

Е.В. Голышева¹, А.М. Глушакова², А.Н. Пампура¹, М.А. Мокроносова²¹ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий² ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

Антимикотическая активность активированного пиритиона цинка в отношении дрожжей рода *Malassezia* у больных атопическим дерматитом

Контактная информация:

Мокроносова Марина Адольфовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением клинической аллергологии ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Адрес: 103064, Москва, Малый Козенный переулок, д. 5А, тел.: (495) 917-08-91, e-mail: mmokronosova@mail.ru

Статья поступила: 16.06.2010 г., принята к печати: 08.11.2010 г.

В статье представлены результаты исследования, целью которого явилось определение антимикотического эффекта активированного пиритиона цинка (АПЦ) против рода *Malassezia* у больных атопическим дерматитом (АтД). Было обследовано 30 пациентов с диагнозом АтД в возрасте от 3 до 18 лет. Микологическое исследование с целью выделения и идентификации дрожжей рода *Malassezia* проводили методом соскоба и сбора с поверхности кожи на участке 1 см² на ватный тампон с последующим ведением культуры на селективной среде. Активированный пиритион цинка в форме крема наносили детям два раза в день на кожу в области левого плеча и предплечья. Кожу в области правого плеча и предплечья не обрабатывали ничем, кроме увлажняющего крема. Пробы на микобиоту брали с обеих сторон три раза: до лечения АПЦ, через 1 и 2 недели после лечения. В результате лечения уже через неделю наблюдалось снижение колонизации кожи дрожжами рода *Malassezia* в два раза (до 10²–10⁵ КОЕ/см²). Значительную динамику наблюдали по изменению видового разнообразия, которое стало значительно более скудным на участках кожи, обработанных кремом активированного пиритиона цинка. Результаты наблюдения подтверждают наличие у АПЦ умеренной антимикотической активности.

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение, активированный пиритион цинка, антимикотическое действие, дети.

Дрожжи рода *Malassezia* сочетают в себе свойства комменсала и патогена. Являясь постоянным представителем резидуальной микрофлоры человека, эти грибы осуществляют множество функций, поддержи-

вающих гомеостаз макроорганизма. Уникальные свойства липофильных грибов *Malassezia* позволяют им присутствовать на коже организма человека в течение всей жизни практически беспрепятственно. Их защит-

Е.V. Golysheva¹, A.M. Glushakova², A.N. Pampura¹, M.A. Mokronosova²¹ Moscow Research Institute for Pediatrics and Children's Surgery of Russian Agency of Medical Technologies, Moscow² I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of RAMS, Moscow

Antimycotic activity of activated zinc pyrithione in relation to *Malassezia* in patients with atopic dermatitis

The article illustrates the results of a study whose purpose was to determine the antimycotic action of activated zinc pyrithione (AZP) against *Malassezia* in patients with atopic dermatitis (AD). 30 patients diagnosed with AD and aged 3 to 18 years were studied. A mycological study that aimed to identify *Malassezia* was done by the scraping method and skin surface collection using a cotton ball on a 1 cm² area, with further yeast maintenance procedure in a selective environment. The activated zinc pyrithione in the form of cream was applied on children's skin of the left shoulder and forearm twice a day. Nothing but a moisturizing cream was applied to the skin on the right shoulder and forearm. The samples for mycobiota were taken on both sides three times: before AZP treatment, 1 and 2 weeks after treatment. As a result of treatment, a two-fold reduction in skin colonization with *Malassezia* just in a week's time (up to 10²–10⁵ КОЕ/см²). The significant dynamics was observed in the modification of species diversity which got more sparse in skin areas where activated zinc pyrithione cream was applied. The follow-up results confirm that AZP has a moderate antimycotic effect.

Key words: atopic dermatitis, treatment, activated zinc pyrithione, antimycotic action, children.

ную роль как антибактериального и фунгицидного агента, как ультрафиолетового фильтра и опухолевого депрессанта трудно переоценить. Двойное свойство супрессивного и стимулирующего эффекта продуцентов дрожжей на иммунную систему хозяина дает возможность переживать различные полиморфные неблагоприятные условия окружающей среды и состояния самого человека. Присутствие дрожжей *Malassezia* на коже обязательно, при их уничтожении место освободившейся «экологической ниши» может быть занято другими патогенными микроорганизмами [1].

За последнее десятилетие вышло значительное количество публикаций, посвященных изучению роли этих липофильных сапрофитов в иммунопатогенезе АтД. С помощью различных методов *in vivo* и *in vitro* было доказано свойство антигенов липофильных грибов вызывать сенсibilизацию у больных АтД, характеризующуюся как клеточным, так и IgE опосредованным иммунным ответом. Кроме того, идентичность антигенных структур *Malassezia saprophitica* и собственно клеток кожи хозяина лежит в основе формирования аутоиммунного ответа на протеины кожи у больных АтД. Выявленная способность грибов этого рода экспрессировать антигены, индуцирующие выработку IgE антител, объяснила многие неясные ранее этапы патогенетической цепи этой сложной патологии. Выяснено, что существует более 11 антигенов, вызывающих продукцию IgE антител [1].

Барьерная функция кожи при АтД страдает, что связано с нарушением выработки антимикробных пептидов, с мутацией гена белка филаггрина, оказывающего основное влияние на формирование ксероза кожи, с обитанием *Staphylococcus aureus*, продуцирующего суперантигены, которые вызывают поликлональную активацию недифференцированных Т лимфоцитов и т.д.

Для того, чтобы доказать значение липофильных дрожжей в иммунопатологической цепи при АтД, было проведено несколько открытых контролируемых исследований системных антимикотических препаратов у больных с выявленной сенсibilизацией к *Malassezia spp.* Было показано, что кетоконазол, принимаемый *per os*, имеет статистически более значимый терапевтический эффект, чем в группе плацебо [2, 3].

Известны свойства активированного пиритиона цинка как препарата с высокой терапевтической активностью при заболеваниях кожи, ассоциированных с активным ростом грибов рода *Malassezia*. Препараты линии *Скин-кап*, в состав которых входит данный компонент, хорошо известны как эффективные средства для лечения АтД [4].

В эксперименте *in vitro* было показано, что при введении в питательную среду активированного пиритиона цинка рост дрожжей *M. sympodialis*, выделенных с кожи пациентов с АтД, заметно снижается. При исследовании, проведенном у пациентов, сенсibilизированных к дрожжеподобным грибам, положительный эффект при применении препаратов АПЦ сопровождался значительным снижением или исчезновением зуда и нормализацией сна у 64% пациентов, значительным уменьшением площади и глубины поражения кожи — у 66%, появлением положительного ответа на антигистаминные препа-

раты — у 51% и отказом некоторых больных от наружных стероидных средств [5, 6].

Цель данного исследования: определить антимикотический эффект активированного пиритиона цинка в отношении дрожжей рода *Malassezia* при АтД у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 30 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет (17 мальчиков и 13 девочек) с поражением кожи головы, шеи и верхней части тела, с диагнозом «атопический дерматит», верифицированным на основании критериев Hannifin. Тяжесть течения АтД оценивали в соответствии с индексом SCORAD. На момент обследования значения SCORAD у всех пациентов соответствовали 43–76 (средний балл $56,8 \pm 7,3$), что соответствовало средне-тяжелому и тяжелому течению болезни. Для участия в исследовании родители всех пациентов подписывали информированное согласие.

Наличие IgE антител к *Malassezia spp.* в сыворотке крови исследуемых пациентов проводили иммунохемилюминесцентным методом на приборе ImmunoCAP 100 (Phadia, Швеция) с применением соответствующих реагентов.

Микологическое исследование с целью выделения и идентификации липофильных дрожжей рода *Malassezia* проводили методом соскоба и сбора с поверхности кожи на участке 1 см² на ватный тампон. Далее производили трехкратный пересев на селективной среде Notman-agar (LNA): (10,0 г полипептона, 5,0 г глюкозы, 0,1 г дрожжевого экстракта, 8,0 г бычьей желчи, 1,0 мг глицерола, 0,5 г глицеролстеарата, 0,5 мг Tween 60, 10 мл молока и 12,0 г агара на литр). Чашки с посевом инкубировали в термостате при температуре 32°C в течение двух недель. Видовую идентификацию представителей рода *Malassezia* проводили по морфологическим (морфология колоний, размер и форма клеток), физиологическим (рост при 37°C, 40°C) и хемотаксономическим (каталазная реакция, утилизация Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80) признакам. Подсчет средних значений КОЕ/см² проводили в соответствии с количеством колоний, выросших на плашке с пробой, взятой с участка кожи в 1 см² [5].

Никто из пациентов, принявших участие в наблюдении, ранее никогда не получал АПЦ. В течение месяца до включения в исследование не использовалось никаких топических глюкокортикостероидных или антимикотических препаратов. За две недели до начала и две недели во время исследования пациенты постоянно использовали увлажняющее средство ухода, которое наносилось на поверхность кожи всего тела.

Активированный пиритион цинка в форме крема детям по протоколу наблюдения применяли два раза в день на кожу левого плеча и предплечья. Поверхность правого плеча и предплечья обрабатывали только увлажняющим кремом. Пробы на микобиоту брали с обеих сторон три раза: до лечения АПЦ, через 1 и 2 недели после начала лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных пациентов были выделены с кожи липофильные грибы рода *Malassezia*. Численность дрож-

Рис. 1. Видовое разнообразие грибов рода *Malassezia* на коже больных atopическим дерматитом

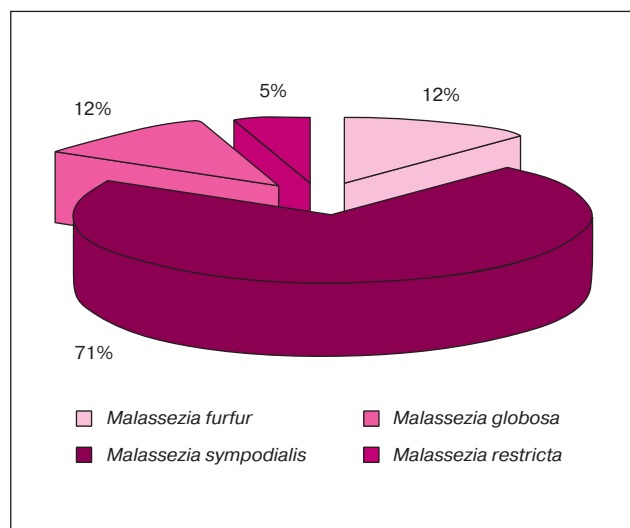
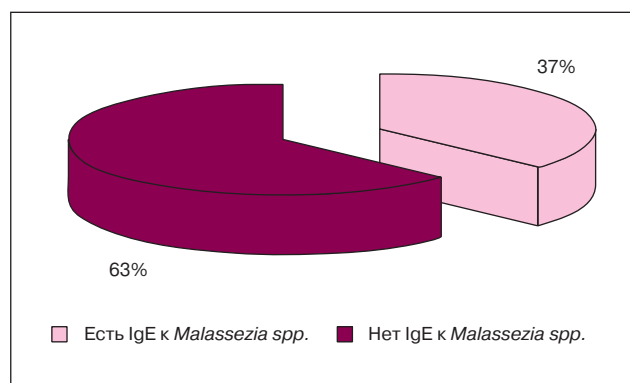


Рис. 2. IgE антитела в сыворотке крови к грибам рода *Malassezia* у больных atopическим дерматитом



жей рода *Malassezia* в пробах с кожи до лечения колебалась в пределах 10^5 – 10^8 КОЕ/см². Численность дрожжей, выделенных с пораженных участков кожи, была выше на один-три порядка по сравнению с результатами, полученными с непораженных участков кожи. В среднем, численность *Malassezia* составляла 10^5 – 10^6 КОЕ/см². Всего было выделено пять видов рода *Malassezia*: *Malassezia sympodialis*, *Malassezia globosa*, *Malassezia*

furfur, *Malassezia restricta*, *Malassezia obtusa* (рис. 1). Доминирующим во всех исследованных образцах был вид *M. sympodialis*. Этот вид регулярно выделяли как с кожи больных, так и здоровых детей. На втором месте по встречаемости с одинаковой частотой выделяли *M. globosa* и *M. furfur*. В двух случаях кожа больных была колонизирована *M. restricta* и только у одного пациента были идентифицированы колонии *M. obtusa*. Последние два вида выделяли на коже детей с тяжелым течением АД (SCORAD > 60 баллов). Только у 11 пациентов была выявлена монокультура грибов рода *Malassezia* spp. У 13 больных выделено два вида *Malassezia* spp., и у 6 детей — 3 вида дрожжей в пробе (см. рис. 1).

IgE антитела к *Malassezia* spp. определялись у 11 больных (36,6%). Средние значения концентрации IgE антител в сыворотке крови варьировали от 0,46 кУ/л (1 класс) до 54,8 кУ/л (5 класс). Наиболее часто специфические IgE выявлялись у пациентов старше 7 лет, однако у 3 больных в возрасте 5 лет они также присутствовали в значительной концентрации (более 0,46 кУ/л). По результатам наблюдения, у детей, сенсibilизированных к *Malassezia* spp., отмечалось более тяжелое течение АД, чем у пациентов с отсутствием IgE антител к *Malassezia* spp. (средний балл по SCORAD 61,3 и 52, соответственно), но без достоверного различия ($p > 0,05$) (рис. 2).

При применении активированного пиритиона цинка в форме крема, у детей не зарегистрировано побочных явлений за исключением легкого жжения и гиперемии кожи в первые полчаса после обработки. Эти ощущения быстро самостоятельно купировались. При применении АПЦ клинический эффект в виде снижения количества папулезных высыпаний, сглаживания трещин и лихенификаций значительно выше, чем на тех участках кожи, где наносилось только средство по уходу.

В результате лечения уже через неделю наблюдалось снижение колонизации кожи *Malassezia* spp. в 2 раза (до 10^2 – 10^5 КОЕ/см²), которое сохранялось и в последующую неделю. Однако ни у одного больного не было продемонстрировано полной элиминации дрожжей с кожи. Колонизация грибами участков кожных покровов, необработанных препаратом активированного пиритиона цинка, оставалась неизменной и соответствовала 10^4 – 10^8 КОЕ/см² (табл.).

Таблица. Видовое разнообразие и численность грибов рода *Malassezia* на коже пациентов с АД на фоне лечения АПЦ

Образцы	Видовое разнообразие <i>Malassezia</i> spp.		Численность <i>Malassezia</i> spp.	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Пробы с участков кожи, обработанной АПЦ	<i>M.s.</i> , <i>M.g.</i> , <i>M.f.</i> , <i>M.r.</i> , <i>M.o.</i>	<i>M.s.</i> , <i>M.g.</i> , <i>M.f.</i>	10^4 – 10^8 КОЕ/см ²	10^2 – 10^5 * КОЕ/см ²
Пробы с участков кожи, необработанной АПЦ	<i>M.s.</i> , <i>M.g.</i> , <i>M.f.</i> , <i>M.r.</i> , <i>M.o.</i>	<i>M.s.</i> , <i>M.g.</i> , <i>M.f.</i> , <i>M.r.</i> , <i>M.o.</i>	10^4 – 10^8 КОЕ/см ²	10^4 – 10^8 * КОЕ/см ²

Примечание. * — $p < 0,001$; АПЦ — активированный пиритион цинка; *M.s.* — *Malassezia sympodialis*; *M.g.* — *Malassezia globosa*; *M.f.* — *Malassezia furfur*; *M.r.* — *Malassezia restricta*; *M.o.* — *Malassezia obtusa*.

Скин-кап – инновация, проверенная временем!



Активное вещество - **цинк пиритион активированный**

"...активированный пиритион цинка, отличающийся от стандартного пиритиона цинка в 50 раз большей стабильностью в водных растворах, обладает существенно лучшей клинической эффективностью в сравнении с традиционно используемыми препаратами цинка".*

Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития зарегистрирована медицинская технология «Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов»** (ФСН№2009/414 от 28.12.2009 серия АА 0000103).

С полным текстом вышеуказанной новой медицинской технологии можно ознакомиться в журнале Российского общества дерматовенерологов «Вестник дерматологии и венерологии» № 1 за 2010 год

*Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С. и др. Активированный пиритион цинка («Скин-кап»). Механизмы действия. Клиническое применение // Росс. аллергол. ж. – 2007. – Т.3. – С. 70 – 75.

** Псориаз, атопический дерматит, себорейный дерматит

**отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА**

Произведено «Хеминова Интернасьональ, С.А.» Мадрид, Испания для ООО «Инвар®», Россия
тел./факс: (495) 962 1662, (812) 490 6656, (8452) 52 1352
www.skin-cap.ru, www.invar.ru

Реклама. Товар сертифицирован.

Регистрационное удостоверение №П N012231/02 от 07.07.2008.

При использовании АПЦ отмечалась значительная динамика видового разнообразия дрожжей. Так, после лечения с кожных покровов выделяли только 3 вида грибов, относящихся к роду *Malassezia spp.*: *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. furfur*. Дрожжей *M. restricta* и *M. obtusa* ни в одной пробе идентифицировано не было. После терапии АПЦ количество образцов с монокультурой дрожжей возросло до 19; у 11 пациентов выделялась симбиотическая культура, чаще *M. sympodialis* и *M. furfur* или *M. globosa* и *M. furfur*. Не получено ни одной пробы с ассоциацией *M. sympodialis* и *M. globosa*. В посевах с кожи, не обработанной активированным пиритионом цинка, ситуация по видовому разнообразию достоверно не изменилась, ассоциативный рост видов *Malassezia spp.* остался прежним (см. табл.).

В недавно опубликованном нормативном документе: «Медицинская технология. Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов» разработан алгоритм применения активированного пиритиона цинка при atopическом дерматите, псориазе и себорейном дерматите [6]. Применение нестероидного препарата в комплексной терапии оптимизирует лечение дерматозов, способствует снижению микробной и грибковой контаминации кожи. При тяжелом течении болезни сокращается необходимость использования других сильнодействующих лекарственных средств [7, 8].

Липофильные грибы *Malassezia spp.* вносят значительный вклад в защитную функцию кожи и поддержание гомеостаза макроорганизма. Использование системных и сильнодействующих местных антимикотических

препаратов может привести к резкому снижению численности грибов на коже, нарушению биоценоза, что чревато присоединением более агрессивной микотической и бактериальной флоры. Поэтому при хронических дерматозах с доказанным патогенетическим участием продуцентов *Malassezia spp.* препаратами предпочтительного выбора должны быть средства с мягкой антимикотической, антибактериальной активностью. Целью лечения является коррекция микропейзажа кожного покрова, с сопутствующим снижением количественно преобладающих штаммов грибов с патогенной активностью [7, 8].

Проведенное исследование подтвердило антимикотическую активность активированного пиритиона цинка в отношении *Malassezia spp.* [5]. Как было показано ранее, наиболее благоприятный вид грибов *M. sympodialis* после лечения стал доминирующим видом на участках кожи, обработанных препаратом АПЦ. Виды *M. restricta* и *M. obtusa*, ассоциирующиеся с более тяжелым течением хронических дерматозов, после применения активированного пиритиона цинка не выявлялись. Однако, на виды *M. globosa* и *M. furfur*, которые чаще связывают с хроническим течением себорейного и atopического дерматита, АПЦ влияния не оказывал. Как положительный эффект можно рассматривать тот факт, что после использования данного препарата с участков кожи, где до лечения обитали 2–3 вида дрожжей, идентифицировали только монокультуру грибов рода *Malassezia*.

Таким образом, препарат обладает умеренной антимикотической активностью, доказанной в исследовании у пациентов с АД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мокроносова М. А., Глушакова А. М., Смольникова Е. В., Чернов И. Ю. Гиперчувствительность к грибам рода *Malassezia* у больных atopическим дерматитом // Российский аллергологический журнал. — 2008; 2: 28–31.
2. Clemmensen O. J., Hjorth N. Treatment of atopical dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare* // Semin. Dermatol. — 1983; 2: 26–29.
3. Back O., Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopical dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2001; 15: 34–38.
4. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) — «Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра», 2005.
5. Мокроносова М. А., Глушакова А. М., Желтикова Т. М. и др. Действие кортикостероидов и антимикотика на рост грибов *in vitro*, выделяемых с кожи больных atopическим дерматитом // Российский аллергологический журнал. — 2008; 6: 56–61.
6. Медицинская технология «Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов». Утверждена Росздравнадзором 28.12.2009 г. Разрешение на применение новой медицинской технологии — серия АА 0000103, ФС № 2009/414. URL: www.roszdravnadzor.ru
7. Box J. A., Sangha D. S., Sanghvi N., Sugden J. K. An evaluation of the antipityrosporum properties of zinc pyrithione on hair and skin // Pharm. Acta Helv. — 1980; 55 (4): 120–124.
8. Broberg A., Faergemann J. Topical Antimycotic Treatment of Atopic Dermatitis in the Head Neck Area — A Double-Blind Randomised Study Source // Acta Derm. Venerol. — 1995; 75 (1): 46–49.