

## Двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование 2% наружных лекарственных форм кетоконазола и сертаконазола в лечении себорейного дерматита волосистой части головы

Ю.С. Ковалёва<sup>1</sup>, О.А. Кокина<sup>1</sup>, А.А. Ведлер<sup>1</sup>, В.В. Кархова<sup>2</sup>, Е.С. Макаренко<sup>3</sup>, В.В. Писарев<sup>4</sup>, М.Е. Меркулов<sup>4</sup>, А.Ю. Сергеев<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Институт общественного здоровья и профилактической медицины, Барнаул, Россия

<sup>2</sup> Псориаз Центр Барнаул, Барнаул, Россия

<sup>3</sup> Краевой кожно-венерологический диспансер, Барнаул, Россия

<sup>4</sup> Медицинский центр Пробиотек, Москва, Россия

<sup>5</sup> Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск, Россия

## Double-blind, randomized comparative study of 2% topical formulations of ketoconazole and sertaconazole in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp

J.S. Kovalyova<sup>1</sup>, O.A. Kokina<sup>1</sup>, A.A. Vedler<sup>1</sup>, V.V. Karhova<sup>2</sup>, E.S. Makarenko<sup>3</sup>, V.V. Pisarev<sup>4</sup>, M.E. Merkulov<sup>4</sup>, A.Y. Sergeev<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Altai State Medical University, Institute of Public Health and Preventive Medicine, Barnaul, Russia

<sup>2</sup> Psoriasis Center Barnaul, Barnaul, Russia

<sup>3</sup> Regional Skin and Venereological Dispensary, Barnaul, Russia

<sup>4</sup> Medical center Probiotech LLC, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

### Аннотация

Себорейный дерматит – распространённое хроническое воспалительное заболевание кожи, в лечении которого наиболее широко используются противогрибковые препараты. **Цель исследования:** Изучение эффективности и оценка безопасности оригинального лекарственного препарата «Сертаверин» (сертаконазол) шампунь лекарственный 2 % (производимый АО «Вертекс») в качестве средства для наружной терапии себорейного дерматита волосистой части головы в сравнении с терапией препаратом «Низорал» (кетоконазол) шампунь лекарственный 2 % (поставляемый ООО «Джонсон и Джонсон»).

**Пациенты и методы:** В рандомизированном двойном слепом исследовании с активным контролем приняли участие 188 взрослых пациентов обоего пола с себорейным дерматитом волосистой части головы, сопровождающимся эритемой, зудом и шелушением. Лечение в основной группе пациентов: «Сертаверин» шампунь лекарственный

### Summary

Seborrheic dermatitis is a common chronic inflammatory skin condition. Antifungal medications remain as a mainstay of both topical and systemic therapy of the seborrheic dermatitis. **Study purpose:** To assess efficacy and safety of the new Russian-made formulation of 2 % sertaconazole medicinal shampoo (Sertaverine by Vertex JSC, Russia) in topical treatment of seborrheic dermatitis of the scalp compared with 2 % ketoconazole medicinal shampoo (Nizoral by Johnson & Johnson LLC).

**Patients and methods:** A randomized double-blind study with active control involved 188 adult patients of both sexes with seborrheic dermatitis of the scalp, accompanied by erythema, itching and desquamation. Patients were randomized in two comparable groups to receive either 2 % sertaconazole shampoo or 2 % ketoconazole shampoo, each medication being administered twice a week for 4 weeks. The efficacy of the therapy was evaluated at 4-weeks endpoint by changes in

2 % два раза в неделю в течение 4 недель. Сопоставимая по количеству и существенным характеристикам группа пациентов применяла «Низорал» шампунь лекарственный 2 % в аналогичном режиме. Эффективность терапии сравнивали по динамике интенсивности шкалы симптомов себорейного дерматита, а также оценке лечения со стороны врача-исследователя и пациента.

**Результаты** данного исследования демонстрируют, что исследуемый препарат «Сертаверин» не уступает по параметрам эффективности зарегистрированному препарату «Низорал» (в форме шампунь лекарственный 2 %) в наружной терапии себорейного дерматита волосистой части головы при высокой безопасности лечения.

### **Ключевые слова**

Себорейный дерматит, сертаконазол, кетоконазол, наружная терапия, противогрибковые средства, антимикотики, шампунь лекарственный, сравнительные исследования.

### **Введение**

Себорейный дерматит (СД) – часто встречающееся хроническое воспалительное заболевание кожи. Для него характерно появление эритематозно-сквамозных очагов сыпи в так называемых «себорейных» зонах: волосистая часть головы, спина, грудь. Выделяют младенческий и взрослый варианты себорейного дерматита [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Наиболее распространённая (до 50 % взрослого населения во всём мире) форма себорейного дерматита, называемая «перхотью», является невоспалительным и наиболее умеренным проявлением заболевания, ограниченным волосистой частью головы. Общая распространённость более тяжёлых форм себорейного дерматита может достигать 5 % и 10-15 %, наиболее высока она в зрелом возрасте, достигая пика после 40 лет и оказываясь выше у мужчин [7, 8, 9, 10]. При этом в подгруппе ВИЧ-инфицированных на начальных стадиях распространённость себорейного дерматита может составлять около 35 %, а при развитии СПИД она достигает 85 % [11].

Себорейный дерматит является мультифакториальным заболеванием, но отдельные факторы его патогенеза признаются ведущими [5]. К общим фактам риска относят возраст, мужской пол, повышенную активность сальных желёз, иммунодефицитное состояние, а также ряд неврологических и психиатрических синдромов и приём некоторых лекарств [12, 13].

В качестве факторов, значимых для патогенеза себорейного дерматита, приводят: дисфункцию микробиома кожи, нарушенную иммунологическую реактивность в отношении *Malassezia spp.*,

the disease severity score, global investigator's and patient assessments and occurrence of adverse events were also tracked.

*The results* of this study demonstrate that the new 2 % sertaconazole medicinal shampoo produced in Russia by Vertex JSC, is not inferior in terms of effectiveness to the commonly used 2 % ketoconazole shampoo as the topical treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. The primary and secondary endpoints of the study were reached with no statistically and clinically significant differences in safety and tolerability of medications between comparison groups.

### **Keywords**

Seborrheic dermatitis, sertaconazole, ketoconazole, antifungals, topical treatment, medicinal shampoo, comparative study, non-inferiority study.

повышенное содержание ненасыщенных жирных кислот на коже, нарушение образования кожных нейротрансмиттеров, нарушенную кератинизацию (слущивание кератиноцитов), а также врождённые нарушения кожного барьера [14, 15, 16]. Гистопатологические изменения, наблюдаемые при себорейном дерматите, считаются неспецифическими, но включают акантоз, фокальный спонгиоз и паракератоз, особенно накопление чешуек и корок, пробок в устьях сально-волосных фолликулов, а в дерме – периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов. В роговом слое отмечается преобладание грибов *Malassezia*. Хроническое течение себорейного дерматита приводит к переходу от спонгиоза к псориазiformной гиперплазии и развитию лихеноидной лимфоцитарной инфильтрации, а для тяжёлых форм характерны некроз кератиноцитов, нарушение клеточной композиции эпидермиса и лейкоцитоклазия [17]. Это позволяет оценивать патофизиологию себорейного дерматита как реактивное воспаление кожи, возможно – на изменение состава её микробиома и его собственной активности.

Развитие очагов в зонах кожи с наибольшей плотностью сальных желёз указывает на возможную роль изменений количества или состава кожного сала, а также жизнедеятельности липофильной микробиоты, однако исключительность каждого из этих факторов, выраженная в интенсивности салообразования или плотности обсеменения кожи отдельными микробами, в настоящее время оспаривается [18].

Систематический обзор исследований микробиома кожи при себорейном дерматите за послед-

ние 20 лет показал, что на коже больных себорейным дерматитом преобладают липофильные грибы рода *Malassezia*, со сдвигом их видового соотношения в пользу *Malassezia restricta*. В частности, ряд исследований 2018-2019 гг. показал либо повышение обсеменённости *M. restricta*, особенно в очагах поражения, либо повышение колонизации *M. restricta* при снижении плотности *M. globosa* у больных себорейным дерматитом по сравнению с контрольными группами. В бактериальном микробиоме отмечается снижение соотношения *Cutibacterium/Staphylococcus* [19, 20]. Сложные изменения микробного пейзажа могут быть связаны с нарушениями ряда метаболических путей на поверхности кожи, что коррелирует с тяжестью заболевания, интенсивностью зуда и трансэпидермальной потерей воды [21]. Продукты метаболизма *Malassezia*, в частности – ненасыщенные жирные кислоты запускают реакции воспаления, разрушают кожный барьер и запускают цикл пролиферации кератиноцитов [22, 23]. На сегодня известны особые пути индукции воспаления лигандами *Malassezia*, изучены патоген-ассоциированные паттерны, аллергены и иммунодоминантные молекулы, связанные с воспалением при себорейном и атопическом дерматите [24].

### Диагностика и лечение себорейного дерматита

Диагноз себорейного дерматита устанавливается только на основании его клинических проявлений, какие-либо лабораторные тесты с той целью не назначаются [25]. В задачи лечения себорейного дерматита входят подавление избыточной колонизации кожи *Malassezia* и контроль воспаления [5, 26]. При умеренной и средней тяжести себорейного дерматита ограничиваются топической терапией [27, 28]. Как правило, при этом назначаются наружные формы противогрибковых препаратов, реже антисептиков, а для контроля воспаления могут быть назначены топические кортикостероидные гормоны или ингибиторы кальциневрина [25, 29]. При тяжёлых и устойчивых к терапии формах заболевания могут быть назначены системные антимикотики [25].

Местные противогрибковые препараты являются эффективным средством лечения и снижение колонизации кожи видами *Malassezia* коррелирует с клиническим улучшением [4, 5, 25, 29].

Антимикотики азольного ряда считаются эффективной и наиболее широко используемой группой антимикотиков для лечения микозов кожи, ногтей и слизистых оболочек [30, 31].

Поиск, разработка и внедрение новых противогрибковых препаратов является одной из ведущих задач в совершенствовании лечебных и профилактических мероприятий микологической службы [28, 30]. В этой связи представляется особенно интересным новый оригинальный препарат отечественной разработки «Сертаверин», основным действующим веществом которого является сертаконазол. Он оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие в отношении важнейших возбудителей микозов, включая *Candida* spp. (в т. ч. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), *Malassezia* spp.), дерматофитов (*Trichophyton* и *Microsporum*), грамположительных бактерий включая *Staphylococcus* spp.). [32] По сравнению с бифоназолом, клотримазолом и миконазолом, у сертаконазола *in vitro* выявлено меньше устойчивых видов *Candida*, в том числе устойчивых к флуконазолу *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*) и *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*) [33]. Формирования резистентности к СК штаммов *Candida* spp не наблюдалось даже при длительном культивировании [34].

Широкий спектр действия и практически отсутствие резистентности делают сертаконазол наиболее перспективным из азольных препаратов, поскольку устойчивость микотической инфекции к лекарственным средствам является одной из причин низкой эффективности терапии [35].

### Цель и задачи исследования

Целью данного исследования было изучение эффективности и оценка безопасности нового оригинального препарата «Сертаверин» (сертаконазола шампунь лекарственный 2 % производства АО «Вертекс», Россия) в качестве средства для наружной терапии себорейного дерматита волосистой части головы в сравнении с терапией препаратом «Низорал» (кетоконазола шампунь лекарственный 2 %, поставляемый из-за рубежа ООО «Джонсон & Джонсон», Россия). В задачи исследования входили сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения изучаемыми препаратами, а также изучение динамики клинических проявлений себорейного дерматита в изучаемой группе, оценка препаратов сравнения российскими врачами и пациентами.

### Материалы и методы

Исследование было проведено в 2 клинических центрах в Российской Федерации в соответствии с требованиями действующего законодательства РФ и ЕАЭС и общепринятыми международными этическими принципами GCP.

**Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с себорейным дерматитом волосистой части головы, сопровождающимся эритемой, зудом и шелушением с оценкой по шкале оценки симптомов себорейного дерматита (Symptom Scale of Seborrhoeic Dermatitis' (SSSD))  $\geq 6$  баллов [33].

**Критерии исключения:** беременные или кормящие грудью женщины, пациенты с известной гиперчувствительностью к любому компоненту исследуемых препаратов, а также перенёвшие тяжёлые аллергические реакции; пациенты с псориазом, атопическим дерматитом, экземой, декомпенсированным сахарным диабетом, иммуносупрессивными состояниями не включались в данное исследование.

**Дизайн исследования:** исследование было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, активно-контролируемым. Исследование предполагало 5 визитов, включая визит скрининга. Общая длительность исследования для каждого пациента составляла 6 недель.

**Распределение пациентов.** Всего в исследовании приняло участие 188 пациентов, которые предоставили добровольное информированное согласие и участвовали в скрининге. По результатам скрининга в исследование были включены все пациенты. Все 188 рандомизированных пациентов завершили процедуры исследования в соответствии с протоколом. Исследование включало 5 визитов: скрининг (день -7-0), визит 1 (исходный визит, 1 день), визит 2 (проводился через  $15 \pm 1$  дней после исходного визита), визит 3 (проводился в день  $29 \pm 1$  после исходного визита) и 4 визит (контрольный визит безопасности, проводился на  $43 \pm 2$  день после исходного визита). При этом исследование включало 3 периода – скрининг (день -7-0), период рандомизированного лечения (день 1-28) и период продолженного наблюдения (день 29-43).

В соответствии со схемой рандомизации пациенты были разделены на 2 равные группы. Статистически группы лечения не различались по демографическим и другим базовым характеристикам (пол, возраст, раса, рост, масса тела).

1-я группа пациентов применяла сертаконазола шампунь лекарственный 2 % производства АО «ВЕРТЕКС», Россия два раза в неделю в течение 4 недель.

2-я группа пациентов применяла кетоконазола шампунь лекарственный 2 % ООО «Джонсон & Джонсон», Россия (производства «Янссен Фармацевтика НВ», Бельгия) два раза в неделю в течение 4 недель.

Пациенты наносили исследуемый препарат или препарат сравнения на поражённые участки волосистой части головы на 3-5 минут, затем промывали водой. Для одного нанесения было достаточно приблизительно 7,5 мл препарата.

Исследуемый препарат и препарат сравнения были предоставлены спонсором исследования, АО «Вертекс», Россия. Все препараты, предоставленные для данного исследования, произведены в соответствии с требованиями GMP (Надлежащей производственной практики) и пригодны для использования человеком.

### **Параметры эффективности и безопасности**

**Первичная конечная точка.** Изменение в конце периода терапии (через 4 недели после рандомизации) по сравнению с исходным уровнем оценки интенсивности шкалы симптомов себорейного дерматита (Symptom Scale of Seborrhoeic Dermatitis' (SSSD)) [33]. Шкала состоит из оценки трёх основных симптомов себорейного дерматита: эритема, шелушение и зуд. Симптомы «эритема» и «шелушение» оценивались исследователем по 6-балльной шкале от 0 до 5 баллов, симптом «зуд» оценивался пациентами с помощью визуальной аналоговой шкалы (табл. 1), показатели суммировались [33, 36].

#### *Вторичные конечные точки*

1. Изменение через 2 и 6 недель после рандомизации по сравнению с исходным уровнем оценки интенсивности шкалы симптомов себорейного дерматита (SSSD).
2. Врачебная оценка общего клинического впечатления и впечатление пациента об изменениях (CGI-I и PGI-I) по 7-балльной шкале от выраженного улучшения (1) до выраженного ухудшения (7).
3. Доля пациентов с клиническим выздоровлением – полным отсутствием симптомов себорейного дерматита (SSSD = 0).

Анализ безопасности осуществлялся на протяжении всего исследования и включал оценку нежелательных явлений, лабораторных данных (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи); показателей жизненно важных функций (таких, как артериальное давление и сердечный ритм).

### **Методы статистического анализа**

Исходя из результатов исследований [32, 33], стандартное отклонение изменения для препарата сравнения составляет порядка 2,5 баллов, граница не меньшей эффективности (non-inferiority

**Таблица 1. Шкала оценки симптомов себорейного дерматита (SSSD)**

Баллы	0	1	2	3	4	5
Эритема	нет эритемы	едва заметная эритема	лёгкая эритема	умеренная эритема	выраженная эритема	очень выраженная эритема
Шелушение	нет шелушения	едва заметное шелушение	лёгкое шелушение (поражение <25% поверхности)	умеренное шелушение (поражение 25-50% поверхности)	выраженное шелушение (поражение 50-75% поверхности)	очень выраженное шелушение (поражение 75-100% поверхности)
Зуд (в соответствии с ВАШ, оцениваемой пациентом)	≤10 мм	11-20 мм	21-40 мм	41-60 мм	61-80 мм	81-100 мм

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала. Приведена по [33].

margin)  $\delta$  составляет 0,95 балла. Разница с группой исследуемого препарата ожидалась равной нулю. Вероятность ошибки I рода:  $\alpha = 0,05$ . Минимальное необходимое число пациентов оценивалось как 85 для каждой группы с целью поддержания 80% мощности сравнения. С учётом возможного 10% выбывания необходимый объём первичной выборки был увеличен до 66 пациентов в каждую терапевтическую группу. Всего было отобрано 188 пациентов.

Статистический анализ проводился при помощи программ R 3.5 и SPSS 26 (IBM, США).

Первичная конечная точка – изменение в конце периода терапии (через 4 недели после рандомизации) по сравнению с исходным уровнем оценки интенсивности шкалы симптомов себорейного дерматита – анализировалась на основе статистической гипотезы, что изучаемый препарат не уступает препарату сравнения (улучшению соответствуют отрицательные значения изменений). Динамика итоговой оценки интенсивности шкалы симптомов себорейного дерматита оценивалась и сравнивалась с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися измерениями.

Распределение оценок для отдельных симптомов по шкале SSSD, распределения оценок общего клинического впечатления/впечатление пациента об изменениях (CGI-I и PGI-I), а также доли пациентов, достигших клинического выздоровления были табулированы по визитам и терапевтическим группам, межгрупповое сравнение проводилось на каждом визите с помощью точного критерия Фишера.

### Результаты сравнительного исследования

В 1 группе, находящейся на терапии исследуемым препаратом сертаконазола 70,2 % пациентов составляли женщины и 29,8 % – мужчины. В группе, получающей кетоконазол (группа 2) – 71,3 % и 28,7 % соответственно. Средний возраст пациентов в группе 1 составил  $36,47 \pm 12,37$  лет, в группе 2 –  $37,65 \pm 11,78$  лет. Характеристики групп сравнения, включая исходные показатели тяжести себорейного дерматита, представлены в табл. 2.

Показатели тяжести заболевания (оценки по шкалам эритемы, шелушения и зуда) подчинялись нормальному распределению. Сравнение исходных характеристик пациентов с помощью Т-критерия для средних, а также непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса для сообщённой продолжительности заболевания, исходных оценок эритемы, шелушения, зуда, суммарных значений шкалы SSSD на нулевом визите не выявило статистически значимых различий между группами (рис. 1).

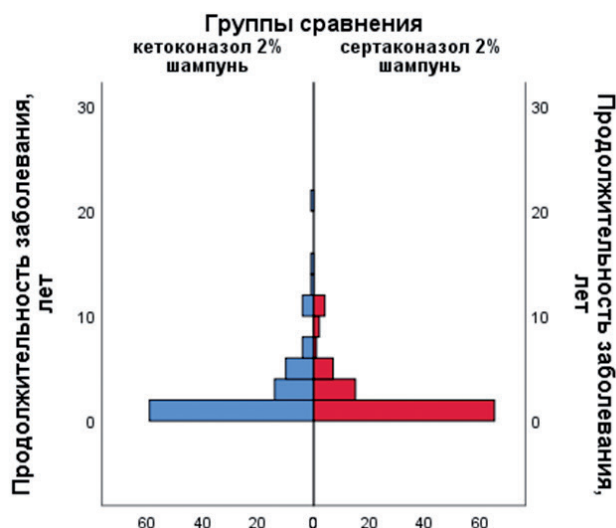
Все 188 пациентов, включённых в исследование, прошли его до конца и выполнили требования протокола.

### Первичные параметры эффективности

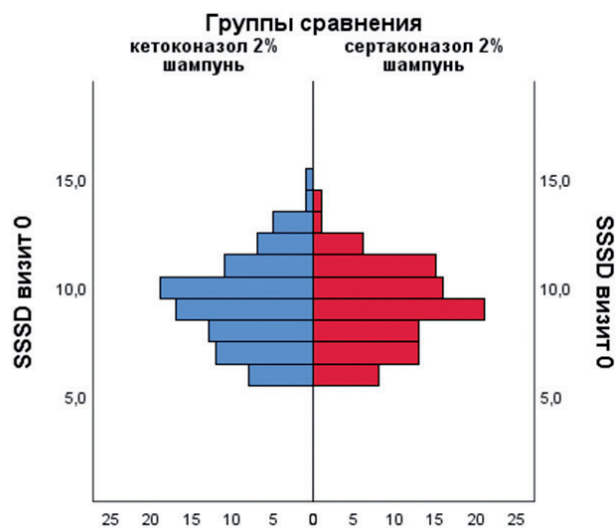
Для расчёта доверительных интервалов проводилось сравнение средних изменений итоговой оценки интенсивности шкалы симптомов себорейного дерматита к визиту 3 по сравнению с исходными значениями. Анализировались значения в группе исследуемого препарата относительно препарата сравнения, проверялась гипотеза

**Таблица 2. Характеристики групп наблюдения**

Характеристика	Сертаконазол (N = 94)	Кетоконазол (N = 94)
<b>Демографические характеристики</b>		
Пол, мужчины/женщины	66/28	67/27
Возраст, годы	36,47 ± 12,37	37,65 ± 11,78
<b>Общие характеристики пациентов</b>		
Рост, см	1,69 ± 0,07	1,69 ± 0,08
Масса тела, кг	70,07 ± 13,92	73,12 ± 14,06
Индекс массы тела	24,5 ± 4,79	25,4 ± 4,44
<b>Характеристики заболевания</b>		
Сообщённая длительность, лет	2,15 ± 2,33	2,68 ± 3,3
Оценка зуда, аналоговая шкала	50,7 ± 18,3	52,9 ± 19,1
Выраженность эритемы, балл	2,59 ± 1,03	2,77 ± 0,86
Выраженность шелушения, балл	3,52 ± 0,83	3,45 ± 0,85
Выраженность зуда, балл	3,0 ± 0,98	3,13 ± 1,02
Оценка симптомов по SSSD, балл	9,11 ± 1,8	9,34 ± 2,04



А. Распределение количества наблюдений по сообщённой продолжительности заболевания. Большинство пациентов сообщили о наличии заболевания в течение нескольких месяцев. Средняя сообщённая продолжительность для всех пациентов составила 2,4 года.



Б. Распределение количества наблюдений по суммарному значению шкалы симптомов SSSD, выраженному в баллах, на нулевом визите (скрининг, до начала лечения препаратами сравнения). Средний балл SSSD во всей выборке (n = 188) составил 9,22.

**Рис. 1. Характеристики групп сравнения**

о равенстве средних в двух группах. «Оценка контраста» является разницей средних значений между группами. Для разности средних оценок шкалы симптомов себорейного дерматита к визиту 3 по сравнению с исходным уровнем на визите 1 (Исследуемый препарат – препарат сравнения = -0,191 балла со стандартной ошибкой среднего SE = 0,396) правая граница одностороннего 95 %-го доверительного интервала составила 0,463 балла, а граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала составила 0,589 балла. Граница не

меньшей эффективности составляет 0,95 балла, согласно протоколу исследования.

В обоих случаях (для одно- и двустороннего 95 % ДИ) результаты находятся левее установленной границы не меньшей эффективности. Таким образом, по первичной переменной эффективности исследуемый препарат не уступает препарату сравнения. Описательная статистика шкалы симптомов SSSD на всех визитах и её изменений на 2, 3 и 4 визитах относительно первого (после скрининга) представлена в табл. 3.

**Таблица 3. Динамика интенсивности шкалы симптомов себорейного дерматита (SSSD)**

Оценка	Группа сравнения	Среднее	Стандарт. отклон.	95,0 % нижн. гр.	95,0 % верх. гр.	Медиана	Минимум	Максимум	Диапазон	Количество
SSSD визит 0	сертаконазол	9,1	1,8	8,7	9,5	9,0	6,0	14,0	8,0	94
	кетоконазол	9,3	2,0	8,9	9,8	9,0	6,0	15,0	9,0	94
SSSD визит 1	сертаконазол	9,0	1,9	8,6	9,4	9,0	6,0	14,0	8,0	94
	кетоконазол	9,3	2,1	8,9	9,7	9,0	5,0	15,0	10,0	94
SSSD визит 2	сертаконазол	6,1	2,3	5,6	6,6	6,0	1,0	11,0	10,0	94
	кетоконазол	6,3	2,4	5,8	6,8	6,0	1,0	12,0	11,0	94
SSSD визит 3	сертаконазол	3,5	2,7	2,9	4,0	3,0	,0	10,0	10,0	94
	кетоконазол	3,9	2,8	3,4	4,5	3,0	,0	12,0	12,0	94
SSSD визит 4	сертаконазол	2,6	2,4	2,1	3,1	2,0	,0	9,0	9,0	94
	кетоконазол	3,3	2,9	2,7	3,9	3,0	,0	11,0	11,0	94
Изменения SSSD на 2 визите	сертаконазол	-2,91	1,65	-3,25	-2,58	-3,0	-8,0	,00	8,0	94
	кетоконазол	-2,99	1,91	-3,38	-2,60	-2,5	-10,0	,00	10,0	94
Изменения SSSD на 3 визите	сертаконазол	-5,56	2,50	-6,08	-5,05	-6,0	-13,0	1,00	14,0	94
	кетоконазол	-5,37	2,91	-5,97	-4,78	-5,0	-14,0	,00	14,0	94
Изменения SSSD на 4 визите	сертаконазол	-6,46	2,39	-6,95	-5,97	-6,0	-13,0	1,00	14,0	94
	кетоконазол	-6,04	3,10	-6,68	-5,41	-6,5	-14,0	1,00	15,0	94

Динамика средних оценок интенсивности отдельных симптомов себорейного дерматита и шкалы SSSD по визитам и группам сравнения в общей статистической линейной модели представлена на рисунках 2-5 (столбцы ошибок отображают 95 % доверительный интервал средней оценки).

Многомерный дисперсионный анализ по шкалам симптомов (общая линейная модель с повторяющимися изменениями) выявил достоверные различия по всем шкалам между визитами, но не между подгруппами сравнения.

Вместе с тем ряд оценок межгрупповых контрастов показал, что средний балл оценки зуда по аналоговой шкале оказался достоверно ниже ( $p = 0,04$ ) в группе, получавшей 2 % шампунь сертаконазола.

### Вторичные параметры эффективности

*Изменение через 2 и 6 недель оценки интенсивности шкалы симптомов себорейного дерматита (SSSD)*

Средняя оценка по шкале симптомов SSSD для всей наблюдаемой выборки ( $n = 188$ ) составила через 2 недели (2 визит)  $6,21 \pm 2,38$ , а через 6 недель (4) визит –  $2,91 \pm 2,65$ . Средняя динамика баллов SSSD по всей выборке со-

ставляла –  $2,95 \pm 1,78$  ко второму,  $5,4 \pm 2,7$  – к третьему и  $6,25 \pm 2,77$  – к четвёртому визитам соответственно.

Для итоговых оценок по шкале SSSD с помощью дисперсионного анализа ANOVA не обнаружена статистически значимая динамика средних значений – снижение ( $p < 0,001$ ) в группах сравнения ( $p = 0,493$ ). Большинство методов оценки показало, что диапазоны средних значений не отличались статистически значимо между группами ( $p = 0,173$ ).

### Оценки впечатления врачей и пациентов

По всей выборке ( $n = 188$ ) на втором визите (2 недели лечения) 10,6 % врачей оценили происходящие изменения как выраженное улучшение, 35,1 % как существенное улучшение, 44 % как незначительное улучшение, 10,1 % отметили отсутствие изменений. К третьему визиту эти показатели составили 39,4 %, 31,9 %, 19,7 % и 6,9 %, а к четвёртому визиту 53,7 %, 19,7 %, 13,3 % и 10,6 % соответственно. При этом на 3 и 4 визитах 2,1 % и 2,7 % отметили «незначительное ухудшение».

Оценка общего клинического впечатления на последних трёх визитах (согласно мнению врача-исследователя) представлена в табл. 4.

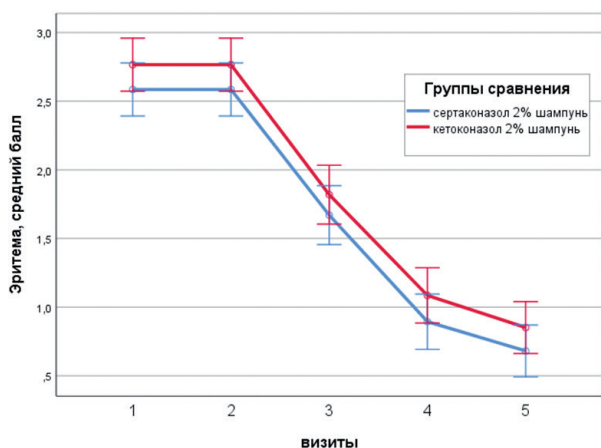


Рис. 2. Средний балл оценки эритемы на пяти визитах, начиная с этапа скрининга

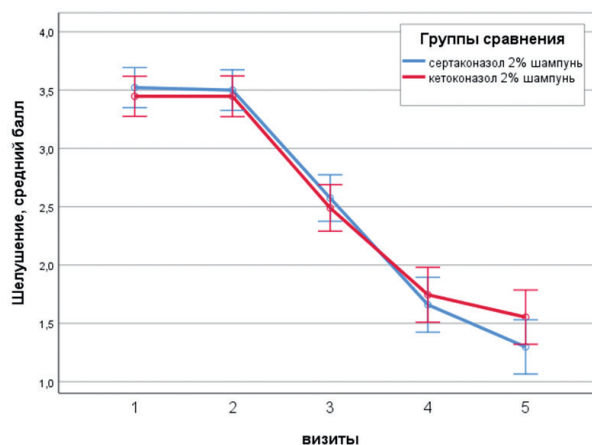


Рис. 3. Средний балл оценки шелушения на пяти визитах, начиная с этапа скрининга

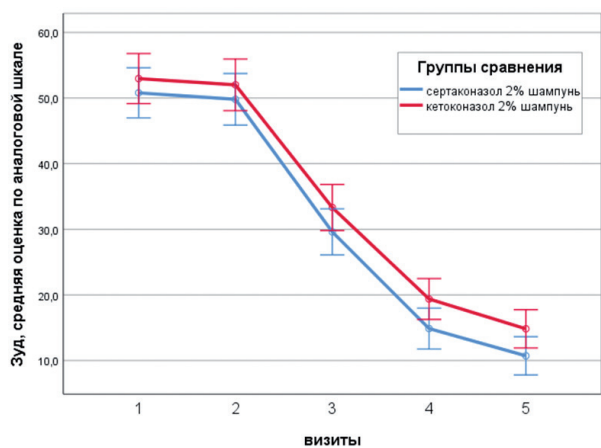


Рис. 4. Средняя оценка интенсивности зуда по визуальной аналоговой шкале на пяти визитах, начиная с этапа скрининга

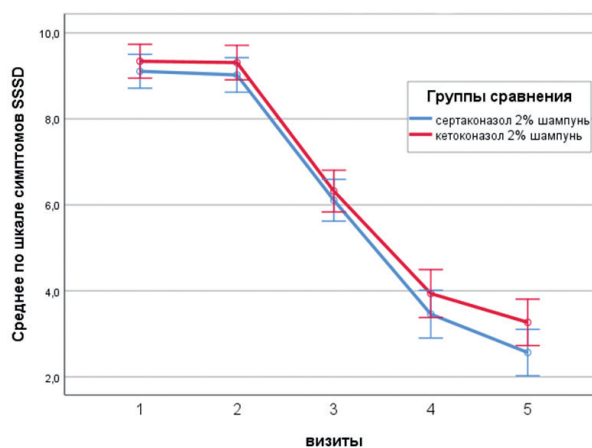


Рис. 5. Средняя оценка шкалы симптомов себорейного дерматита (SSSD) на пяти визитах, начиная с этапа скрининга

Таблица 4. Оценка общего клинического впечатления по визитам и терапевтическим группам

Динамика оценок врачами		Группа			
		Сертаконазол		Кетоконазол	
Визит	Результат	N	%	N	%
Визит 2	выраженное улучшение	9	9,6	11	11,7
	существенное улучшение	42	44,7	24	25,5
	незначительное улучшение	36	38,3	47	50,0
	без изменений	7	7,4	12	12,8
Визит 3	выраженное улучшение	43	45,7	31	33,0
	существенное улучшение	32	34,0	28	29,8
	незначительное улучшение	14	14,9	23	24,5
	без изменений	4	4,3	9	9,6
	незначительное ухудшение	1	1,1	3	3,2
Визит 4	выраженное улучшение	59	62,8	42	44,7
	существенное улучшение	19	20,2	18	19,1
	незначительное улучшение	8	8,5	17	18,1
	без изменений	4	4,3	16	17,0
	незначительное ухудшение	4	4,3	1	1,1



Оценки общего клинического впечатления (согласно мнению врача-исследователя) статистически отличались между группами на визите 2 ( $p = 0,048$ ) и на визите 4 ( $p = 0,003$ ). Сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера. На протяжении исследования оценки в группе исследуемого препарата были выше, чем в группе препарата сравнения.

Сопоставление оценок по шкале SSSD и оценок CGI, где наименьшее значение (1) соответствует выраженному улучшению, показало достоверную корреляционную взаимосвязь ( $R$  Спирмана = 0,826 при  $p < 0,001$ ).

Распределение клинических оценок (CGI) на итоговом (четвёртом, 42 день) визите представлено на рис. 6.

Среди всей выборки на 2 визите к врачу пациенты оценили происходящие изменения как выраженное улучшение в 12,2 %, существенное улучшение – в 34,6 %, незначительное улучшение в 37,8 %, без изменений – 15,4 %. На третьем визите (4 нед) эти доли распределялись как 38,3 %, 32,4 %, 17,0 %, 10,1 % соответственно, а на 4 визите (6 нед) как 52,1 %, 21,8 %, 13,3 % и 10,1 %. При этом на 3 визите трое (1,6 %), а на 4 визите пятеро (2,7 %) сообщили о незначительном ухудшении. Ранговый дисперсионный анализ показал достоверность динамики пациентских оценок между визитами в пользу улучшения в общей ( $n = 188$ ) выборке ( $p < 0,001$ ).

Оценки впечатлений пациентов (PGI) о происходящих изменениях в подгруппах сравнения представлены в табл. 5.

Сопоставление баллов тяжести себорейного дерматита по шкале SSSD, оценок врачом (CGI) и пациентских оценок PGI, где наименьшее значение (1) соответствует выраженному улучшению также показало достоверную корреляционную взаимосвязь ( $R$  Спирмана  $> 0,8$  при  $p < 0,001$ ).

Распределение впечатления пациентов о результатах лечения (PGI) на итоговом (четвёртом, 42 день) визите представлено на рис. 7.

Оценки впечатления пациента об изменениях статистически не отличались между подгруппами сравнения на протяжении всего исследования ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера).

### Достижение клинического выздоровления (ремиссии)

Доля пациентов, достигших клинического выздоровления (ремиссии себорейного дерматита), считалась как доля пациентов с полным отсутствием симптомов себорейного дерматита (SSSD = 0). Всего к концу наблюдения (4 визит или 42 день) клинического выздоровления достигли 40 пациентов (21,3 % выборки). Распределение пациентов, достигших клинического выздоровления, по подгруппам представлено в табл. 6.

Как видно из табл. 6, достижение полного клинического выздоровления отмечалось только на третьем и четвёртом визитах, и лишь у части обследованных.

Средний срок достижения выздоровления (SSSD = 0) составлял 38,7 дней (рис. 8, регрессия Кокса).

**Таблица 5. Оценка впечатления пациента об изменениях по визитам и терапевтическим группам**

Динамика оценок пациентами		Группа сравнения			
		Сертраконазол		Кетоконазол	
Визит	Результат	N	%	N	%
Визит 2	выраженное улучшение	9	9,6	14	14,9
	существенное улучшение	36	38,3	29	30,9
	незначительное улучшение	35	37,2	36	38,3
	без изменений	14	14,9	15	16,0
Визит 3	выраженное улучшение	38	40,4	34	36,2
	существенное улучшение	34	36,2	27	28,7
	незначительное улучшение	14	14,9	18	19,1
	без изменений	7	7,4	12	12,8
	незначительное ухудшение	0	0,0	3	3,2
	существенное ухудшение	1	1,1	0	0,0
Визит 4	выраженное улучшение	55	58,5	43	45,7
	существенное улучшение	21	22,3	20	21,3
	незначительное улучшение	10	10,6	15	16,0
	без изменений	6	6,4	13	13,8
	незначительное ухудшение	2	2,1	3	3,2

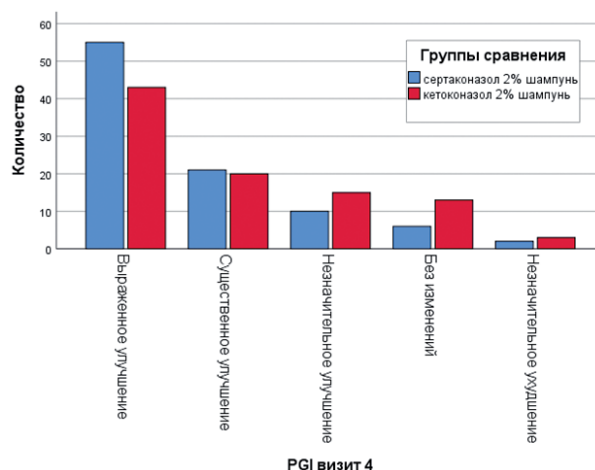
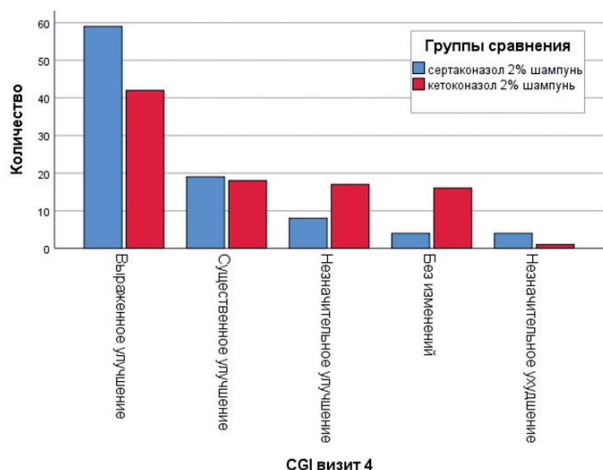


Рис. 6. Распределение оценок общего клинического впечатления на 4 визите

Рис. 7. Распределение оценок впечатления пациентов на 4 визите

Таблица 6. Доля пациентов, достигших клинического выздоровления, по визитам и терапевтическим группам

Достижение целевого показателя		Группа			
		Сертаконазол		Кетоназол	
Визит	Клиническое выздоровление	N	%	N	%
Визит 2	нет	94	100,0	94	100,0
Визит 3	нет	85	90,4	81	86,2
	да	9	9,6	13	13,8
Визит 4	нет	73	77,7	75	79,8
	да	21	22,3	19	20,2

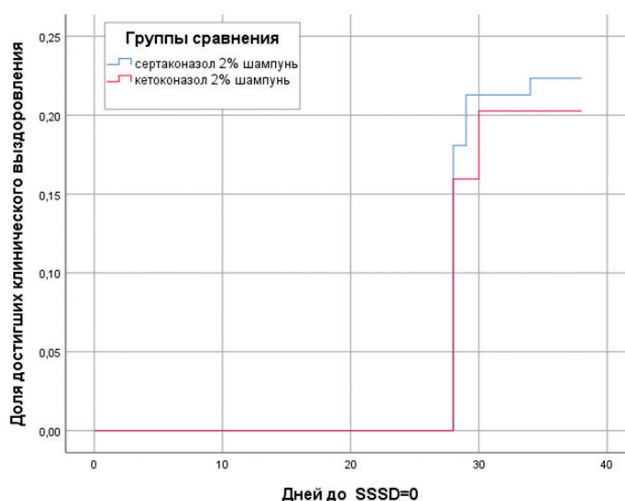


Рис. 8. Доля достигших SSSD = 0 и сроки достижения клинического выздоровления (по оси ординат: 1,0 = 100 % исследуемой популяции)

На протяжении исследования не зафиксировано статистически значимых различий между группами по доле достигших выздоровления

на 2-4 визитах или сроках достижения выздоровления ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни).

## Безопасность

Всего в исследовании было отмечено 10 нежелательных явлений у 10 (10,6 %) пациентов группы исследуемого препарата и 5 – у 5 (5,3 %) пациентов группы контроля. Статистически значимой разницы между группами не выявлено ( $p = 0,2815$ , использован точный критерий Фишера).

Все нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования, не были серьёзными, имели лёгкую или среднюю степень тяжести и не повлекли за собой действий в отношении исследуемых препаратов: отмены терапии или преждевременного исключения пациентов из исследования. Ни одно из них не требовало, по мнению исследователей, последующего наблюдения, все зарегистрированные явления благополучно завершились к моменту окончания исследования. Ни одно из них в обеих группах терапии также не было связано, по мнению исследователей, с применением изучаемых препаратов. Статистически достоверных различий между группами, а также клинически значимых изменений в лабораторных тестах, жизненных показателях и физикальных обследованиях наблюдавшихся пациентов в ходе исследования не отмечалось.

## Обсуждение

Противогрибковые препараты сертаконазола – новейшие антимикотики имидазольного ряда, зарегистрированные в России [39]. Наличие в молекуле сертаконазола бензотиафеновой компоненты обеспечивает этому препарату фактически двойной механизм действия с гарантированной фунгицидностью [34] и дополнительной прямой противовоспалительной активностью [40].

После применения топических форм сертаконазола уровни препарата в плазме у здоровых добровольцев оставались неопределяемыми, что свидетельствует о ничтожном риске резорбции и побочных явлений [34, 35]. В рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях продолжительностью 3–6 недель ( $n = 127–383$ ) значительно большее число пациентов с микозами кожи, получавших местно 2 % крем сертаконазола один или два раза в день, достигли успешного микологического излечения по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [31, 37]. Более того, частота клинического и микологического излечения при применении 2 % крема сертаконазола два раза в день была значительно выше, чем при применении 2 % крема миконазола два раза в

день у пациентов с рядом дерматомикозов ( $n = 631$ ) в рандомизированном двойном слепом исследовании. Клиническое выздоровление в группе сертаконазола отмечалось значительно раньше, чем у получавших миконазол. Частота нежелательных явлений не отличалась от таковой в группе лечения плацебо. Кроме того, сертаконазол не проявлял сенсibiliзирующего действия у здоровых добровольцев [41].

Значимым вкладом в общую клиническую эффективность лечения себорейного дерматита как воспалительного заболевания, оказывающим влияние в том числе на ускоренное разрешение клинических симптомов, является собственный противовоспалительный эффект сертаконазола, не связанный с угнетением микробиоты – триггера воспаления, но обусловленный подавлением ряда провоспалительных цитокинов [42, 43]. Противозудное и противовоспалительное действие сертаконазола подтверждено на моделях индуцированного дерматита и сопоставимо с действием 1 % гидрокортизона и топических ингибиторов кальциневрина [40].

До недавнего времени в России были зарегистрированы препараты сертаконазола в таких лекарственных формах, как крем для наружного применения, суппозитории вагинальные и раствор для наружного применения.

Лекарственный шампунь «Сертаверин» с 2 % сертаконазолом (производства АО «Вертекс», Россия) – впервые зарегистрированная лекарственная форма для лечения и профилактики перхоти и себорейного дерматита волосистой части головы [44]. Появление инновационной лекарственной формы сертаконазола – самого современного действующего вещества среди МНН антимикотиков, зарегистрированных в России, может стать ответом на проблему резистентности *Malassezia* к традиционным имидазольным антимикотикам [45, 46], описанной, в частности, к кетоконазолу для *M. restricta* [47].

## Заключение

Результаты данного исследования демонстрируют, что исследуемый препарат на основе сертаконазола «Сертаверин» шампунь лекарственный 2 % (АО «Вертекс», Россия), не уступает по эффективности зарегистрированному и широко применяемому с 1990-х гг. [48] препарату «Низорал» шампунь лекарственный 2 % (ООО «Джонсон и Джонсон», Россия), содержащему кетоконазол, в наружной терапии себорейного дерматита волосистой части головы. Оценка лечения врачами оказывалась

достоверно выше в группе сертаконазола, при отсутствии значимых различий в оценке лечения пациентами и при одинаково низкой частоте нежелательных явлений между группами сравнения. Полученные данные позволяют

рекомендовать шампунь «Сертаверин» как новое средство выбора в лечении себорейного дерматита волосистой части головы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Корнишева В.Г., Могилева Е.Ю. Себорейный дерматит (обзор). Пробл. мед. микол. 2012; 3: 3–11.
2. Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Шранова Д.Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: современные представления об этиологии, патогенезе и терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 89 (6): 132-138. doi: 10.25208/vdv637
3. Полонская А.С., Шагохина Е.А., Круглова Л.С. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (4): 451-458.
4. Tucker D, Masood S. Seborrheic Dermatitis. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31869171.
5. Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Aug 6;15:1537-1548. doi: 10.2147/CCID.S284671. PMID: 35967915; PMCID: PMC9365318.
6. Singh R, Madke BS, Bose S. Seborrheic dermatitis and pityriasis sicca: A review. CosmoDerma 2022;2:36.
7. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic dermatitis and dandruff: A comprehensive review. J Clin Investig Dermatol. 2015;3.
8. Schwartz JR, Messenger AG, Tosti A, et al. A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis—towards a more precise definition of scalp health. Acta Derm Venereol. 2013;93:131-7.
9. Palamaras I, Kyriakis KP, Stavrianeas NG. Seborrheic dermatitis: lifetime detection rates. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Apr;26(4):524-6.
10. Sanders MGH, Pardo LM, Franco OH, et al. Prevalence and determinants of seborrheic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. Br J Dermatol. 2018 Jan;178(1):148-153.
11. Scognamiglio P, Chiaradia G, De Carli G, et al. The potential impact of routine testing of individuals with HIV indicator diseases in order to prevent late HIV diagnosis. BMC Infect Dis. 2013 Oct 10;13:473.
12. Lally A, Casabonne D, Imko-Walczuk B, et al. Prevalence of benign cutaneous disease among Oxford renal transplant recipients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Apr;25(4):462-470.
13. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013 Jul-Aug;31(4):343-351.
14. Paulino LC. New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota. Eur J Dermatol. 2017 Jun 01;27(S1):4-7.
15. Honnavar P, Chakrabarti A, Prasad GS, et al.  $\beta$ -Endorphin enhances the phospholipase activity of the dandruff causing fungi *Malassezia globosa* and *Malassezia restricta*. Med Mycol. 2017 Feb 01;55(2):150-154.
16. Turner GA, Hoptroff M, Harding CR. Stratum corneum dysfunction in dandruff. Int J Cosmet Sci. 2012 Aug;34(4):298-306.
17. Schwartz JR, Messenger AG, Tosti A, et al. A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis – towards a more precise definition of scalp health. Acta Derm Venereol. 2013 Mar 27;93(2)
18. Zani MB, Soares RC, Arruda AC, et al. Ketoconazole does not decrease fungal amount in patients with seborrheic dermatitis. Br J Dermatol. 2016 Aug;175(2):417-421.
19. Tao R, Li R, Wang R. Skin microbiome alterations in seborrheic dermatitis and dandruff: A systematic review. Exp Dermatol. 2021 Oct;30(10):1546-1553. doi: 10.1111/exd.14450. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34415635.
20. Tanaka A, Cho O, Saito C, et al. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. Microbiol Immunol. 2016;60:521-526.
21. Saxena R, Mittal P, Clavud C, et al. Comparison of healthy and dandruff scalp microbiome reveals the role of commensals in scalp health. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8.
22. Katsuta Y, Iida T, Inomata S, et al. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. J Invest Dermatol. 2005;124:1008-1013.
23. DeAngelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, et al. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. J Investig Dermatol Symp Proc. 2005;10:295-297.
24. Сергеев А.Ю., Сергеев В.Ю. Молекулярные основы и доказательный опыт комбинированной терапии инфекционно-воспалительных дерматозов. М., Национальная академия микологии, 2018, 112 с.
25. Себорейный дерматит. Клинические рекомендации РОДВК. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/215\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/215_2). Дата доступа: 27.10.2022 г.
26. Панюкова С.В., Пирузян А.Л., Сакания Л.Р. и др. К вопросу о себорейном дерматите. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2013; 1-2 (13): 18-22.
27. Naldi L, Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (4): 387–396.
28. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2014; 90 (5): 106-111. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-5-106-111
29. Okokon EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, et al. Topical antifungals for seborrheic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 2;(5):CD008138. doi: 10.1002/14651858.CD008138.pub3.
30. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех, 2004, 200 с.
31. Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Николаевский В.О. и др. Доказательный опыт терапии дерматомикозов сертаконазолом. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2015; 4: 98-110.
32. Lebwohl M. Safety and efficacy of ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp in the US

- population: Results of a double-blind, vehicle-controlled trial, *International Journal of Dermatology* 2004; 43 (Suppl.1): 17–20.
33. Buechner SA. Multicenter, double-blind, parallel group study investigating the non-inferiority of efficacy and safety of a 2 % miconazole nitrate shampoo in comparison with a 2 % ketoconazole shampoo in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. *Journal of Dermatological Treatment*, 2014; 25: 226–231.
34. Croxtall JD, Plosker GL. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs*. 2009;69(3):339–59. doi: 10.2165/00003495-200969030-00009. PMID: 19275277.
35. Susilo R, Korting HC, Strauss UP, et al. Rate and extent of percutaneous absorption of sertaconazole nitrate after topical administration. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (6): 338–42
36. Sobhan M, Gholampoor G, Firozian F, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin 5% lotion and betamethasone 0.1% lotion in the treatment of scalp seborrheic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019 Apr 29;12:267–275. doi: 10.2147/CCID.S196412. PMID: 31118730; PMCID: PMC6503294.
37. Savin R, Jorizzo J. The safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% for tinea pedis. *Cutis* 2006 Oct; 78 (4): 268–274.
38. Alomar C, Bassas S, Casas M, et al. Multi-centre doubleblind trial on the efficacy and safety of sertaconazole 2 % cream in comparison with miconazole 2 % cream on patients suffering from cutaneous mycoses. *Arzneimittelforschung* 1992 May; 42 (5A): 767–773.
39. Николаевский В.О., Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н. Опыт использования сертаконазола в терапии дерматомикозов. *Успехи медицинской микологии*. 2016; 15: 192–198.
40. Сергеев А.Ю. Сертаконазол и новые возможности терапии в дерматологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; 4L: 86–102. DOI: 10.14427/jipai.2016.4.86.
41. Alomar C, Bassas S, Casas M, et al. Multi-centre doubleblind trial on the efficacy and safety of sertaconazole 2 % cream in comparison with miconazole 2 % cream on patients suffering from cutaneous mycoses. *Arzneimittelforschung* 1992 May; 42 (5A): 767–773.
42. Liebel F, Lyte P, Garay M, et al. Anti-inflammatory and antiitch activity of sertaconazole nitrate. *Arch Dermatol Res*. 2006; 298(4): 191–199.
43. Sur R, Babad JM, Garay M, et al. Antiinflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. *J Invest Dermatol*. 2008; 128(2): 336–344.
44. Инструкция по медицинскому применению препарата Сертаверин. РУ № ЛП-007489. По данным государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2296c5fd-1c02-4987-8996-b6abcca26ae2](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2296c5fd-1c02-4987-8996-b6abcca26ae2). Дата доступа: 05.12.2022 г.
45. Leong C, Buttafuoco A, Glatz M, et al. Antifungal Susceptibility Testing of *Malassezia* spp. with an Optimized Colorimetric Broth Microdilution Method. *J Clin Microbiol*. 2017 Jun;55(6):1883–1893. doi: 10.1128/JCM.00338-17.
46. Gupta AK, Kohli Y, Li A, et al. In vitro susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. *Br J Dermatol*. 2000 Apr;142(4):758–65. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03294.x.
47. Park M., Cho Y.J., Lee Y.W., et al. Genomic multiplication and drug efflux influence ketoconazole resistance in *Malassezia restricta*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020; 10: 191. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00191
48. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Шампунь «Низорал»: современный подход к лечению *Malassezia* инфекций кожи. *Вести дерматол. и венерол.* 1997; 3: 60–62.

## Конфликт интересов

Исследование проводилось при финансовой поддержке АО «ВЕРТЕКС».

## Сведения об авторах

Ковалёва Юлия Сергеевна – д.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет, Институт общественного здоровья и профилактической медицины, Барнаул. E-mail: julia\_jsk@mail.ru.

Кокина Оксана Александровна – к.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет, Институт общественного здоровья и профилактической медицины, Барнаул. E-mail: oksana3121@bk.ru.

Ведлер Анна Андреевна, Алтайский государственный медицинский университет, Институт общественного здоровья и профилактической медицины, Барнаул. E-mail: vedler013@mail.ru.

Кархова Вероника Валерьевна, Псориаз Центр Барнаул, Барнаул. E-mail: vkarkhova@mail.ru.

Макаренко Елена Сергеевна, Краевой кожно-венерологический диспансер, Барнаул. E-mail: elena\_m121@mail.ru.

Писарев Владимир Викторович, Медицинский центр Пробиотек, Москва. E-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru.

Меркулов Михаил Евгеньевич, Медицинский центр Пробиотек, Москва. E-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru.

Сергеев Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск. E-mail: myco@iaci.ru.

Поступила 12.12.2022 г.