. No adverse events were registered.

**Conclusion.** Activated zinc pyrithione in the form of cream and aerosol showed moderate antifungal activity against micromycetes of the genus *Malassezia*.

**Keywords:** activated zinc pyrithione; *Malassezia*; psoriasis; seborrheic dermatitis; pityriasis versicolor

**Conflict of interest:** the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to disclose.

**Source of funding:** the study was conducted with the financial support of LLC "INVAR".

**For citation:** Samtsov AV, Patrushev AV, Chepushtanova KO, Bogdanova TV, Alekseev AYU, Bogomolova TS, Vasilyeva NV. A prospective open-label study of the antifungal activity of external forms of activated zinc pyrithione in the treatment of *Malassezia*-associated skin diseases. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(2):29–41.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1395>



### Обоснование

*Malassezia spp.* — липофильные (за исключением *M. pachydermatis*) дрожжеподобные грибы, являющиеся частью нормального микробиома кожи, составляют более 90% популяций грибов на различных участках кожи [1]. *Malassezia spp.* в основном локализуется на себорейных областях, гораздо реже — на конечностях, гениталиях. Три вида *Pityrosporum* идентифицировали на протяжении длительного времени (*P. orbiculare*, *P. ovale* и *P. pachydermatis*), которые объединили в *Malassezia*. В 1995 г. 7 видов были включены в род *Malassezia* на основании молекулярного анализа (*M. furfur*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis*, *M. restricta*). В настоящее время выделено 14 видов [2].

Распространенность различных видов *Malassezia* зависит от возраста, локализации, географического положения. У здоровых лиц в Канаде и Корее *M. globosa* встречается у детей до 14 лет, а *M. sympodialis* — у пожилых [3, 4]. *M. globosa* определяются в основном на голове, *M. sympodialis* — на туловище [3]. По другим данным, *M. restricta* выявляются на голове, *M. globosa* — на груди [4]. *M. sympodialis* наиболее часто встречаются в Испании и Швеции [5, 6], *M. restricta* — в Японии [7]. *M. restricta* локализуется в основном в наружной части слухового канала, в заушных складках и в области переносицы, в то время как *M. globosa* — преимущественно на спине, в затылочной области и паховых складках [8].

*Malassezia spp.* — оппортунистические микроорганизмы, вызывающие дерматологические и системные заболевания. Они становятся патогенами при нарушении иммунного баланса и взаимодействуют с кожей по двум механизмам — прямому и непрямому. При прямом воздействии специфические метаболиты малассезий являются причиной раздражающих реакций. Липазы расщепляют триглицериды на жирные кислоты, вызывающие шелушение, и высвобождают арахидоновую кислоту, которая участвует в развитии воспаления. При непрямом воздействии происходит активация иммунных и аллергических реакций, приводящих к развитию воспаления [1, 2].

Pedrosa и соавт. выделяют три группы дерматозов, ассоциированных с *Malassezia spp.*: 1) классические дерматозы (отрубевидный лишай и малассезиозный фолликулит); 2) дерматозы, при которых малассезии играют определенную роль (себорейный дерматит); 3) дерматозы, которые могут быть ассоциированы с малассезиями (псориаз, сливающийся ретикулярный дерматоз, атопический дерматит) [2].

При отрубевидном лишае *Malassezia spp.* являются причиной заболевания. Специфическая связь *M. globosa* с отрубевидным лишаем была установлена в различных исследованиях в Греции, Испании и Иране, однако в Канаде при этом дерматозе наиболее часто определяли *M. sympodialis* [2]. Тем не менее корреляции с количеством возбудителя не отмечено. Установлено, что кожное сало индуцирует формирование гифов, способствующих проникновению возбудителя в кожу. *Malassezia spp.* могут быть причиной гипо- или гиперпигментных пятен, влияя на меланоциты при отрубевидном лишае [2].

При себорейном дерматите в большинстве случаев выявляли *M. globosa* и *M. restricta* [2]. Себорейный дерматит в настоящее время рассматривается как хронический воспалительный дерматоз [9, 10]. Grice и Dawson, Theelen и соавт. считают, что малассезии являются при-

чиной развития себорейного дерматита [11, 12], однако следует отметить, что их элиминация не приводит к излечению заболевания. По-видимому, более правильно рассматривать метаболиты *Malassezia* в качестве триггеров себорейного дерматита. Karakadze и соавт. определили 11 мутаций генов, ассоциированных с себорейным дерматитом. Большинство кодируемых протеинов играют роль как в иммунном ответе, так и в нарушении эпидермальной дифференцировки. Эти дисфункции приводят к размножению малассезий, их распространению в дерму и ответу со стороны врожденного иммунитета, что вызывает воспаление [13].

В последние годы появляется все больше данных о роли *Malassezia spp.* при псориазе [14]. Было установлено, что микробиом может влиять на течение и обострения различных субтипов псориаза [15, 16]. Ряд авторов доказал, что *M. japonica* и *M. furfur* ассоциированы с вульгарным псориазом, а другие *Malassezia* — с каплевидным псориазом и псориазом волосистой части головы [17–19]. *M. globosa* встречаются преимущественно при псориазе волосистой части головы, реже обнаруживались *M. furfur* и *M. sympodialis*, однако, учитывая, что эти виды существуют в норме на указанных выше участках, объяснить их роль при псориазе довольно сложно. Вместе с тем следует отметить, что у больных псориазом выявляются антитела к *Malassezia spp.* и их антигенам [20].

Известно, что при псориазе IL-23 (IL-23/Th17) играет ключевую роль в патогенезе заболевания [21]. *Malassezia* могут индуцировать продукцию цитокинов, связанных с Th1-клетками в периферической крови [22], а также влиять на пролиферацию кератиноцитов и продукцию провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии воспаления [23]. Согласно различным данным, местные и системные противогрибковые препараты могут оказывать выраженный терапевтический эффект при лечении псориаза [24–27]. По мнению Hurabielle и соавт., в этих случаях *Malassezia spp.* играют роль фактора, обостряющего заболевание, но не являются его причиной, что объясняет положительные результаты антифунгальной терапии. Несомненно, требуются дополнительные исследования для понимания роли малассезий в патогенезе псориаза [16].

В основе лечения дерматозов, ассоциированных с *Malassezia*, лежит противогрибковая и противовоспалительная терапия (при участии в патогенезе воспаления). Оральный тербинафин неэффективен при отрубевидном лишае, однако эффективен при среднетяжелых формах себорейного дерматита. Оральный итраконазол при себорейном дерматите дает выраженный клинический эффект и уменьшает количество *Malassezia spp.*, однако эти данные немногочисленны [2]. При лечении себорейного дерматита рекомендуют топические препараты (противогрибковые средства, кортикостероиды, пимекролимус, такролимус, цинк пиритион, кератолитики) и системные (имидазолы, тербинафин, изотретиноин) [9].

В последние годы вновь появился интерес к препаратам цинка, которые обладают следующими фармакологическими свойствами: влияют на дифференцировку кератиноцитов, оказывают противовоспалительное, противогрибковое и антибактериальное действия [28]. Таким образом, препараты цинка могут действовать патогенетически на дерматозы, ассоциированные с малассезиями.

Активация молекулы цинка пиритиона приводит к укреплению внутримолекулярных связей, в результате активированный цинк пиритион становится стабильнее в 50 раз в сравнении со стандартным цинком пиритионом. Активированный цинк пиритион способен связываться с фосфолипидами и хелатировать катионы металлов, активировать апоптоз и угнетать воспаление. В основе противомикробного и противогрибкового действий лежит способность этого препарата нарушать целостность мембран клеток [29]. В сравнительном исследовании противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза было установлено, что противовоспалительное действие активированного цинка пиритиона незначительно уступало бетаметазону и превосходило цинк пиритион [30, 31].

На сегодняшний день очень мало исследований, посвященных изучению антимикотической активности активированного цинка пиритиона при лечении кожных заболеваний. Новые данные о препарате в данном аспекте позволяют расширить спектр показаний к применению и лучше понять патогенез дерматозов.

**Цель исследования:** оценить антифунгальную активность наружных форм активированного цинка пиритиона при лечении псориаза, себорейного дерматита и отрубевидного лишая. Второстепенными целями были оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата.

## Методы

### Дизайн исследования

Проспективное открытое интервенционное исследование.

### Критерии включения

- мужчины и женщины любой расовой принадлежности в возрасте от 18 до 65 лет;
- подписанное информированное согласие;
- амбулаторные и (или) стационарные пациенты;
- установленный клинический диагноз псориаза, себорейного дерматита или отрубевидного лишая.

### Критерии невключения

- распространенные формы псориаза (площадь поражения кожи более 10%);
- необходимость системной антимикотической терапии (для отрубевидного лишая);
- повышенная чувствительность к любому компоненту наружных форм активированного цинка пиритиона;
- местное или системное применение противогрибковых препаратов в течение 3 месяцев до даты включения пациента в исследование;
- беременность или грудное вскармливание;
- ожидаемое нарушение пациентом режима применения препарата.

### Критерии исключения

- отзыв информированного согласия;
- несоблюдение пациентом графика визитов;
- развитие серьезных нежелательных явлений или медицинских состояний/заболеваний, при которых, по мнению исследователя, продолжение изучаемого лечения невозможно, или опасно для пациента, или не отвечает интересам максимального благополучия и безопасности пациента.

## Условия проведения

Исследование проведено на клинической базе кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, лабораторное сопровождение — НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов).

## Продолжительность исследования

В статье представлены результаты исследования, полученные за период с марта по июль 2022 г.

## Описание медицинского вмешательства

Все включенные пациенты получали лечение наружными формами активированного цинка пиритиона (псориаз и себорейный дерматит в форме крема, отрубевидный лишай в форме аэрозоля) в течение 21 дня. Препарат наносился на очаги поражения 2 раза в день. Контрольные обследования проводились на неделях 0 (визит 1), 1 (визит 2), 2 (визит 3) и 3 (визит 4). На визитах 1, 2, 3 и 4 фиксировались основные физикальные данные, определялся дерматологический индекс шкалы симптомов, регистрировались нежелательные явления. Лабораторное обследование (микроскопическое и культуральные исследования) выполнялось на визите 1 и 4.

## Исходы исследования

Основной исход исследования: колонизация кожи микромицетами рода *Malassezia* в очагах поражения до и после применения исследуемого препарата.

Дополнительные исходы исследования: клиническая эффективность и безопасность исследуемого препарата.

## Методы регистрации исходов

Микроскопическое исследование. Материалом служили кожные чешуйки с очагов поражения и с участков кожи без клинических проявлений (контрольных), взятые при помощи хирургической липкой ленты. Количество исследуемых образцов: 248 (128 — до начала лечения, 120 — после лечения).

Микроскопическое исследование препаратов проводили при помощи светлопольной и люминесцентной микроскопии. При изготовлении нативных временных микропрепаратов по типу «раздавленная капля» исследуемые образцы заключали в монтирующий раствор КОН (гидроксида калия) в концентрации 10% масс. доля в 40% об. доля ДМСО (диметилсульфоксиде) с добавлением метиленовой сини. Дополнительно перед исследованием в качестве флуоресцентной метки хитина и целлюлозы клеточной стенки грибов в препарат добавляли раствор калькофлюора белого с синим Эванса. Микроскопию препаратов из образцов Объекта № 1 с последующей фотофиксацией результатов проводили при помощи микроскопа Leica DM LB2 и фотокамеры Leica DFC320 при кратности увеличения  $\times 200$  и  $\times 400$ .

Результаты микроскопического исследования оценивали с использованием разработанной нами субъективной 5-балльной шкалы: 0 — отсутствие клеток, 1 — единичные клетки, 2 — умеренное количество (до 20 клеток в поле зрения), 3 — значительное количество (от 20 до 100 клеток в поле зрения), 4 — обилие

клеток (более 100 клеток в поле зрения). Визуализация балльной оценки результатов микроскопии представлена на рис. 1.

Культуральное исследование. Взятие материала с очагов поражения и с участков кожи без клинических проявлений (контрольных) выполнялся в двух вариантах: при помощи липкой ленты (скотча) с размером рабочей площади 3,5 см × 1,5 см, количество исследуемых образцов — 248 (128 — до начала лечения, 120 — после лечения); круговые отпечатки, взятые методом контактных чашек (бакпечатки с селективной липид-содержащей питательной средой), количество исследуемых образцов 248 (128 — до начала лечения, 120 — после лечения).

Для выделения и культивирования липидозависимых микромицетов рода *Malassezia* использовали плотную (агаризованную) содержащую липиды селективную питательную среду — модифицированный агар Лиминга–Нотман (mLNA). Состав среды mLNA: вода дистиллированная — 1 л, пептон ферментативный — 10 г, глюкоза — 10 г, дрожжевой экстракт — 2 г, бычья желчь (сухая) — 8 г, глицерин — 10 мл, глицерол моностеарат — 0,5 г, Твин 60 — 5,0 мл, оливковое масло — 20 мл, агар-агар — 15 г. Для ингибирования бактериального роста в среду mLNA добавляли антибиотик — хлорамфеникол в концентрации 40 мг/л. Для выполнения всего объема работы использовали одну партию изготовленной в лаборатории среды mLNA.

Образцы с липких лент, закрепленные на предметных стеклах, перед засевом на питательные среды предварительно обрабатывали с наружной стороны предметного стекла, а также с его обратной стороны последовательными поступательными движениями с помощью ватного тампона, смоченного раствором 95% этилового спирта, во избежание контаминации посева на ЧП быстрорастущими мицелиальными (нитчатными) микромицетами. Образцы на липких лентах стерильным пинцетом снимали со стекол и засевали попарно (с очага и контрольные) на питательную среду в чашках Петри (ЧП).

Инкубацию ЧП и контактных чашек (бакпечаток) осуществляли в термостате при температуре (32 ± 2) °С в течение 10 суток. После окончания культивирования проводили подсчет выросших колоний микромицетов в каждой ЧП и БП с фотофиксацией

результатов. Результаты выражали в количестве колоний на 1 дм<sup>2</sup> (КОЕ/дм<sup>2</sup>).

Поскольку микромицеты рода *Malassezia* являются представителями нормобиоты кожи человека и степень колонизации этими грибами значительно варьирует в популяции людей, для лабораторной оценки эффективности лечения противогрибковым средством мы дополнительно учитывали исходную степень колонизации здоровой кожи без клинических проявлений индивидуально для каждого пациента.

Для оценки степени колонизации кожи в очагах поражения микромицетами рода *Malassezia* до и после лечения ранжировали пациентов на группы на основании результатов микроскопических и культуральных исследований. Для микроскопии ранжировали по группам (n = 5) в соответствии с результатами, а именно в зависимости от количества баллов (0–4). Для культуральных исследований ранжирование по группам (n = 8) осуществляли по величине показателя КОЕ/дм<sup>2</sup>: 0; 1...100; 101...200; 201...400; 401...800; 801...1600; 1601...3200 и более 3200.

Для определения клинической эффективности препарата использовали модифицированный дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС), а также общую оценку клинического состояния пациента врачом (шкала PGA, глобальная оценка врачом) (табл. 1). При расчете ДИШС учитывались такие показатели, как кожный зуд, эритема, шелушение, инфильтрация, пигментация, эскориации, трещины и корки. Выраженность симптомов имела следующую градацию: нет (0 баллов), легкая степень (1 балл), умеренная выраженность (2 балла) и значительная выраженность (3 балла). Итоговый результат ДИШС складывается из значений по каждому показателю и может иметь диапазон от 0 до 24.

*Этическая экспертиза*

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, протокол № 2 от 16.02.2022.

*Статистический анализ*

Предварительный расчет объемов выборок не производился. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи лицензионного пакета программ STATISTICA v.10.0 (StatSoft, USA)

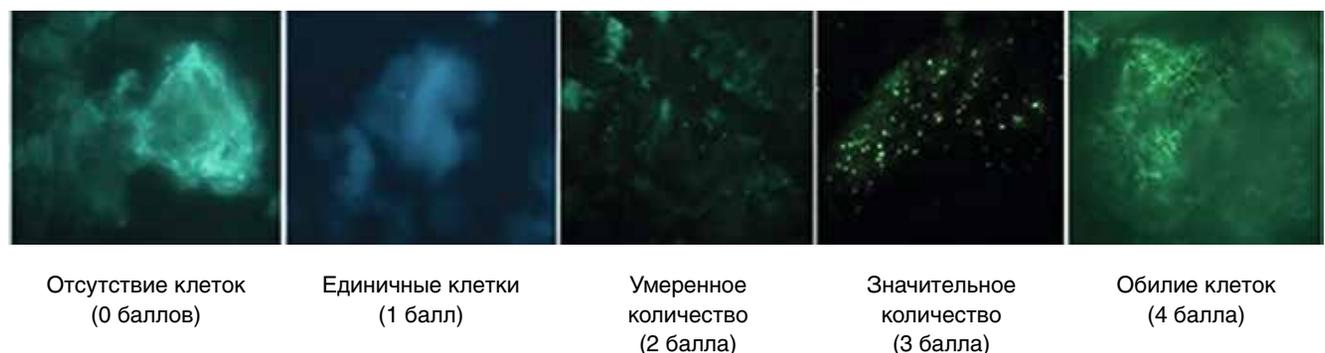


Рис. 1. Визуализация шкалы балльной оценки степени колонизации образцов при их микроскопии  
 Fig. 1. Visualization of the scale of the degree of colonization of samples during their microscopy

Таблица 1. Общая оценка клинического состояния пациента врачом (глобальная оценка врачом, PGA)  
Table 1. Overall physician assessment of the patient's clinical condition (Physician Global Assessment, PGA)

Балл	Степень тяжести	Описание	Ответ на терапию
0	Полное очищение	Признаки заболевания отсутствуют (улучшение на 100%)	Полный ответ
1	Почти полное очищение	Очень значительное улучшение ( $\geq 90\%$ <100%), остаются только следы заболевания	Частичный ответ
2	Выраженное улучшение	Значительное улучшение ( $\geq 75\%$ <90%), остаются только отдельные признаки заболевания	Частичный ответ
3	Умеренное улучшение	Состояние промежуточное между выраженным и незначительным улучшением ( $\geq 50\%$ <75%)	Частичный ответ
4	Незначительное (слабое) улучшение	Некоторое улучшение ( $\geq 25\%$ <50%), остаются выраженные признаки заболевания	Заболевание стабильное
5	Без изменений	Нет изменений по сравнению с исходным состоянием ( $\pm 25\%$ )	Заболевание стабильное
6	Ухудшение	Заболевание ухудшилось по сравнению с исходным состоянием на $\geq 25\%$ и более	Заболевание прогрессирует

и программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Результаты культурального исследования (КОЕ/дм<sup>2</sup>) оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные описывали при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3). Для сравнения количественных показателей колонизации кожи с очага поражения, а также контрольных участков кожи на визитах 1 и 4 использовали критерий Вилкоксона (Уилкоксона) (W). Сравнение двух независимых групп выполняли при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни (U-тест). Корреляционный анализ проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

На этапе скрининга обследовано 64 пациента в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозами ограниченный псориаз (16 мужчин, 8 женщин, средний возраст  $32,6 \pm 16,8$ ), себорейный дерматит (20 мужчин, средний возраст  $27,7 \pm 10,1$ ) и отрубевидный лишай (19 мужчин, 3 женщины, средний возраст  $27,8 \pm 12,1$ ), соответствующие критериям включения/невключения. Завершило исследование 60 пациентов, четверо (2 — псориаз и 2 — отрубевидный лишай) были исключены в связи с несоблюдением графика визитов.

### Основные результаты исследования у больных псориазом

Микроскопически и культурально микромицеты рода *Malassezia* были обнаружены у 95% пациентов (19/20). В исследуемом материале от одного пациента (№ П10 в базе данных), полученном на 1-м визите, грибы рода *Malassezia* обнаружены не были, в связи с этим он не был включен в анализ результатов данной группы по вышеуказанным показателям.

Микроскопически микромицеты рода *Malassezia* до начала антимикотической терапии были выявлены в образцах с очагов у 16 пациентов (84,2%), а по завершении — у 11 (57,9%). После лечения наблюдали

снижение степени колонизации: большая часть образцов — 8 (42,1%) вошла во 2-ю ранговую группу (1 балл), 2 (10,5%) — в 3-ю (2 балла) и еще 1 (5,3%) — в 4-ю ранговую группу. В 5-ю группу не вошел ни один из исследуемых образцов ни до, ни после терапии. Число пациентов, у которых микроскопически микромицеты рода *Malassezia* не были обнаружены в очагах, возросло с 3 (15,8%) до 8 (42,1%). Полная элиминация исследуемого возбудителя в образцах с очага после лечения произошла у 5 (26,3%) пациентов (табл. 2). Различия между связанными группами (до и после лечения) оказались статистически значимыми (табл. 3). На участках здоровой кожи (контроль) микромицеты рода *Malassezia* в начале исследования (визит 1) определялись у 13 пациентов (68,4%), а по окончании (визит 4) у 14 пациентов (73,7%), значимых различий между связанными группами в данном случае выявлено не было (см. табл. 3).

Культурально до начала антимикотической терапии микромицеты рода *Malassezia* были выделены с липких пленок у 17 (89,4%) и из образцов на БП у 10 (52,6%). После лечения микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов с липких пленок у 14 (73,7%) и из образцов на БП у 6 (31,6%) пациентов. Отмечалась тенденция к снижению степени колонизации кожи в очагах поражения *Malassezia spp.* у больных псориазом на фоне лечения по результатам посевов образцов как на липких пленках, так и на БП, при этом значимых различий между связанными группами выявлено не было (см. табл. 3).

После воздействия исследуемого лекарственного средства большая часть исследованных образцов на липких пленках вошла в ранговые группы с наименьшим уровнем колонизации: в 1-ю (0 КОЕ) — 5 (26,3%) и 2-ю (1...100 КОЕ/дм<sup>2</sup>) — 7 (36,9%). Число пациентов в 5-й (401...800 КОЕ/дм<sup>2</sup>) и 6-й (801...1600 КОЕ/дм<sup>2</sup>) группах сократилось с 3 (15,8%) до 0%, а в 3-й группе (101...200 КОЕ/дм<sup>2</sup>) увеличилось на 10,5%. Что касается результатов посевов на БП, то количество пациентов с наивысшим уровнем колонизации кожи из группы 8 (более 3200 КОЕ/дм<sup>2</sup>) уменьшилось с 3 (15,8%) до 1 (5,3%). Количество образцов в группе 2 (1...100 КОЕ/дм<sup>2</sup>) увеличилось на 10,5% —

Таблица 2. Результаты микроскопического исследования образцов от больных псориазом на визитах 1 и 4 (n = 19)  
Table 2. Results of microscopic examination of samples from psoriasis patients at visits 1 and 4 (n = 19)

Группы рангов	Количество баллов	Исследованные образцы, абс. (%)			
		очаг		контроль	
		визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1	0	3 (15,8%)	8 (42,1%)	6 (31,6%)	5 (26,3%)
2	1	6 (31,6%)	8 (42,1%)	12 (63,1%)	14 (73,7%)
3	2	4 (21%)	2 (10,5%)	1 (5,3%)	0 (0%)
4	3	6 (31,6%)	1 (5,3%)	0 (0%)	0 (0%)
5	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 3. Анализ динамики колонизации кожи у больных псориазом (баллы для микроскопии, КОЕ/дм<sup>2</sup> для культуральных исследований) на визитах 1 и 4 (Me, Q1 – Q3)  
Table 3. Analysis of skin colonization dynamics in psoriasis patients (scores for microscopy, CFU/dm<sup>2</sup> for culture studies) at visits 1 and 4 (Me, Q1 - Q3)

Очаг поражения						Здоровая кожа					
микроскопия		липкая лента		бакпечатка		микроскопия		липкая лента		бакпечатка	
визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1,0 (1,0–2,8)	0,5 (0–1,0)	228 (57–676)	38 (8–112)	20 (0–188)	0 (0–10)	1,0 (0–1,0)	1,0 (0–1,0)	61,5 (0–229)	30 (0–76)	0 (0–0)	0 (0–22)
p = 0,019*		p = 0,053		p = 0,06		p = 1,0		p = 0,198		p = 0,575	

Примечание: \* значимые различия между связанными группами (p < 0,05).  
Note: \* significant differences between related groups (p < 0.05).

с 2 до 4. В то же время ни один из исследуемых образцов не вошел в группы 3 (101...200 КОЕ/дм<sup>2</sup>) и 7 (1601...3200 КОЕ/дм<sup>2</sup>). Полная элиминация возбудителя из очага после лечения по результатам культурального исследования образцов произошла у 4 (21%) пациентов.

**Дополнительные результаты исследования у больных псориазом**

Анализ динамики ДИШС в процессе лечения показал следующие результаты: Me<sub>нед0</sub> = 7,5 (6,5; 11,0) балла, Me<sub>нед1</sub> = 6,0 (5,0; 9,0) балла, Me<sub>нед2</sub> = 5,0 (3,0; 7,0) балла, Me<sub>нед3</sub> = 3,0 (2,0; 4,5) балла, значимые различия между связанными группами получены уже на 1-й неделе лечения (p < 0,001). Показателя полного или почти полного очищения по шкале PGA (глобальная оценка врачом) достигли 15% пациентов (3/20), выраженного улучшения — 45% (9/20) (рис. 2).

**Основные результаты исследования у больных себорейным дерматитом**

Микроскопически и культурально микромицеты рода *Malassezia* были обнаружены у 100% пациентов (20/20). Микроскопически микромицеты рода *Malassezia* до начала антимикотической терапии были выявлены в образцах с очагов у 19 пациентов (95,0%), а по завершении — у 17 (85,0%). После лечения наблюдали снижение степени колонизации: большая часть образцов — 12 (60,0%) вошла во 2-ю ранговую груп-

пу (1 балл) и еще 5 (25,0%) — в 3-ю группу (2 балла), а в 4-ю и 5-ю группы не вошел ни один из исследуемых образцов. Число пациентов, у которых микроскопически микромицеты рода *Malassezia* не были обнаружены в очагах, возросло с 1 (5,0%) до 3 (15,0%). Полная элиминация исследуемого возбудителя в образцах с очага после лечения произошла у 2 (10,0%) пациентов (табл. 4). Различия между связанными группами (до и после лечения) оказались статистически значимыми (см. табл. 4). На участках здоровой кожи микромицеты рода *Malassezia* в начале исследования (визит 1) определялись у 14 пациентов (70,0%), а по окончании (визит 4) у 11 пациентов (55,0%), значимых различий между связанными группами в данном случае выявлено не было (табл. 5).

Культурально до начала антимикотической терапии микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов с липких пленок у 18 пациентов (90,0%) и из образцов на БП — у 19 (95,0%). После лечения микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов с липких пленок у 14 пациентов (70,0%) и из образцов на БП у 9 (45,0%). Отмечалось статистически значимое снижение степени колонизации кожи *Malassezia spp.* у пациентов на фоне лечения по результатам посевов образцов как на липких пленках, так и на БП (см. табл. 5).

Большая часть исследованных образцов на липких пленках — 11 (55,0%) вошла во 2-ю ранговую группу (1...100 КОЕ/дм<sup>2</sup>), число пациентов в 6-й группе



а



б

Рис. 2. Оценка клинической эффективности исследуемого препарата (пациентка 19 лет, псориаз, номер ПО9 в базе данных): а — визит 1, ДИШС — 10 баллов; б — визит 4, ДИШС — 3 балла, общая оценка врачом — 2 балла (выраженное улучшение, частичный ответ)  
 Fig. 2. Assessment of clinical effectiveness of the study drug (patient 19 years old, psoriasis, number P09 in the database): а — visit 1, DISS — 10 points; б — visit 4, DISS — 3 points, overall physician's evaluation — 2 points (marked improvement, partial response)

Таблица 4. Результаты микроскопического исследования образцов от больных себорейным дерматитом на визитах 1 и 4 (n = 20)  
 Table 4. Results of microscopic examination of samples from patients with seborrheic dermatitis at visits 1 and 4 (n = 20)

Группы рангов	Количество баллов	Исследованные образцы, абс. (%)			
		очаг		контроль	
		визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1	0	1 (5%)	3 (15%)	6 (30%)	9 (45%)
2	1	9 (45%)	12 (60%)	10 (50%)	10 (50%)
3	2	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%)	0 (0%)
4	3	4 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
5	4	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 5. Анализ динамики колонизации кожи у больных себорейным дерматитом (баллы для микроскопии, КОЕ/дм<sup>2</sup> для культуральных исследований) на визитах 1 и 4 (Me, Q1 - Q3)  
 Table 5. Analysis of skin colonization dynamics in patients with seborrheic dermatitis (points for microscopy, CFU/dm<sup>2</sup> for culture studies) at visits 1 and 4 (Me, Q1 - Q3)

Очаг поражения						Здоровая кожа					
микроскопия		липкая лента		бакпечатка		микроскопия		липкая лента		бакпечатка	
визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1,5 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–1,5)	828 (124–1796)	48 (0–181)	885 (44–2094)	0 (0–210)	1,0 (0–1,0)	1,0 (0–1,0)	112,5 (38–333)	9,5 (0–66,5)	0 (0–118)	0 (0–10)
p = 0,027*		p = 0,001*		p = 0,002*		p = 0,606		p = 0,023*		p = 0,228	

Примечание: \* значимые различия между связанными группами (p < 0,05).  
 Note: \* significant differences between related groups (p < 0.05).

(801...1600 КОЕ/дм<sup>2</sup>) сократилось с 5 (25,0%) до 2 (10,0%), а в группы 5, 7 и 8 после воздействия исследуемого препарата не вошел ни один из образцов. По результатам посевов на БП на 15% снизилось количество образцов, относящихся к 6-й (801...1600 КОЕ/дм<sup>2</sup>) и ко 2-й (1...100 КОЕ/дм<sup>2</sup>) ранговым группам. В то же время ни один из исследуемых образцов не вошел в группу 7 (1601...3200 КОЕ/дм<sup>2</sup>). Количество пациентов с наивысшим уровнем колонизации кожи из группы 8 (более 3200 КОЕ/дм<sup>2</sup>) уменьшилось с 3 (15,0%) до 1 (5,0%). Полная элиминация возбудителя из очага после лечения по результатам культурального исследования образцов на липких лентах и на БП произошла у 4 (20,0%) и у 10 (50,0%) пациентов соответственно. Заметно снизилось (более чем на 50%) количество образцов, относящихся к высоким рангам по степени колонизации.

*Дополнительные результаты исследования у больных себорейным дерматитом*

Анализ динамики ДИШС в процессе лечения показал следующие результаты:  $Me_{нед0} = 5,5$  (4,0; 7,0) балла,  $Me_{нед1} = 3,0$  (3,0; 4,5) балла,  $Me_{нед2} = 2,0$  (2,0; 3,0) балла,  $Me_{нед3} = 1,0$  (0,0; 2,5) балла, значимые различия между связанными группами получены уже на 1-й неделе лечения ( $p < 0,001$ ). Показателя полного или почти полного очищения по шкале PGA (глобальная оценка врачом) достигли 75% пациентов (15/20) (рис. 3).

*Основные результаты исследования у больных отрубевидным лишаем*

Лабораторно диагноз отрубевидный лишай был подтвержден практически у всех пациентов данной группы, за исключением субъекта О19, у которого, не

смотря на наличие клинической картины заболевания, получение положительных результатов культурального и микроскопического исследований, при микроскопии образцов биоматериала отсутствовала типичная тканевая форма микромицета рода *Malassezia*, характерная для диагноза отрубевидный лишай. Вследствие чего результаты для этого пациента при последующем анализе группы не учитывали.

Микроскопически микромицеты рода *Malassezia* были выявлены в образцах у всех 19 пациентов (100%), как до антимикотической терапии, так и после ее проведения. После лечения наблюдали снижение степени колонизации кожи пациентов: большая часть образцов — 9 (47,4%) вошла во 2-ю ранговую группу (1 балл), 5 образцов (26,3%) — в 3-ю и 4 образца (21%) — в 4-ю группу (2 балла). Наиболее существенное снижение численности наблюдалось в 5-й ранговой группе, в которую вошли образцы с обилием клеток *Malassezia spp.* — с 15 (78,9%) до 1 (5,3%). Полная элиминация исследуемого возбудителя в образцах с очагов поражения после лечения не наступила ни у одного из пациентов (табл. 6). Различия между связанными группами (до и после лечения) оказались статистически значимыми (табл. 7). На участках здоровой кожи микромицеты рода *Malassezia* в начале исследования (визит 1) определялись у 14 пациентов (70,0%), а по окончании (визит 4) у 11 пациентов (55,0%), значимых различий между связанными группами в данном случае выявлено не было (см. табл. 7).

Было отмечено, что при микроскопии образцов от пациентов после проведенной лекарственной терапии (визит 4) обнаруживались клетки *Malassezia spp.* преимущественно с деструктивной клеточной стенкой



а



б

Рис. 3. Оценка клинической эффективности исследуемого препарата (пациент 20 лет, себорейный дерматит, номер С05 в базе данных): а — визит 1, ДИШС — 7 баллов; б — визит 4, ДИШС — 1 балл, общая оценка врачом — 1 балл (почти полное очищение, частичный ответ)

Fig. 3. Assessment of clinical efficacy of study drug (patient 20 years old, seborrheic dermatitis, number C05 in the database): а — visit 1, DISS — 7 points; б — visit 4, DISS — 1 point, overall physician score — 1 point (almost complete clearance, partial response)

Таблица 6. Результаты микроскопического исследования образцов от больных отрубевидным лишаем на визитах 1 и 4 ( $n = 19$ )  
Table 6. Results of microscopic examination of samples from patients with pityriasis versicolor at visits 1 and 4 ( $n = 19$ )

Группы рангов	Количество баллов	Исследованные образцы, абс. (%)			
		очаг		контроль	
		визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1	0	0 (0%)	0 (0%)	2 (10,5%)	5 (26,4%)
2	1	0 (0%)	9 (47,4%)	13 (68,5%)	12 (63,1%)
3	2	1 (5,3%)	5 (26,3%)	4 (21%)	2 (10,5%)
4	3	3 (15,8%)	4 (21%)	0 (0%)	0 (0%)
5	4	15 (78,9%)	1 (5,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 7. Анализ динамики колонизации кожи у больных отрубевидным лишаем (баллы для микроскопии, КОЕ/дм<sup>2</sup> для культуральных исследований) на визитах 1 и 4 (Me, Q1 – Q3)  
Table 7. Analysis of skin colonization dynamics in patients with pityriasis versicolor (points for microscopy, CFU/dm<sup>2</sup> for culture studies) at visits 1 and 4 (Me, Q1 – Q3)

Очаг поражения						Здоровая кожа					
микроскопия		липкая лента		бакпечатка		микроскопия		липкая лента		бакпечатка	
визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
4,0 (3,5–4,0)	2,0 (1,0–3,0)	648 (296–1188)	38 (19–104)	155 (0–510)	0 (0–44)	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)	38 (19–114)	19 (0–76)	0 (0–22)	0 (0–11)
$p < 0,001^*$		$p < 0,001^*$		$p = 0,033^*$		$p = 0,593$		$p = 0,17$		$p = 0,415$	

Примечание: \* значимые различия между связанными группами ( $p < 0,05$ ).  
Note: \* significant differences between related groups ( $p < 0,05$ ).

(рис. 4). Так, несмотря на умеренное количество клеток этого микромицета в некоторых образцах, большинство из обнаруженных клеток были повреждены и, следовательно, неспособны к росту и размножению, то есть к поддержанию инфекционного процесса.

Культурально до начала антимикотической терапии микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов пациентов с липких пленок у 19 (100%) и из образцов на БП у 10 (52,7%). После лечения микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов с липких пленок у 15 (78,9%) и из образцов на БП у 5 (26,3%) пациентов этой группы. Отмечалось статистически значимое снижение степени колонизации кожи *Malassezia spp.* у пациентов на фоне лечения по результатам посевов образцов как на липких пленках, так и на БП (см. табл. 7).

Большая часть исследованных образцов на липких пленках — 10 (52,7%) — вошла во 2-ю ранговую группу (1...100 КОЕ/дм<sup>2</sup>), число пациентов в 8-й группе (более 3200 КОЕ/дм<sup>2</sup>) сократилось с 3 (15,8%) до 1 (5,3%), в группы 3 и 4 вошло по 2 (10,5%) пациента, а в группы 5, 6 и 7 после воздействия исследуемого препарата не вошел ни один из образцов.

При оценке результатов, полученных на БП, количество образцов в 1-й группе возросло с 9 (47,4%) до 14 (73,7%). На 10,5% уменьшилось количество образцов в 3-й ранговой группе (101...200 КОЕ/дм<sup>2</sup>) — с 3 (15,8%) до 1 (5,3%). В 5-й и 7-й группах численность образцов осталась неизменной (5,3%). В то же время ни один из исследуемых образцов не вошел в группы

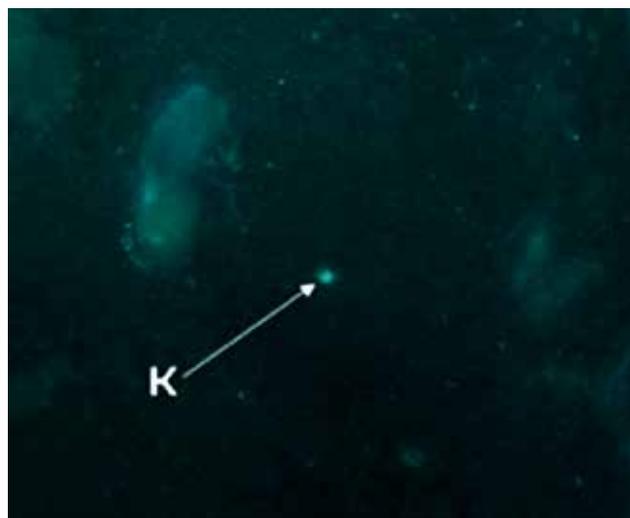


Рис. 4. Клетка *Malassezia sp.* (K) с деструктивной клеточной стенкой. Ув.  $\times 400$   
Fig. 4. *Malassezia sp.* cell (K) with a destructive cell wall. Spec.  $\times 400$

4 (201...400 КОЕ/дм<sup>2</sup>), 6 (801...1600 КОЕ/дм<sup>2</sup>) и 8 (более 3200 КОЕ/дм<sup>2</sup>). Полная элиминация возбудителя из очага после лечения по результатам культурального исследования образцов на липких лентах и на БП произошла у 4 (21,0%) и у 5 (26,3%) пациентов соот-



а



б

Рис. 5. Оценка клинической эффективности исследуемого препарата (пациент 32 лет, отрубевидный лишай, номер 006 в базе данных): а — визит 1, ДИШС — 4 балла; б — визит 4, ДИШС — 1 балл, общая оценка врачом — 1 балл (почти полное очищение, частичный ответ)

Fig. 5. Assessment of clinical efficacy of study drug (patient 32 years old, pityriasis versicolor, number 006 in database): а — visit 1, DISS — 4 points; б — visit 4, DISS — 1 point, overall physician evaluation — 1 point (almost complete clearance, partial response)

ветственно. Заметно снизилось (более чем на 50%) количество образцов, относящихся к высоким рангам по степени колонизации.

*Дополнительные результаты исследования у больных отрубевидным лишаем*

Анализ динамики ДИШС в процессе лечения показал следующие результаты:  $Me_{нед0} = 4,0$  (3,5; 5,5) балла,  $Me_{нед1} = 3,0$  (2,0; 4,0) балла,  $Me_{нед2} = 2,0$  (2,0; 3,0) балла,  $Me_{нед3} = 1,0$  (1,0; 2,0) балла, значимые различия между связанными группами получены уже на 1-й неделе лечения ( $p < 0,001$ ). Показателя полного или почти полного очищения по шкале PGA (глобальная оценка врачом) достигли 50% пациентов (10/20), выраженного улучшения — 25% (5/20) (рис. 5).

*Нежелательные явления*

Нежелательных явлений, в том числе связанных с применением активированного цинка пиритиона, зарегистрировано не было.

**Обсуждение**

Полученные результаты показали высокую обсемененность очагов поражения грибами рода *Malassezia* у больных псориазом и себорейным дерматитом. В случае псориаза по результатам трех вариантов исследований (микроскопия, посев с липкой ленты, посев с бакпечатки) *Malassezia spp.* были выделены у 95% больных (19/20), в случае себорейного дерматита у 100% (20/20). Количественные показатели колонизации по данным культурального исследования в очагах поражения псориазом и на контрольных участках (здоровая кожа) свидетельствуют о неоднозначных результатах. При посе-

вах с липких лент значимых различий получено не было ( $Me_{очаг} = 228$  КОЕ/дм<sup>2</sup>,  $Me_{здор} = 66$  КОЕ/дм<sup>2</sup>,  $p = 0,103$ ), в то время как с бакпечаток различия оказались статистически значимыми ( $Me_{очаг} = 20$  КОЕ/дм<sup>2</sup>,  $Me_{здор} = 0$  КОЕ/дм<sup>2</sup>,  $p = 0,031$ ). У больных себорейным дерматитом колонизация грибами рода *Malassezia* в очагах поражения по сравнению с контролем была значимо выше в обоих случаях (липкая лента:  $Me_{очаг} = 828$  КОЕ/дм<sup>2</sup>,  $Me_{здор} = 113$  КОЕ/дм<sup>2</sup>,  $p = 0,032$ ; бакпечатка:  $Me_{очаг} = 825$  КОЕ/дм<sup>2</sup>,  $Me_{здор} = 0$  КОЕ/дм<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ).

Проведенный корреляционный анализ между уровнем колонизации *Malassezia spp.* в очагах поражения и ДИШС в случае псориаза не выявил наличие взаимосвязи (липкая лента:  $r = -0,34$ ,  $p = 0,156$ ; бакпечатка:  $r = -0,06$ ,  $p = 0,816$ ). Противоположные результаты отмечены у больных себорейным дерматитом, где выявлено наличие прямой умеренной взаимосвязи между степенью тяжести дерматоза (ДИШС) и уровнем колонизации *Malassezia spp.* в очагах поражения (липкая лента:  $r = 0,48$ ,  $p = 0,03$ ; бакпечатка:  $r = 0,53$ ,  $p = 0,017$ ). Таким образом, можно сделать вывод об участии дрожжевых грибов в патогенезе себорейного дерматита, в то время как при псориазе данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Применение активированного цинка пиритиона приводило к снижению колонизации *Malassezia spp.* в очагах поражения при всех исследованных нозологических формах, что свидетельствует об антифунгальном эффекте умеренного характера, так как в большинстве случаев не удавалось добиться полной элиминации микроорганизма. При псориазе и себорейном дерматите уменьшение обсемененности можно связать с противовоспалительным действием препарата, однако в случае отрубевидного лишая такой механизм невозможен

по определению. Важным фактом, зарегистрированным в ходе исследования, следует считать обнаружение после проведенной лекарственной терапии в основном клетках *Malassezia spp.* с деструктивной клеточной стенкой, то есть неспособных к росту и размножению, а значит, поддержанию инфекционного процесса.

### Ограничения исследования

Выборка больных псориазом оказалась недостаточной по объему, в связи с чем не удалось получить статистически значимого снижения степени колонизации

кожи. Для получения окончательных выводов по данному вопросу следует провести дополнительное исследование с включением большего количества наблюдений.

### Заключение

Активированный цинк пиритион в форме крема и аэрозоля показал умеренную антифунгальную активность в отношении микромицетов рода *Malassezia*. Применение препарата подтвердило его высокую клиническую эффективность и безопасность при лечении псориаза и себорейного дерматита. ■

## Литература/References

1. Горбунцов В.В. Малассезиоз кожи. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2010;(1-2):125–153 [Gorbuncov VV. Malasseziosis of the skin. Dermatovenerologija. Kosmetologija. Seksopatologija. 2010;(1-2):125–153. (In Russ.)]
2. Pedrosa AF, Lisboa C, Gonçalves Rodrigues A. Malassezia infections: A medical conundrum. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):170–176. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.022
3. Gupta AK, Kohli Y. Prevalence of Malassezia species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. Med Mycol. 2004;42(1):35–42. doi: 10.1080/13693780310001610056
4. Jang SJ, Lim SH, Ko JH, Oh BH, Kim SM, Song YC, et al. The investigation on the distribution of Malassezia yeasts on the normal Korean skin by 26S rDNA PCR-RFLP. Ann Dermatol. 2009;21(1):18–26. doi: 10.5021/ad.2009.21.1.18
5. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos AA, Vera Casaño A, Crespo Erchiga A, Sánchez Fajardo F. Isolation and identification of Malassezia spp in pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and healthy skin. Rev Iberoam Micol. 1999;16(S):S16–21.
6. Sandström Falk MH, Tengvall Linder M, Johansson C, Bartosik J, Bäck O, Särnhult T, et al. The prevalence of Malassezia yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls. Acta Derm Venereol. 2005;85(1):17–23. doi: 10.1080/00015550410022276
7. Sugita T, Suzuki M, Goto S, Nishikawa A, Hiruma M, Yamazaki T, et al. Quantitative analysis of the cutaneous Malassezia microbiota in 770 healthy Japanese by age and gender using a real-time PCR assay. Med Mycol. 2010;48(2):229–233. doi: 10.1080/13693780902977976
8. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. Nature. 2013;498(7454):367–370. doi: 10.1038/nature12171
9. An Q, Sun M, Qi RQ, Zhang L, Zhai JL, Hong YX, et al. High Staphylococcus epidermidis Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis. Chin Med J (Engl). 2017;130(14):1662–1669. doi: 10.4103/0366-6999.209895
10. Imamoglu B, Hayta SB, Guner R, Akyol M, Ozelik S. Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2016;1(1):e158–e161. doi: 10.5114/amsad.2016.65075
11. Grice EA, Dawson TL. Host-microbe interactions: Malassezia and human skin. Curr Opin Microbiol. 2017;40:81–87. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.024
12. Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment. Med Mycol. 2018;56(suppl\_1):S10–S25. doi: 10.1093/mmy/myx134
13. Karakadze MA, Hirt PA, Wikramanayake TC. The genetic basis of seborrheic dermatitis: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(4):529–536. doi: 10.1111/jdv.14704
14. Vijaya-Chandra SH, Srinivas R, Dawson TJr, Common JE. Cutaneous Malassezia: Commensal, Pathogen, or Protector? Front Cell Infect Microbiol. 2021;10:614446. doi: 10.3389/fcimb.2020.614446
15. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, Jeanmougin M, Olah P, Skoog T, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. Nat Commun. 2019;10(1):4703. doi: 10.1038/s41467-019-12253-y
16. Hurabielle C, Link VM, Bouladoux N, Han SJ, Merrill ED, Lightfoot YL, et al. Immunity to commensal skin fungi promotes psoriasisiform skin inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(28):16465–16474. doi: 10.1073/pnas.2003022117
17. Aydogan K, Tore O, Akcaglar S, Oral B, Ener B, Tunalı S, et al. Effects of Malassezia yeasts on serum Th1 and Th2 cytokines in patients with guttate psoriasis. Int J Dermatol. 2013;52(1):46–52. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05280.x
18. Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga V, Martínez-Pilar L, Godoy Diaz D, Martínez-García S, Lova Navarro M, et al. Do Malassezia species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? J Mycol Med. 2014;24(2):87–92. doi: 10.1016/j.mycmed.2013.10.007
19. Honnavar P, Chakrabarti A, Dogra S, Handa S, Rudramurthy SM. Phenotypic and molecular characterization of Malassezia japonica isolated from psoriasis vulgaris patients. J Med Microbiol. 2015;64(Pt 3):232–236. doi: 10.1099/jmm.0.000011
20. Jagielski T, Rup E, Ziłkowska A, Roeske K, Macura AB, Bielecki J. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. BMC Dermatol. 2014;14:3. doi: 10.1186/1471-5945-14-3
21. Li B, Huang L, Lv P, Li X, Liu G, Chen Y, et al. The role of Th17 cells in psoriasis. Immunol Res. 2020;68(5):296–309. doi: 10.1007/s12026-020-09149-1
22. Valli JL, Williamson A, Sharif S, Rice J, Shewen PE. In vitro cytokine responses of peripheral blood mononuclear cells from healthy dogs to distemper virus, Malassezia and Toxocara. Vet Immunol Immunopathol. 2010;134(3-4):218–229. doi: 10.1016/j.vetimm.2009.09.023
23. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, Agozzino M, Tufano MA, Donnarumma G. Possible role of Malassezia furfur in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. J Cutan Pathol. 2004;31(1):35–42. doi: 10.1046/j.0303-6987.2004.0135.x
24. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. Arch Dermatol. 1982;118(6):370–361. doi: 10.1001/archderm.1982.01650180004002
25. Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. Lancet. 1985;2(8461):921–922. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90853-0

26. Armstrong AW, Bukhalo M, Blauvelt A. A Clinician's Guide to the Diagnosis and Treatment of Candidiasis in Patients with Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(4):329–336. doi: 10.1007/s40257-016-0206-4

27. Beck KM, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018;8(4):509–525. doi: 10.1007/s13555-018-0257-y

28. Borda LJ, Perper M, Keri JE. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(2):158–169. doi: 10.1080/09546634.2018.1473554

29. Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С., Фассахов Р.С., и др. Активированный пиритион цинка («СКИН КАП»). Механизмы действия. Клиническое применение. *Российский Аллергологический Журнал.* 2007;(3):70–75 [Skripkin JuK, Petrovskij FI, Fedenko ES, Pampura AN, Korostovcev DS, Fassahov RS, et al. Activated zinc pyrithione ("SKIN CAP"). Mechanisms of action. Clinical application. *Rossiiskij Allergologicheskij Zhurnal.* 2007;(3):70–75. (In Russ.)]

30. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(2):64–67 [Zhukov AS, Hajrutdinov VR, Samcov AV. Comparative study of the anti-inflammatory activity of zinc pyrithione on a laboratory model of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(2):64–67. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1119

31. Самсонов В.А., Димант А.Е., Иванова Н.К., Волнухин В.А., Царегородцева Е.Е., Куликов М.В. Скин-кап (активированный цинка пиритионат) в терапии больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2000;(5):37–39 [Samsonov VA, Dimant AE, Ivanova NK, Volnuhin VA, Caregorodceva EE, Kulikov MV. Skin-cup (activated zinc pyrithionate) in the treatment of psoriasis patients. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2000;(5):37–39. (In Russ.)]

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.В. Патрушев, Т.С. Богомолова, Т.В. Богданова; сбор и обработка материала — А.В. Патрушев, А.Ю. Алексеев, Т.В. Богданова; написание текста — А.В. Патрушев, К.О. Чепуштанова, Т.В. Богданова, А.Ю. Алексеев; редактирование — А.В. Самцов, Н.В. Васильева.

**Authors' participation:** all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Alexandr V. Patrushev, Tatiana S. Bogomolova, Tatiyana V. Bogdanova; collection and processing of material — Alexandr V. Patrushev, Andrey Y. Alekseev, Tatiyana V. Bogdanova; text writing — Alexandr V. Patrushev, Kseniya O. Chepushtanova, Tatiyana V. Bogdanova, Andrey Y. Alekseev; editing — Alexey V. Samtsov, Natalya V. Vasilyeva.

## Информация об авторах

\*Чепуштанова Ксения Олеговна — адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-0762>; eLibrary SPIN: 5037-7208; e-mail: [kseniya.chepushtanova@mail.ru](mailto:kseniya.chepushtanova@mail.ru)

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

Патрушев Александр Владимирович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: [alexpat2@yandex.ru](mailto:alexpat2@yandex.ru)

Богданова Татьяна Владимировна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2536-855X>; eLibrary SPIN: 6388-9770; e-mail: [bogdanova64@gmail.com](mailto:bogdanova64@gmail.com)

Алексеев Андрей Юрьевич — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1890-5329>; eLibrary SPIN: 8175-6531; e-mail: [andrei.alekseev@szgmu.ru](mailto:andrei.alekseev@szgmu.ru)

Богомолова Татьяна Сергеевна — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2450-687>; eLibrary SPIN: 4003-9040; e-mail: [bogomol52@list.ru](mailto:bogomol52@list.ru)

Васильева Наталья Всеволодовна — Заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.б.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3693-5468>; eLibrary SPIN: 3829-4370; e-mail: [Natalya.Vasileva@szgmu.ru](mailto:Natalya.Vasileva@szgmu.ru)

## Information about the authors

\*Kseniya O. Chepushtanova — MD; address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-0762>; eLibrary SPIN: 5037-7208; e-mail: [kseniya.chepushtanova@mail.ru](mailto:kseniya.chepushtanova@mail.ru)

Alexey V. Samtsov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

Alexander V. Patrushev — MD; Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: [alexpat2@yandex.ru](mailto:alexpat2@yandex.ru)

Tatiyana V. Bogdanova — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2536-855X>; eLibrary SPIN: 6388-9770; e-mail: [bogdanova64@gmail.com](mailto:bogdanova64@gmail.com)

Andrey Y. Alekseev — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1890-5329>; eLibrary SPIN: 8175-6531; e-mail: [andrei.alekseev@szgmu.ru](mailto:andrei.alekseev@szgmu.ru)

Tatiana S. Bogomolova — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2450-687>; eLibrary SPIN: 4003-9040; e-mail: [bogomol52@list.ru](mailto:bogomol52@list.ru)

Natalya V. Vasilyeva — Honored Scientist of Russia, Dr. Sci. (Biol.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3693-5468>; eLibrary SPIN: 3829-4370; e-mail: [Natalya.Vasileva@szgmu.ru](mailto:Natalya.Vasileva@szgmu.ru)

Статья поступила в редакцию: 21.10.2022

Принята к публикации: 21.02.2023

Дата публикации онлайн: 31.03.2023

Submitted: 21.10.2022

Accepted: 21.02.2023

Published online: 31.03.2023