

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АКТИВИРОВАННОГО ЦИНКА ПИРИТИОНА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА/ЭКЗЕМЫ С СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ К ДРОЖЖЕПОДОБНЫМ ГРИБАМ

М.А. Мокроносова, В.В. Пыж, О.В. Кашаева, О.В. Резников

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Ключевые слова: атопический дерматит, активированный цинк пиритион, дрожжеподобные грибы, *Malassezia spp.*

Липофильные сапрофиты дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* вызывают сенсibilизацию у больных с синдромом атопического дерматита/экземы (САЭД). Снижение колонизации кожи этими микроорганизмами приводит к улучшению состояния кожи у больных с микогенной сенсibilизацией.

Цель исследования. Оценить терапевтический эффект активированного цинка пиритиона у больных с САЭД и сенсibilизацией к дрожжеподобным грибам.

Под наблюдением находилось 115 больных с САЭД и сенсibilизацией к дрожжеподобным грибам, подтвержденной положительной внутрикожной пробой реакцией с аллергеном из *Candida albicans*.

1-ю группу составили 83 больных, получавших активированный цинк пиритион (АЦП) (pyrithione zinc, скин-кап, Cheminova International S.Q., Испания). 2-я группа состояла из 32 больных с выявленной сенсibilизацией к дрожжеподобным грибам, не получавших никакого лечения.

Результаты. Снижение симптомов САЭД в группе больных, получавших лечение активированным цинком пиритионом, достоверно отличалось от группы пациентов без лечения. Индивидуальный терапевтический эффект был зарегистрирован как высокий у 16 больных (19%) и средний — у 49 пациентов (59%). Таким образом, снижение тяжести течения САЭД с переходом в более легкую степень зарегистрировано у 62 пациентов, что составило 74%.

Вывод. Продемонстрированный терапевтический эффект препаратов активированного цинка пиритиона, обладающих противогрибковым действием, косвенно свидетельствует о значении микогенной сенсibilизации, обусловленной дрожжеподобными грибами, в иммунопатогенезе САЭД.

Дрожжеподобные грибы *Malassezia spp.* являются типичным представителем нормальной микрофлоры человека [1,2]. В настоящее время род *Malassezia* включает десять видов. Девять из них выделены с кожи человека. Наиболее часто с кожного покрова верхней части тела человека выделяют *M. sympodialis* и *M. furfur*. *Malassezia spp.* могут присутствовать на коже как в мицелиальной, так и в дрожжевой фазе [2–4]. Для роста и развития этих липофильных грибов на коже необходим комплекс липидов, продуцируемых клетками кожи.

Биохимические свойства *Malassezia spp.* уникальны. Это практически единственный микроорганизм, требующий для своей жизнедеятельности

насыщенные жирные кислоты. Известно, что липазы этих грибов способны расщеплять триглицериды жирных кислот, содержащихся на коже человека [5]. Уникально также свойство *Malassezia spp.* продуцировать азелаиновую кислоту, ингибирующую синтез меланина в кератиноцитах и обладающую выраженным антибактериальным действием. Численность *Malassezia spp.* особенно высока на верхней части туловища, на участках кожи, богатых сальными железами с повышенной секрецией и соответствует 10^4 – 10^5 КОЕ/см² [6].

С представителями рода *Malassezia* связывают этиологию некоторых хронических кожных заболеваний, таких как перхоть, себорейный дерматит,

разноцветный лишай, псориаз и атопический дерматит [7–9]. За последние десятилетия появилось много работ, посвященных изучению роли этих липофильных сапрофитов в иммунопатогенезе синдрома атопического дерматита/экземы (САЭД) [10–12]. Из экстракта *Malassezia spp.* выделено несколько протеинов, способных связываться с IgE-антителами. Получено 11 рекомбинантных аллергенов из *M. furfur* и *M. sympodialis* [3,13,14].

Выявление в сыворотке крови IgE-антител к *Malassezia spp.*, также как и положительные результаты прик-тестов и аппликационных проб с аллергенным экстрактом, полученным из этих дрожжей, коррелируют с интенсивностью экзематозных поражений на верхней части туловища [13,15]. Были подтверждены данные о том, что у больных с САЭД и преимущественным поражением кожи головы, лица и шеи наиболее выражена сенсibilизация к антигенам грибов рода *Malassezia spp.* [10,16,17]. При изучении перекрестной реактивности между двумя основными представителями микобиоты человека *Malassezia spp.* и *Candida spp.* оказалось, что несмотря на наличие множества идентичных детерминант, *Malassezia spp.* имеет уникальные, только для них специфичные аллергены, индуцирующие IgE-ответ у пациентов с САЭД, но не у больных бронхиальной астмой [18–20].

Появление IgE-антител к *Malassezia spp.* в сыворотке крови наблюдают в возрасте после года, и содержание их имеет прямую зависимость от тяжести течения САЭД. Наличие IgE-антител к *Malassezia spp.* в раннем детском возрасте считают плохим прогностическим признаком [6,21]. Тяжелые обострения САЭД у носителей *C. albicans* в желудочно-кишечном тракте, страдающих САЭД, ассоциируются с синтезом IgE-антител к *Malassezia spp.* Эти данные указывают на сенсibilизирующую роль и очевидную перекрестную реактивность *Malassezia spp.* и других дрожжей [22].

Проведенные контролируемые исследования с системными противогрибковыми препаратами у больных с тяжелым течением САЭД, свидетельствующие о положительном терапевтическом эффекте, подтверждают несомненную роль дрожжеподобных грибов в иммунопатогенезе этой патологии [23–25].

Как известно, основными топическими препаратами при лечении САЭД являются глюкокортикостероиды (ГКС), которые при длительном использовании способствуют росту дрожжеподобной флоры. Таким образом, при регулярном применении ГКС возникает опасность усиления колонизации кожи липофильными грибами, что в свою очередь влечет к нарастанию уровня антигрибковых антител. В этой связи поиск препаратов, обладающих как противовоспалительной, так и противогрибковой активностью является актуальной проблемой.

В исследованиях *in vitro* показано, что цинк пиритион [1-окси-2(1H)-пиридинтион цинк], обладает высокой противогрибковой активностью в отношении *Malassezia spp.* Показана также высокая терапевтическая активность препарата при лечении себорейного дерматита, перхоти, в патогенезе которых дрожжеподобные грибы рода *Malassezia spp.* играют важную роль [26,27]. Среди нестероидных препаратов на основе цинка пиритиона особый интерес представляет препарат скин-кап. Так, в ряде работ отмечена лечебная эффективность препарата скин-кап при хронических дерматозах, сравнимая с таковой при использовании местных ГКС [28].

Особенность препарата скин-кап, основным действующим веществом которого является активированный цинк пиритион, состоит в сочетании выраженного антипролиферативного действия (за счет подавления патологического роста клеток поверхностных слоев кожи) с антифунгальной и антибактериальной активностью.

Известно, что в клеточном цитозоле цинк пиритион ингибирует внутриклеточный уровень АТФ, способствует деполяризации мембран, вызывая гибель грибов и бактерий [29,30]. Механизм действия обусловлен также способностью цинка пиритиона активировать фагоцитарную способность кератиноцитов, токсическом действии ионов Zn^{+2} на микроорганизмы, способностью защищать ионы Ca^{+2} , связывающие *Staphylococcus aureus* с белками кожи. В клиническом аспекте очень важной является способность цинка ингибировать выход гистамина из тучных клеток дермы, что снижает зуд кожи — основной клинический симптом САЭД [31].

Целью настоящего исследования была оценка терапевтического эффекта активированного цинка пиритиона у больных САЭД с сенсibilизацией к дрожжеподобным грибам.

Материалы и методы. Пациенты. Под наблюдением находилось 115 больных с САЭД в возрасте от 6 до 35 лет. Диагностику САЭД проводили в соответствии с критериями Hanifin, Rajka (1980) [32]. Тяжесть течения оценивали в баллах с определением индекса SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis) [25] до лечения и по окончании курса терапии. При величине индекса SCORAD от 0 до 20 баллов течение САЭД расценивали как легкое, 20–40 баллов — как среднетяжелое, более 40 баллов — как тяжелое. Критерием включения больных в исследование являлось наличие симптомов микогенной сенсibilизации, преимущественное поражение кожи лица, шеи, волосистой части головы, положительный внутрикожный тест с аллергеном *C. albicans*.

Больные были разделены на 2 группы. Распределение больных в группах по тяжести течения заболевания, полу, возрасту соответствовало условиям репрезентативности, что впоследствии позволило сравнивать эти группы. Никаких антигиста-

минных и кортикостероидных препаратов больные не получали.

Первую группу составили 83 больных, получивших активированный цинк пиритион (АЦП) 2 раза в день [пиритион цинк (скин-кап), Cheminova International S.Q., Испания]. Больные использовали препарат в форме шампуня с содержанием 1% активированного цинк пиритиона и аэрозоля 0,2%, который наносили после ванны на кожу верхней части тела в течение 4 нед.

Вторую группу составили 32 больных с выявленной сенсibilизацией к дрожжеподобным грибам, не получавших никакого лечения.

Внутрикожные пробы. Внутрикожные пробы проводили с набором аллергенов производства International Center of Infections and Parasitogenic Diseases, Болгария. Результаты оценивали через 20 мин (немедленный тип) и спустя 72 ч (замедленный тип) в соответствии с инструкцией. Кожные пробы принимали за положительные при размере волдыря не менее 5 мм и оценивали по размерам папулы и гиперемии.

Оценка терапевтического эффекта топических препаратов. Оценку индивидуального терапевтического эффекта через 1, 2 и 4 нед проводили по проценту снижения тяжести САЭД, выраженной в баллах, после проведенной терапии по формуле: ИТЭ = $[A_2/A_1] \times 100\%$, где ИТЭ – индивидуальный терапевтический эффект; A_1 – исходная степень тяжести САЭД; A_2 – степень тяжести САЭД после лечения.

Снижение тяжести САЭД на 40% и более от исходной расценивали как высокий ИТЭ; на 30–20% – как средний ИТЭ; на 20–10% – как низкий; ниже 10% – отсутствие ИТЭ.

Общий терапевтический эффект (ОТЭ) препаратов оценивали по проценту больных, продемонстрировавших положительный ИТЭ лечения.

Результаты и обсуждение. Характеристика наблюдаемых пациентов представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, в исследовании принимали участие преимущественно взрослые больные. У пациентов обеих групп наблюдали выраженные воспалительные изменения кожи лица, шеи, волосистой части головы. Объективно это выражалось в сухости

кожи, инфильтративных пятнисто-папулезных высыпаниях, расчесах, лихенификациях. Больные жаловались на мучительный зуд, бессонницу, чувство подавленности из-за серьезных косметических дефектов. Тяжесть течения заболевания была легкой только у трех пациентов 1-й группы и двух – 2-й. У всех остальных больных обеих групп тяжесть течения дерматита оценивали как среднетяжелую или тяжелую. При этом средние значения баллов по SCORAD в обеих группах были сопоставимы (53 и 43 балла) и соответствовали тяжелой степени тяжести.

Препараты активированного цинка пиритиона (шампунь и аэрозоль для наружного применения) использовали только больные 1-й группы. Всем наблюдаемым пациентам в обеих группах было предложено соблюдение диеты с элиминацией пищи, содержащей большое количество углеводов, пищевые дрожжи или продукты грибкового брожения. Побочных эффектов от использования препаратов активированного цинка пиритиона больные не испытывали. Единственной жалобой у некоторых больных являлось чувство болезненного жжения, которое они испытывали сразу же после нанесения препарата на кожу. Однако эти ощущения проходили в течение 10–15 мин и в последующем не беспокоили. Поэтому ни один пациент не прекратил использование препаратов в течение четырехнедельного срока. Ухудшения состояния кожи не зарегистрировано ни у одного больного 1-й группы. Во 2-й группе усугубление дерматита наблюдали у четырех больных.

Результаты терапевтического эффекта оценивали спустя 1, 2 и 4 нед на основании колебаний шкалы симптомов SCORAD (табл. 2). Как видно из представленных данных, уже через неделю после начала терапии препаратом скин-кап у больных 1-й группы отмечается выраженное достоверное снижение индекса SCORAD в 1,5 раза ($p < 0,01$). В 2-й группе больных, не получавших терапию АЦП, различия не были достоверными.

ИТЭ в 1-й группе больных зарегистрирован как высокий у 16 пациентов (19%), как средний у 49 (59%). У остальных больных этой группы терапевтический эффект был либо незначительным, либо вообще отсутствовал.

Таблица 1. Характеристика больных САЭД

Группа больных	Дети (от 6 до 14 лет) (n/%)	Взрослые (от 15 до 53 лет) (n/%)	Поражение кожи верхней части тела (n/%)	Положительная реакция на аллерген <i>C. albicans</i> * (n/%)	Симптомы САЭД – Me (баллы)
1-я группа (n=83)	19 / 23	64 / 77	83 / 100	74 / 89	18–69 Me – 53
2-я группа (n=32)	10 / 31	22 / 69	32 / 100	29 / 90	15–56 Me – 43

Примечание: * – внутрикожные пробы.

Таблица 2. Тяжесть течения САЭД до и после лечения препаратами активированного цинка пиритиона

Группа больных	SCORAD (до лечения) 1	SCORAD (через 1 нед) 2	SCORAD (через 2 нед) 3	SCORAD (после лечения) 4	Показатель различий (P)
1-я группа (n=83)	18–69 Me – 53	13–53 Me – 35	12–47 Me – 34	15–41 Me – 32	P _{1,2} <0,01 P _{1,3} <0,01 P _{1,4} <0,01
2-я группа (n=32)	15–56 Me – 43	19–62 Me – 49	16–60 Me – 45	15–67 Me – 39	НД НД НД

Примечание: НД – недостоверные различия.

Положительный эффект от применения препаратов АЦП сопровождался также значительным снижением или исчезновением зуда, нормализацией сна у 53 человек (64%), значительным уменьшением площади и глубины поражения кожи у 55 больных (66%), появлением положительного ответа на антигистаминные препараты у 42 больных (51%), отказом от гормональных препаратов у 14 и от антигистаминных – у 6 человек.

Продемонстрированный терапевтический эффект препаратов АЦП подтверждает роль микогенной сенсibilизации, обусловленной дрожжеподобными грибами в иммунопатогенезе САЭД. Исследования *in vitro* показали высокую противогрибковую активность препаратов АЦП [26,30,33]. Эффективность препарата скин-кап связана не только с антимикотическим действием, но и с антибактериальным действием АЦП. Результаты проведенного нами ранее исследования действия препарата скин-кап показали его способность угнетать колонизацию кожи больных атопическим дерматитом золотистым стафилококком и обеспечивать продолжительную ремиссию (до 8 мес).

Представленные нами данные согласуются с результатами других исследований, показавших снижение степени тяжести САЭД при включении в терапию средств, действие которых направлено на уменьшение грибковой и бактериальной контаминации кожи [26,34].

ЛИТЕРАТУРА

1. Елинов Н.П. Патогенные дрожжеподобные организмы. М., «Медицина», 1964, с. 383.
2. Schmidt A. Malassezia furfur: a fungus belonging to the physiological skin flora and its relevance in skin disorders. *Cutis*, 1997, v. 59 (1), p. 21-24.
3. Zargari A., Harfast B., Johansson S. et al. Identification of Allergen Components of the Opportunistic Yeast *Pityrosporum Orbiculare* by Monoclonal Antibodies. *Allergy*, 1994, v. 49, p. 50-56.
4. 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, v. 55 (4), p. 120-124.

5. Shifrine M., Marr A.G. The requirement of fatty acids by *Pityrosporum ovale*. *J. General Microb.*, 1963, v. 32, p. 263-270.
6. Ahtonen P., Lehtonen O.P., Kero P. et al. Malassezia Furfur Colonization of Neonates in an Intensive Care Unit. *Mycoses*, 1990, v. 33, p. 543-547.
7. Broberg A. Pityrosporum Ovale in Healthy Children, Infantile Seborrheic Dermatitis and Atopic Dermatitis. *Acta Dermat. Venerol.*, 1994, p. 2-47.
8. Faergemann J. Pityrosporum Infections. *J. American Acad. Derm.*, 1994, v. 31, p. S18-S20.
9. Kieffer M., Bergbrant I.M., Feargmann J. et al. Immune reactions to Malassezia spp. ovale in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1990, v. 22, p. 7339-7342.
10. Duff A.L., Wilson B.B., Nolte H.K. et al. Hypersensitivity to *Pityrosporum orbiculare* in Atopic Dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, v. 91, p. 245-245.
11. Gruseck E., Neuber K., Kroger S., Abeck D. et al. Lymphocyte Proliferation, IgE-Synthesis and Cytokine Secretion (IL-2, IL-2R, IL-10) Induced by *Pityrosporum Ovale* in Patients with Atopic Eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, v. 93, p. 221.
12. Scheynius A., Johansson C., Buentke E. et al. Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome and Malassezia. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002, v. 127, p. 161-169.
13. Nordvall S.L., Johansson S. IgE antibodies to Malassezia spp. in children with atopic diseases. *Acta Paediatr. Scan.*, 1990, v. 79, p. 343-348.
14. Zargari A., Midgley G., Back O., Johansson S.G., Scheynius A. IgE-reactivity to seven Malassezia species. *Allergy*, 2003, v. 58, p. 306-311.
15. Wessels M.W., Doekes G., Van Ieperen. et al. IgE Antibodies to *Pityrosporum Ovale* in Atopic Dermatitis. *Brit. J. Dermatol.*, 1991, v. 125, p. 227-232.
16. Broberg A., Faergemann J. Topical Antimycotic Treatment of Atopic Dermatitis in the Head Neck Area-A Double-Blind Randomised Study Source. *Acta Der. Venerol.*, 1995, v. 75, p. 46-49.
17. Lindgren L., Wahlgren C.F., Johansson S.G.O. et al. Occurrence and Clinical Features of Sensitization to *Pityrosporum Orbiculare* and Other Allergens in Children with Atopic Dermatitis. *Acta Derm. Venereol.*, 1995, v. 75, p. 300-304.
18. Doekes G., Vanleperenvandijk A.G. Allergens of *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans*. Cross reactivity of IgE-binding components. *Allergy*, 1993, v. 48 (6), p. 394-400.
19. Huang X., Johansson S.G.O., Zargani A., Nordvall S.L. Allergen cross-reactivity between *Pityrosporum orbiculare* and *Candida albicans*. *Allergy*, 1995, v. 50, p. 648-656.
20. Johansson S.O., Hourihain J.B., Bousquet J. et al. Revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from

- the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001, v. 56, p. 813-824.
21. Faeremann J., Fredriksson T. Age incidence of *Malassezia* spp. orbicularis in human skin. *Acta Derm. Venereol.*, 1980, v. 60, p. 531-533.
 22. Мокроносова М.А. Влияние *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобных грибов на течение atopического дерматита. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1999, 33 с.
 23. Мокроносова М.А., Самуйлова Т.Л., Арзумян В.Г. и др. Клинико-иммунологическая оценка терапевтической эффективности фунгицидных препаратов у больных atopическим дерматитом. *Тер. архив*, 1999, № 11, с. 37-41.
 24. Back O., Scheynius A., Johansson S.G.O. Ketoconazole in Atopic Dermatitis – Therapeutic Response Is Correlated with Decrease in Serum IgE. *Arch. Dermat. Research.*, 1995, v. 287, p. 448-451.
 25. Faergemann J. Current treatment of cutaneous *Pityrosporum* and *Candida*-infections. *Acta. Derm. Venereol. Suppl.* (Stockh), 1986, v. 121, p. 109-116.
 26. Nenoff P., Hausteil U.F. Effect of anti-seborrhea substances against *Pityrosporum ovale* in vitro. *Hautarzt*, 1994, v. 45 (7), p. 464-467.
 27. Rogers J.S., Moore A.E., Meldrum H., Harding C.R. Increased scalp skin lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione. *Arch. Dermat. Res.*, 2003, v. 295, p. 127-129.
 28. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кенинсфест Ю.В. и соавт. Об оптимизации терапии больных atopическим дерматитом детей и взрослых. *Вестн. дерматол. и венерол.*, 2004, № 3, с. 24-29.
 29. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П., Кашаева О.В. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *St. aureus* и течение АД. *Рос. Аллергол. Журн.*, 2004, № 1, с. 58-61.
 30. Самсонов В.А., Димант Л.Е. и соавт. Скин-кап (активированный цинка пиритионат) в терапии больных псориазом. *Вестн. дерматол. и венерол.*, 2000, № 5, с. 37-39.
 31. Dinning A.J., Al-Adham I.S., Eastwood I.M. et al. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis. *J. Appl. Microbiol.*, 1998, v. 85 (1), p. 141-146.
 32. Ermolaeva E., Sanders D. Mechanism of pyrithione-induced membrane depolarization in *Neuspora crassa*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1995, 61: 9: 3385-3390.
 33. Hanifin J., Rajka G. Diagnostic features of atopical dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* (Stockh), 1980, v. 114 (Suppl), p. 44-47.
 34. Schmidt A., Ruhl-Horster B. In vitro susceptibility of *Malassezia furfur*. *Arzneimittelforschung*, 1996, v. 46 (4), p. 442-444.
- Статья поступила: 23.09.2004 г, принята к печати 27.09.2004 г.

Ad memorandum:

**активированный цинк пиритион — скин-кап
(CHEMINOVA INTERNATIONAL)**

THERAPEUTIC EFFECT OF ACTIVATED ZINC PYRITHIONE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS/ECZEMA SENSITIZED TO YEAST-LIKE FUNGI

Mokronosova M.A., Pyzh V.V., Kashaeva O.V., Reznikov O.V.

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow

Keywords: atopical dermatitis, activated zinc pyrithione, yeast-like fungi, *Malassezia* spp.

Lipophilic saprophytes yeast-like fungi of *Malassezia* spp. sensitize patients with atopical dermatitis/eczema syndrome (ADES). Diminished skin colonization with those microorganisms improves skin condition in patients with mycogenic sensitization.

Background. Aim of our study was to evaluate the therapeutic effect of activated zinc pyrithione in patients with ADES that are sensitized to the yeast-like fungi.

Methods. 115 patients with ADES sensitized to yeast-like fungi were studied. Sensitization was proved by positive intradermal reaction to *C. albicans* allergen.

The first group consisted of 83 patients treated with activated zinc pyrithione (AZP) once daily (Pyrithione Zinc, Skin-cap (aerosol), Cheminova International S.Q., Spain). The second group contained 32 patients with proven sensitization to yeast-like fungi that obtained no treatment.

Results. Decrease of ADES signs and symptoms in AZP treatment group was significantly different from untreated group. Individual therapeutic effect was appreciated as high in 16 patients (19%), as intermediate in 49 patients (59%). Therefore, ADES improvement to more moderate degree of activity was found in 62 patients (74%).

Conclusion. Demonstrated therapeutic effect of activated zinc pyrithione preparations confirms the role of mycogenic sensitization, caused by yeast-like fungi, in the immune pathogenesis of ADES.