

Ю.В. Андрашко^{1,2}, Р.Р. Яремкевич^{1,2}, Г.М. Коваль², О.Т. Девіняк²¹ Лікувально-діагностичний центр «Асклепій», Ужгород² Ужгородський національний університет

Дослідження ефективності комбінованої терапії топічним інгібітором кальциневрину — маззю «Протопік» 0,1 % із симбіотиком «ДермаПРО» при лікуванні себорейного дерматиту порівняно з монотерапією маззю «Протопік» 0,1 %

Мета роботи — порівняти ефективність комбінованої терапії топічним такролімусом (мазь «Протопік» 0,1 %) із пероральним симбіотиком «ДермаПРО» (*Lactobacillus rhamnosus GG*) та монотерапії топічним такролімусом у пацієнтів із себорейним дерматитом (СД) та дослідити роль бактеріальної та грибової мікрофлори (зокрема грибів роду *Malassezia*) у патогенезі СД.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 25 пацієнтів із СД. Перед початком запланованої фармакотерапії, а також по завершенні першого та другого етапів терапії оцінювали ступінь виразності СД: еритеми і лущення — за шкалою візуальної оцінки та окремо за результатами дерматоскопічного дослідження (діапазон 0–4 бали за спеціально розробленими шкалами), свербіж — за візуальною аналоговою шкалою (0–10 балів). Усім пацієнтам проводили мікробіологічний культуральний аналіз мазків з уражених ділянок, фіксуючи видову різноманітність та кількість КУО патогенних і умовно-патогенних грибів та бактерій для більш детального дослідження їхнього потенційного впливу на перебіг захворювання та відповідь на терапію.

Результати та обговорення. Результати проведеного дослідження показали статистично значущі кореляції між характером перебігу СД/його відповіддю на терапію та видовою/кількісною різноманітністю мікрофлори на ділянках ураженої шкіри. Комбінований режим терапії визнано набагато ефективнішим, аніж режим топічної монотерапії.

Висновки. Значна перевага комбінованої терапії 0,1 % маззю такролімусу + пероральним препаратом *Lactobacillus rhamnosus GG* AF ATCC53103 (мазь «Протопік» 0,1 % + симбіотик «ДермаПРО») над монотерапією 0,1 % маззю такролімусу дає змогу зробити висновок про доцільність розгляду досліджуваної комбінованої методики як терапії першої лінії при СД.

Ключові слова

Себорейний дерматит, комбінована терапія, пробіотики, топічні інгібітори кальциневрину.

Себорейний дерматит (СД) — поширене хронічне запальне рецидивне захворювання шкіри, яке здебільшого уражає ділянки скупчення сальних залоз (обличчя, волосиста частина голови, груди, спина та завушні ділянки). У загальній популяції поширеність СД становить 2–11 %. За даними генетичних досліджень виявлено 11 мутацій генів, пов'язаних із СД, що свідчить про наявність генетичної схильності до розвитку цього захворювання [2, 3, 6, 9]. Точний патофізіологічний механізм розвитку СД до сьогодні невідомий. Надмірна колонізація шкіри

грибовою мікрофлорою, андрогенопатії, порушення себопродукції, імунна реактивність, індивідуальна схильність та чинники довкілля можуть відігравати важливу роль у розвитку цього захворювання [2, 3].

Виділяють три основних етіопатогенетичних чинники СД: порушення себопродукції, дисбактеріоз шкіри, спричинений *Malassezia spp.*, а також індивідуальна схильність до патологічної імунної відповіді [2]. Проте СД не завжди асоціюється із надмірною себопродукцією (жирний тип шкіри відзначають лише у 50 % пацієн-

тів). Окрім порушення себопродукції, опосередкованим тригером імунної системи шкіри при СД може виступати порушення складу потового секрету, а саме зміна рівня основних амінокислот — гліцину та триптофану [2].

Низка дослідників активно відстоюють теорію про ключову роль грибів *Malassezia* як етіологічного чинника у патогенезі СД. Протигрибкова терапія сприяє усуненню клінічних виявів СД, що є найвагомішим доказом цієї теорії [3]. У багатьох пацієнтів спостерігають надмірну кількість грибів *Malassezia* на ділянках ураження. *Malassezia* — ліпідозалежні дріжджові гриби, які є резидентною мікрофлорою шкіри та здатні колонізувати здебільшого ділянки шкіри, багаті шкірним салом. Найчастіше на ділянках ураження СД виявляють гриби *M. globosa* та *M. restricta*, які для свого існування потребують екзогенного джерела ліпідів. Ці гриби здатні розщеплювати ліпідні шкірного сала до вільних жирних кислот та тригліцеридів. Залишкові неструктуризовані коротколанцюгові жирні кислоти легко проникають через епідермальний бар'єр, де індукують запальний процес та десквамацію кератиноцитів. Окрім того, за недостатньої кількості шкірного сала на поверхні шкіри («сухий СД») фосфоліпази — ферменти, які виділяють гриби роду *Malassezia* для розщеплення ліпідів, подразнюють епідерміс та руйнують поверхневу ліпідну мантію, що своєю чергою зумовлює розвиток запального процесу [2, 3, 6]. Проте не у всіх пацієнтів із надмірною колонізацією *Malassezia* розвивається СД. В епідеміологічному дослідженні за допомогою секвенування ДНК популяції *Malassezia* у здорових осіб та у хворих на СД не виявили статистичної відмінності в рибосомальній ДНК грибів цього роду між двома групами. Окрім того, *M. globosa* та *M. restricta* визначали з однаковою частотою у групі здорових осіб та у хворих. Також не виявили кореляції між рівнем колонізації та тяжкістю перебігу захворювання [2, 5]. Отже, цілком імовірно, що для розвитку запальної реакції, окрім надмірної кількості *Malassezia*, необхідна наявність інших чинників, наприклад, первинної дисрегуляції імунної системи.

Імунопатогенетичні механізми, що беруть участь у розвитку СД, до кінця не з'ясовані, проте у кількох дослідженнях описано характеристики імунної дисфункції при цьому захворюванні. Найбільш вагомою з них, що свідчить на користь первинної ролі порушень імунної системи у розвитку СД, є значно вища поширеність цього захворювання (34–83%) серед пацієнтів зі СНІДом порівняно з показником у загальній популяції (2–11%). Результати дос-

ліджень, проведених I. Bergbrant та співавт., чітко демонструють порушення функції Т-клітин та надмірну кількість НК-клітин у периферичній крові пацієнтів із СД порівняно з показником у групі здорових волонтерів. Результати цих досліджень показують підвищені рівні загальних антитіл IgA та IgG у пацієнтів із СД. Цікаво, що, попри наявність гіпергаммаглобулінемії, у пацієнтів із СД не було виявлено підвищених титрів антитіл до антигенів *Malassezia*. На підставі цього було зроблено висновок, що підвищена продукція імуноглобуліну виникає у відповідь на дію грибкових токсинів та ліпазну активність. J. Faergemann та співавт. дослідили, що у пацієнтів із СД на уражених ділянках шкіри спостерігається інфільтрація НК-клітинами і макрофагами із супутньою активацією комплементу та індукцією прозапальних цитокинів, що може суттєво впливати на цілість епідермального бар'єра [2, 3]. Враховуючи той факт, що *Malassezia* може виступати коменсальною флорою на шкірі, не спричиняючи при цьому жодних імунних реакцій і запальних процесів, можна зробити висновок, що у пацієнтів із СД розвивається патологічна імунна реактивність до грибів цього роду, яка може бути зумовлена впливом інших патогенетичних чинників.

Отже, одним із найбільш імовірних сценаріїв розвитку СД є такий: порушення бар'єрної функції епідермісу в зв'язку із генетичними детермінантами та надмірна продукція або неправильний склад шкірного сала, що може погіршувати порушення бар'єрної функції епідермісу і створювати сприятливе середовище для надмірного росту грибів *Malassezia*. Порушення цілості епідермального бар'єра дає змогу *Malassezia* та їхнім метаболітам проникати в епідерміс і зумовлювати імунну відповідь у вигляді запалення, яке своєю чергою порушує процеси диференціації кератиноцитів та погіршує стан епідермального бар'єра. До порушення епідермального бар'єра також призводить свербіж із подальшим розчухуванням шкіри [6].

Себорейний дерматит, як і atopічний дерматит та псоріаз, належать до групи запальних захворювань шкіри, які мають різні тригерні чинники, але спільні патофізіологічні характеристики запального процесу, супроводжуючись порушенням процесів проліферації кератиноцитів та епідермального бар'єра [2]. Аналогічно до atopічного дерматиту та псоріазу при СД спостерігається надмірна трансепідермальна втрата води та зниження гідратації рогового шару. Своєю чергою недостатня гідратація призводить до порушення цілості рогового шару і його бар'єрної функції [9]. Проте на відміну від ато-

пічного дерматиту та псоріазу при СД увагу привертає наявність дисбактеріозу на поверхні шкіри, який виявляється надмірними кількісними показниками із широкою видовою різноманітністю умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. За результатами генно-біологічних досліджень бактеріальної мікрофлори на ділянках вогнищ ураження та клінічно здоровій шкірі у пацієнтів із СД було виявлено надмірну кількість бактерій *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* та *Propionibacterium* на обох ділянках зі значним переважанням *Acinetobacter*, *Staphylococcus* та *Streptococcus* власне на ділянках ураження. Беручи до уваги активну участь цих мікроорганізмів у процесах гідролізу шкірного сала, їх можна вважати вагомими етіопатогенетичними чинниками СД [2, 5].

Окрім дисбактеріозу на шкірі, у 76,5% хворих на СД виявляють дисбіоз кишечника, який виявляється зменшенням кількості облигатної мікрофлори (біфідо- і лактобактерій), дисбалансом кишкової палички і збільшенням кількості умовно-патогенної флори (ентеробактера, цитробактера, епідермального стафілокока, дріжджоподібних грибів роду *Candida*). Аналіз якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника дав змогу виявити залежність ступеня тяжкості СД від кількості мікробіологічних порушень та тривалості дерматозу (при посиленні тяжкості дисбіозу кишечника відзначали більш поширене і тяжке ураження шкіри) [1].

Вибір раціональної фармакотерапії має ґрунтуватися на існуючих даних доказової медицини про етіопатогенез СД. Одним зі стандартів терапії при цьому захворюванні досі залишаються топічні протигрибкові препарати. Нещодавно проведені *in vivo* дослідження впливу топічного кетоконазолу на грибову мікрофлору на ділянках ураження у пацієнтів із СД продемонстрували абсолютно неочікувані результати: в більшості випадків кетоконазол не зменшував кількість грибів *Malassezia* на цих ділянках, проте в усіх випадках спостерігалось зменшення виразності клінічних виявів СД, що може свідчити про інші механізми впливу, зокрема про протизапальні властивості препарату. На сьогодні першою лінією терапії при СД є місцеві імуномодулювальні лікарські засоби. Беручи до уваги потенційні побічні ефекти топічних глюкокортикостероїдів, згідно із сучасними рекомендаціями та протоколами перевагу слід надавати топічним інгібіторам кальциневрину. Результати клінічних досліджень свідчать, що клінічний ефект від застосування мазі такролімусу при СД досягає піку протягом перших 2 тиж терапії. Після відміни лікування у хворих, що використовували топічні

інгібітори кальциневрину, загострення СД характеризувались значно слабшими виявами, ніж у пацієнтів групи контролю. Окрім цього, такролімус у формі мазі виявляє протигрибкові властивості щодо грибів роду *Malassezia* [4, 5, 10].

Протягом останнього десятиріччя значно зростає зацікавленість у дослідженнях ефективності та механізмів дії про- та пребіотиків у терапії запальних захворювань шкіри. Враховуючи дані доказової медицини про здатність пероральних пробіотиків впливати не лише на стан мікрофлори та імунної системи травного тракту, а й чинити вплив на інші органи, у першу чергу на шкіру (зменшення трансепідермальної втрати води, покращення цілості рогового шару епідермісу, протизапальні властивості (особливо *L. rhamnosus GG*) та модуляція імунної відповіді за рахунок регуляції Toll-like-рецепторів та ін.), а також наявність потенційних таргетів у етіопатогенезі СД (дисбіоз травного тракту та шкіри, гіперреактивність імунної системи, порушення цілості епідермального бар'єра та ін.), абсолютно логічним є припущення про доцільність використання препаратів цієї групи для терапії СД. Підтвердженням цього є результати клінічних досліджень впливу пробіотиків на перебіг СД у дорослих пацієнтів, які демонструють високу ефективність пробіотиків як монотерапевтичного підходу [7, 8].

Враховуючи наведені вище факти стосовно ефективності монотерапії такролімусу у формі мазі та системних пробіотиків у терапії СД, а також глибше вивчивши аспекти етіопатогенезу цього захворювання, було вирішено провести клінічне дослідження, спрямоване на порівняння ефективності комбінованої терапії топічним такролімусом (мазь «Протопик» 0,1%) із пероральним симбіотиком «ДермаПРО» (*Lactobacillus rhamnosus GG AF ATCC 53103*) та монотерапії топічним такролімусом у пацієнтів із СД. Окрім цього, ще одним завданням дослідження було детальніше вивчити роль бактеріальної та грибової мікрофлори (зокрема грибів роду *Malassezia*) у патогенезі СД.

Матеріали та методи

Дослідження проводили за участю 25 пацієнтів із СД. Перед початком запланованої фармакотерапії, а також по завершенні першого та другого етапів терапії оцінювали ступінь виразності СД: еритеми та лущення — за шкалою візуальної оцінки та окремо за результатами дерматоскопічного дослідження (діапазон 0—4 бали за спеціально розробленими шкалами) та свербіж — за візуальною аналоговою шкалою (0—10 балів). Усім пацієнтам проводили мікробіологічний культуральний аналіз мазків з уражених діля-

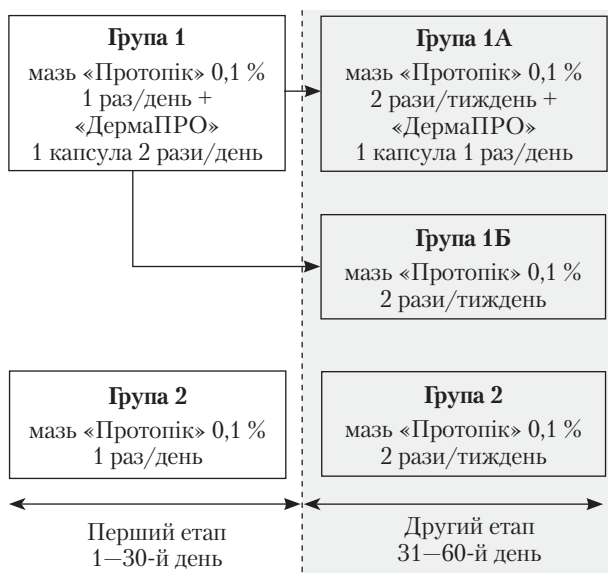


Рис. 1. Схема протоколу дослідження

нок, фіксуючи видову різноманітність та кількість КУО патогенних і умовно-патогенних грибів та бактерій для більш детального дослідження їхнього потенційного впливу на перебіг захворювання та відповідь на терапію.

Враховуючи хронічний перебіг СД та особливості топічного застосування інгібіторів кальциневрину (наявність схем інтермітуючого застосування), дослідження складалось з двох етапів (рис. 1).

Перший етап тривав 30 днів, упродовж яких 15 пацієнтів групи 1 застосовували комбіновану терапію («ДермаПРО» у дозі $1,5 \cdot 10^9$ КУО по одній капсулі 2 рази на день) та наносили мазь «Протопік» 0,1% на уражені ділянки шкіри один раз на день ввечері. Група 2 (10 пацієнтів) отримувала монотерапію 0,1% маззю «Протопік» 1 раз на день. На 30-й день у всіх пацієнтів повторно оцінювали візуальні симптоми, дані самооцінки ступеня свербіжжю та результати мікробіологічного аналізу. Із 31-го дня усі пацієнти змінювали режим нанесення мазі «Протопік» зі щоденного до застосування двічі на тиждень (другий етап). При цьому 15 пацієнтів групи 1 розділили на дві окремі підгрупи – 1А (8 осіб) і 1Б (7). Підгрупа 1А продовжила прийом «ДермаПРО» по 1 капсулі щоденно разом із застосуванням мазі «Протопік» 2 рази на тиждень, тоді як підгрупа 1Б припинила прийом «ДермаПРО» та здійснювала лише топічну монотерапію маззю «Протопік» 2 рази на тиждень. Цей етап тривав 30 днів, по завершенні яких повторно оцінювали перебіг СД.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили у програмному середовищі R3.4.3.

Оскільки шкали еритеми, лущення і свербіжжю є порядковими, для визначення і порівняння впливу комбінованого лікування та топічної монотерапії для оцінки стану пацієнта за шкалами для визначення ступеня тяжкості еритеми, лущення, свербіжжю використовували модель порядкової логістичної регресії з кумулятивним зв'язком та змішаними ефектами (mixed effects logistic regression with cumulative link). Ефективність лікування визначали як відношення шансів (*odds ratio* – OR) між показниками до та після лікування. OR та їхні 95% довірчі інтервали отримували шляхом експоненціювання регресійних коефіцієнтів моделей порядкової логістичної регресії.

Колонізацію шкіри окремими родами та видами патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів вивчали як окремий фактор впливу на ефективність лікування. Для цього відповідні індикатори (наявність/відсутність певного роду чи виду мікроорганізмів) вносили до регресійних моделей, обчислювали їхні регресійні коефіцієнти та визначали статистичну значущість. Кількість КУО мікроорганізмів на мазках з уражених ділянок шкіри привели до порядкової шкали із рівнями «ріст відсутній», «1–49 КУО», «50–100 КУО», «> 100 КУО», «суцільний ріст».

Результати та обговорення

При порівнянні результатів обстежень пацієнтів перед початком та через 2 міс лікування (перший і третій візити) можна прямо порівняти між собою ефективність випробовуваних терапевтичних стратегій: комбінованої терапії впродовж 2 міс (підгрупа 1А), комбінованої терапії протягом 1 міс із переходом на підтримувальне лікування із застосуванням лише топічної терапії (підгрупа 1Б) та топічної монотерапії впродовж 2 міс (група 2). Результати такого моделювання показали (таблиця), що усі три випробувані терапевтичні стратегії ефективно зменшили еритему, лущення та свербіжжю при СД. При цьому підгрупи 1А та 1Б продемонстрували зменшення ознак СД більшою мірою та мали статистично значущу перевагу (рис. 2–4). При додатковому використанні «ДермаПРО» спостерігали значно виразніше зменшення колонізації уражених ділянок шкіри патогенними та умовно-патогенними бактеріями (OR 29,0; $p = 0,015$). Використання препарату «ДермаПРО» впродовж 2 міс у комбінації із топічною терапією маззю «Протопік» мало перевагу над стратегією одномісячного комбінування із подальшим переходом на топічну монотерапію.

Також досліджували мікрофлору на ділянках ураження шкіри СД та аналізували залежність

Таблиця. OR для первинних та вторинних кінцевих точок при лікуванні СД у підгрупах 1А, 1Б та групі 2 (порівняння до та після 2 міс лікування), (OR (95% довірчий інтервал) (p-величина))

Показник	Підгрупа 1А (n = 8) комбінована терапія протягом 2 міс	Підгрупа 1Б (n = 7) монотерапія після комбінованої терапії	Група 2 (n = 10) монотерапія протягом 2 міс	Відмінність між групами 1А і 2	Відмінність між групами 1Б і 2
<i>Первинні кінцеві точки</i>					
Еритема (візуально)	Повністю зникла у всіх пацієнтів	0,00007 [< 0,00001; 0,0020] (p = 0,00091)	0,0022 [0,00004; 0,11] (p = 0,0022)	—	32,7 [1,0; 1076] (p = 0,050)
Еритема (результати дерматоскопічного дослідження)	OR < 0,00001 [< 0,00001; < 0,00001] (p < 0,00001)	OR < 0,00001 [< 0,00001; < 0,00001] (p < 0,00001)	OR < 0,00001 [< 0,00001; < 0,00001] (p < 0,00001)	OR > 10000 [> 10000; > 10000] (p < 0,00001)	OR > 10000 [4428; > 10000] (p < 0,00001)
Лущення (візуально)	—	—	—	—	—
Лущення (результати дерматоскопічного дослідження)	OR < 0,00001 [< 0,00001; 0,012] (p = 0,00060)	0,0083 [0,00037; 0,18] (p = 0,0024)	0,042 [0,0042; 0,41] (p = 0,0064)	1301 [8,3; > 10000] (p = 0,0055)	5,0 [0,29; 88] (p = 0,27)
Свербіж (самооцінка)	0,00027 [< 0,00001; 0,021] (p = 0,00022)	0,0027 [< 0,00001; 0,091] (p = 0,00096)	0,087 [0,010; 0,76] (p = 0,027)	319 [7,3; 1394] (p = 0,0028)	31,8 [1,4; 737] (p = 0,031)
<i>Вторинні кінцеві точки</i>					
Колонізація патогенними та умовно-патогенними грибами	0,079 [0,012; 0,54] (p = 0,0094)	0,025 [0,0027; 0,24] (p = 0,0013)	0,0075 [0,00078; 0,072] (p < 0,00001)	0,095 [0,0076; 1,2] (p = 0,068)	0,29 [0,021; 4,2] (p = 0,36)
Колонізація патогенними та умовно-патогенними бактеріями	0,094 [0,014; 0,62] (p = 0,018)	—	2,73 [0,48; 15] (p = 0,26)	29,0 [1,9; 433] (p = 0,015)	—

терапевтичного ефекту від виду і ступеня заселення уражених ділянок шкіри патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами.

Серед 25 хворих на СД суцільний ріст патогенних та умовно-патогенних грибів відзначено у 44%, у 32% — кількість КУО грибів перевищувала 100, у 12% — вона була у межах 50–100 та ще у 12% — росту грибів при посіві на агар Сабуро не спостерігали. Серед виявлених грибів переважали представники роду *Candida* (11 осіб,

44%), *Malassezia* (3 особи, 12%), *Actinomyces* (2 особи, 8%) та поєднана колонізація родами *Candida* та *Malassezia* (5 осіб, 20%).

У багатьох учасників дослідження були виявлені різні види патогенних та умовно-патогенних бактерій, зокрема *S. aureus* (9 пацієнтів, 36%), *P. aeruginosa* (5 пацієнтів, 20%), *S. agalactiae* (3 пацієнти, 12%), *S. epidermidis* (6 пацієнтів, 24%), *K. pneumoniae* (1 пацієнт, 4%), *E. cloacae* (1 пацієнт, 4%), *P. vulgaris* (1 пацієнт, 4%) та

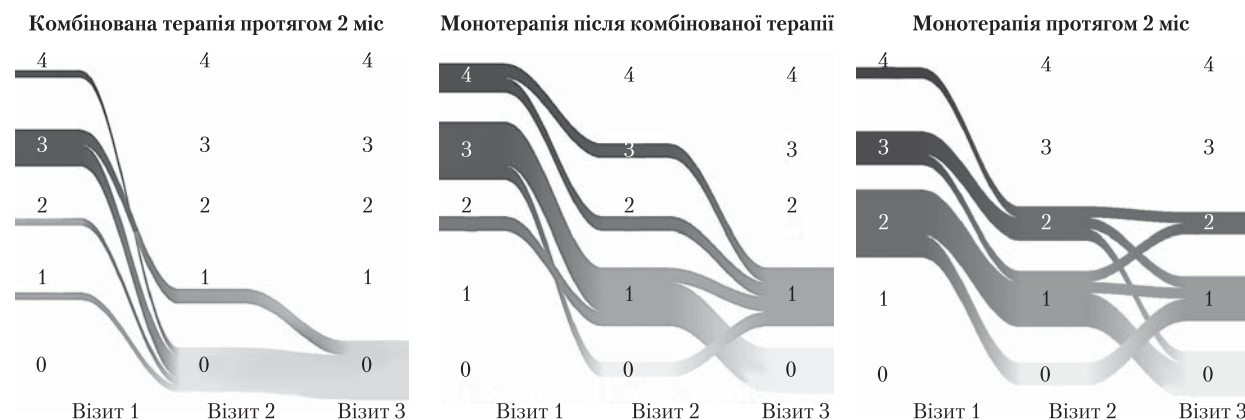


Рис. 2. Ступінь еритеми за візуальною оцінкою

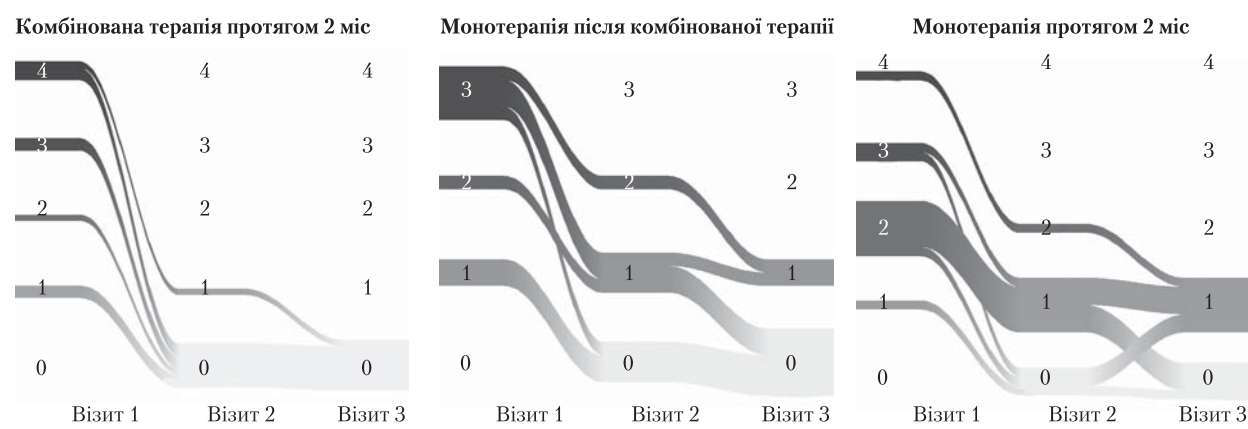


Рис. 3. Ступінь лущення шкіри за візуальною оцінкою

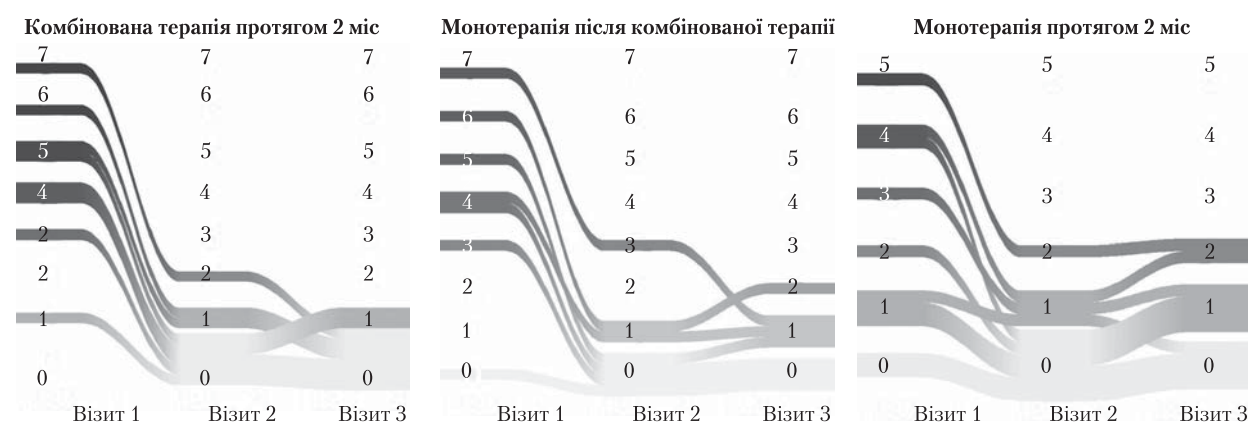


Рис. 4. Ступінь свербіж (самооцінка за аналоговою шкалою)

S. haemolyticus (1 пацієнт, 4%). Суцільний ріст патогенних (умовно-патогенних) бактерій на поживному середовищі спостерігали у посівах 3 (12%) пацієнтів, ще у 11 (44%) кількість КУО патогенних (умовно-патогенних) бактерій перевищувала 100. При цьому у матеріалах 4 (16%) пацієнтів виявлено ріст кількох патогенних видів одночасно. І лише у 2 (8%) осіб у взятих для посіву зразках не виявили патогенних чи умовно-патогенних бактерій.

Для вивчення можливого впливу на ефективність лікування СД наявності на уражених ділянках шкіри патогенних та умовно-патогенних грибів та бактерій відповідні чинники вносили у моделі порядкової логістичної регресії (зі змішаними ефектами).

Слід відзначити, що ступінь еритеми за візуальною оцінкою протягом усього дослідження значною мірою корелював із кількістю патогенних та умовно-патогенних грибів при посіві мазків ($r = 0,54$; $p < 0,00001$) та помірно корелював із кількістю патогенних та умовно-патогенних бактерій ($r = 0,35$; $p = 0,0022$). Досліджуючи вплив колонізації уражених ділянок шкіри різни-

ми мікроорганізмами на ступінь зменшення еритеми при лікуванні, виявлено, що саме виразна еритема зі значним ступенем колонізації як патогенними (умовно-патогенними) грибами, так і бактеріями піддається терапевтичній корекції більшою мірою, ніж виразна еритема на ділянці, не населеній істотною кількістю цих мікроорганізмів, про що свідчить значення $OR < 1$. Цей ефект прискореного затухання еритеми чітко виразний при колонізації саме грибами роду *Malassezia* або *S. aureus* ($OR 0,38$ та $0,30$ відповідно), в той же час еритема погано нормалізується за наявності на ураженій ділянці *Actinomyces spp.* ($OR 7,20$; $p = 0,21$) та меншою мірою — *Candida spp.* ($OR 1,64$; $p = 0,51$). За результатами дерматоскопічного дослідження прискорене затухання еритеми ($OR 0,15$; $p = 0,078$) виявлене у випадках колонізації уражених ділянок шкіри *S. epidermidis*.

Подібним чином ступінь лущення за візуальною оцінкою протягом усього дослідження значною мірою корелював із кількістю патогенних та умовно-патогенних грибів при посіві мазків ($r = 0,66$; $p < 0,00001$) та помірно корелював із кількістю патогенних та умовно-патогенних бак-

терій ($r = 0,41$; $p = 0,00019$). При цьому зменшення лущення шкіри за наявності значної кількості грибів дещо сповільнювалось (OR 1,35; $p = 0,32$). Особливо виразним таке сповільнення було за наявності *Actinomyces spp.* (OR 14,7; $p = 0,089$), *Malassezia spp.* (OR 1,73; $p = 0,51$) та *S. aureus* (OR 2,75; $p = 0,21$). Результати дерматоскопічного дослідження лущення шкіри також показали значне сповільнення процесу зникнення лусочок під час лікування за наявності *Actinomyces* та *Malassezia spp.* і значне прискорення цього процесу в разі заселення *S. epidermidis*.

Ступінь свербіжності за даними самооцінки за допомогою аналогової шкали також значною мірою корелював із колонізованістю уражених ділянок патогенними та умовно-патогенними грибами ($r = 0,56$; $p < 0,00001$) та помірно корелював із колонізованістю патогенними та умовно-патогенними бактеріями ($r = 0,31$; $p = 0,0075$). Свербіж погано піддавався корекції за наявності *Actinomyces spp.* (OR 10,3; $p = 0,25$) та зменшувався в разі переважання *Malassezia spp.* (OR 0,20; $p = 0,088$).

Висновки

Результати проведеного дослідження показали статистично значущі кореляції між перебігом СД/його відповіддю на терапію та видовою/

кількісною різноманітністю мікрофлори на ділянках ураженої шкіри. Проте для глибшого вивчення цього феномену необхідне проведення клінічного дослідження за участі більшої кількості пацієнтів.

Згідно із сучасними рекомендаціями та відповідно до протоколів перевагу в топічній терапії СД слід надавати інгібіторам кальциневрину.

Беручи до уваги дані сучасної літератури стосовно залежності перебігу СД від дисбалансу мікробіоти кишечника, результати нашого дослідження, які підтвердили наявність значних виявів дисбактеріозу на ділянках ураженої СД шкіри (як грибами, так і бактеріями), а також відомості про протизапальні властивості про-/пребіотиків та їхню ефективність у зменшенні клінічних виявів СД, доцільним є використання системних пробіотиків як основних засобів для корекції дисбалансу мікрофлори у пацієнтів із СД.

Значна перевага комбінованої терапії 0,1% маззю такролімусу + пероральним препаратом *Lactobacillus rhamnosus GG AF ATCC53103* (мазь «Протопик» 0,1% + симбіотик «ДермаПРО») над монотерапією 0,1% маззю такролімусу дає змогу зробити висновок про доцільність розгляду досліджуваної комбінованої методики як терапії першої лінії при СД.

Список літератури

1. Нарожна М.В. Себорейний дерматит: патогенетичні аспекти та комплексне лікування з урахуванням статусу вітаміну D, стану вродженого імунітету та мікробіоценозу кишечника. Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Харків, 2018.— 16 с.
2. Bakardzhiev I. New Insights into the Etiopathogenesis of Seborrheic Dermatitis // J. Clin. Res. Dermatol.— 2017.— Vol. 4 (6).— P. 1–5. doi: 10.15226/2378-1726/4/1/00152.
3. Bukvić Mokoš Z., Kralj M., Basta-Juzbašić A., Lakoš Jukić I. Seborrheic dermatitis: an update // Acta Dermatovenol. Croat. ADC.— 2012.— Vol. 20 (2).— P. 98–104.
4. Cook B.A., Warshaw E.M. Role of topical calcineurin inhibitors in the treatment of seborrheic dermatitis: a review of pathophysiology, safety, and efficacy // Am. J. Clin. Dermatol.— 2009.— Vol. 10 (2).— P. 103–118.
5. Paulino L.C. New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota // Eur. J. Dermatol.— 2017.— Vol. 27 (1).— P. 4–7.
6. Piquero-Casals J., Hexsel D., Mir-Bonafé J.F., Rozas-Muñoz E. Topical Non-Pharmacological Treatment for Facial Seborrheic Dermatitis // Dermatol. Ther.— 2019.— Vol. 9 (3).— P. 469–477.
7. Reygagne P., Bastien P., Couavoux M.P. et al. The positive benefit of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff // Benef. Microbes.— 2017.— Vol. 8 (5).— P. 671–680.
8. Roudsari M.R., Karimi R., Sohrabvandi S., Mortazavian A.M. Health effects of probiotics on the skin // Crit. Rev. Food Sci. Nutr.— 2015.— Vol. 55 (9).— P. 1219–1240.
9. Suchonwanit P., Triyankulsri K., Ploydaeng M., Leerunyakul K. Assessing Biophysical and Physiological Profiles of Scalp Seborrheic Dermatitis in the Thai Population [Internet] // BioMed. Res. Int.— 2019.— Article ID 5128376. doi: 10.1155/2019/5128376.
10. Treatment of Seborrheic Dermatitis in Asia: A Consensus Guide [Internet]. [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4908450>.

Ю.В. Андрашко^{1,2}, Р.Р. Яремкевич^{1,2}, Г.Н. Коваль², О.Т. Девиняк²

¹Лечебно-диагностический центр «Асклетья», Ужгород

²Ужгородский национальный университет

Исследование эффективности комбинированной терапии топическим ингибитором кальциневрина — мазью «Протопик» 0,1% с симбиотиком «ДермаПРО» в лечении себорейного дерматита в сравнении с монотерапией мазью «Протопик» 0,1%

Цель работы — сравнить эффективность комбинированной терапии топическим такролимусом (мазь «Протопик» 0,1%) с пероральным симбиотиком «ДермаПРО» (*Lactobacillus rhamnosus GG*) и монотерапии топическим такро-

лимусом у пацієнтів с себорейним дерматитом (СД) и исследовать роль бактериальной и грибковой микрофлоры (в том числе грибов рода *Malassezia*) в патогенезе СД.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 25 пациентов с СД. Перед началом запланированной фармакотерапии, а также по завершении первого и второго этапов терапии оценивали степень выраженности СД: эритемы и шелушения — по шкале визуальной оценки и отдельно по результатам дерматоскопического исследования (диапазон 0–4 балла по специально разработанным шкалам), зуда — по визуальной аналоговой шкале (0–10 баллов). Всем пациентам проводили микробиологический культуральный анализ мазков с пораженных участков, фиксируя видовое разнообразие и количество КОЕ патогенных и условно-патогенных грибов и бактерий для более детального исследования их потенциального влияния на течение заболевания и ответ на терапию.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенного исследования показали статистически значимые корреляции между характером течения СД/его ответом на терапию и видовым/количественным разнообразием микрофлоры на участках пораженной кожи. Комбинированный режим терапии признан намного более эффективным, чем режим топической монотерапии.

Выводы. Значительное преимущество комбинированной терапии 0,1% мазью такролимуса + пероральным препаратом *Lactobacillus rhamnosus GG AF ATCC53103* (мазь «Протопик» 0,1% + симбиотик «ДермаПРО») над монотерапией 0,1% мазью такролимуса позволяет сделать вывод о целесообразности рассмотрения исследуемой комбинированной методики в качестве терапии первой линии при СД.

Ключевые слова: себорейный дерматит, комбинированная терапия, пробиотики, топические ингибиторы кальциневрина.

Yu.V. Andrashko^{1,2}, R.R. Yaremkevych^{1,2}, G.M. Koval², O.T. Devinyak²

¹Treatment and Diagnostic center «Asclepius», Uzhhorod

²Uzhhorod National University, Uzhhorod

A study of the effectiveness of combination therapy with a tonic calcineurin inhibitor — 0.1 % *Protopic* ointment and *DermAPRO* symbiotic in the treatment of seborrheic dermatitis compared with 0.1 % *Protopic* ointment monotherapy

Objective — to compare the effectiveness of combination therapy with topical tacrolimus (0.1 % *Protopic* ointment) with the oral symbiotic *DermAPRO* (*Lactobacillus rhamnosus GG*) and topical tacrolimus monotherapy in patients with seborrheic dermatitis (SD) and to investigate the role of bacterial and fungal microflora (including fungi of the *Malassezia* genus) in the pathogenesis of diabetes.

Materials and methods. The study involved 25 patients with diabetes. Before the start of the planned pharmacotherapy, as well as at the end of the first and second stages of therapy, the severity of diabetes was assessed: erythema and peeling — on the scale of visual assessment and according to the results of dermatoscopy (range 0–4 points on specially developed scales), pruritus — on visual analog scale (0–10 points). All patients underwent microbiological culture analysis of smears from the affected areas, with the recording of the species diversity and the number of CFU of pathogenic and conditionally pathogenic fungi and bacteria for a more detailed study of their potential impact on the course of the disease and response to therapy.

Results and discussion. The results of the study showed statistically significant correlations between the nature of the course of diabetes/its response to therapy and the species/quantitative diversity of microflora in the affected skin. The combined treatment regimen was recognized as much more effective than the topical monotherapy regimen.

Conclusions. A significant advantage of combination therapy with 0.1 % tacrolimus ointment + oral *Lactobacillus rhamnosus GG AF ATCC53103* ointment (0.1 % *Protopic* ointment + *DermAPRO* symbiotic) over monotherapy with 0.1 % tacrolimus ointment suggests that it is advisable to consider the combined method under study as a first-line therapy for diabetes.

Key words: seborrheic dermatitis, combined therapy, probiotics, topical calcineurin inhibitors. □

Дані про авторів:

Андрашко Юрій Володимирович, проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб Ужгородського національного університету, лікар-дерматовенеролог, зав. поліклінічного відділення лікувально-діагностичного центру «Асклепій», Ужгород

Яремкевич Роман Романович, асист. кафедри шкірних та венеричних хвороб Ужгородського національного університету, лікар-дерматовенеролог, гол. лікар лікувально-діагностичного центру «Асклепій»

88000, Закарпатська обл., м. Ужгород, вул. Другетів, 97

E-mail: r.yaremkevych@gmail.com

Коваль Галина Миколаївна, проф., зав. кафедри мікробіології, вірусології та епідеміології з курсом інфекційних хвороб Ужгородського національного університету

Девіняк Олег Теодозійович, доц., зав. кафедри фармацевтичних дисциплін Ужгородського національного університету