

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова робота
праця на правах рукопису

ОДІНЦОВА ІННА ВІТАЛІВНА

УДК 616.53-008.8:616.5-001/-002:616.34]-07-08-093

**ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ З УРАХУВАННЯМ
МІКРОБНОГО СКЛАДУ ШКІРИ ТА ШЛУНКОВО-КИШКОВОЇ СИСТЕМИ**

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і

текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Інна ОДІНЦОВА

Науковий керівник: Дюдюн Анатолій Дмитрович, д. мед. н., професор

Дніпро – 2022

АНОТАЦІЯ

Одінцова І. В. Терапія хворих на себорейний дерматит з урахуванням мікробного складу шкіри та шлунково-кишкової системи. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я) - Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2022.

Дисертація присвячена теоретичному узагальненню сутності себорейного дерматиту і новому вирішенню наукової задачі підвищення ефективності лікування хворих на цю недугу шляхом призначення комплексної диференційованої терапії з урахуванням мікробіоти шкіри та шлунково-кишкової системи.

У дисертаційній роботі для вирішення поставлених задач застосовано загальноклінічні, біохімічні, бактеріологічні, статистичні методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 78 хворих на себорейний дерматит, більшість з яких представлена особами віком 25 - 50 років. Серед хворих на себорейний дерматит більшість обстежених склали чоловіки – 53 особи (67,95 %), решту – жінки 25 осіб (32,05 %), що відповідає гендерним епідеміологічним особливостям захворювання. Контрольну групу для порівняння лабораторних показників представлено 30 практично здоровими добровольцями віком 22-52 років. Соціальна структура досліджуваного контингенту хворих була представлена службовцями (32 - 41,0%), робочими (12 - 15,4%), студентами (15 – 19,2%) та тимчасово непрацюючими особами (19 – 24,4%).

Індекс маси тіла у здорових осіб складав $24,1 \pm 1,1 \text{ кг/м}^2$ та статистично достовірно не відрізнявся від ІМТ у хворих на себорейний дерматит: так, зазначений показник у представників цієї групи становив $25,6 \pm 0,72 \text{ кг/м}^2$.

Маніфестація себорейного дерматиту розпочиналися з ураження волосистої частини голови у 56 (71,8%), а і інших ділянок шкіри – у 22 (28,2%) осіб. Надалі патологічний процес у 30 (38,5%) пацієнтів поширювався на шкіру обличчя, у 26 (33,3%) – на інші ділянки шкірного покриву. Анамнестичні дані дозволили

встановити залежність рецидивів себорейного дерматиту від пори року. Так, у більшості хворих (58) загострення захворювання були пов'язані із сезонністю: у 41 хворого (52,6%) вони виникали восени та взимку, у 17 (21,8%) – навесні та влітку, у 20 хворих (25,4%) не залежали від сезону.

З урахуванням показника SDASI, у 43 (55,1%) хворих на себорейний дерматит встановлено легкий ($1,6 \pm 0,04$ балів), у 30 (38,5%) – помірний ($6,5 \pm 0,05$ балів) і у 5 (6,4%) – тяжкий ($12,0 \pm 0,06$ балів) ступінь перебігу дерматиту. В середньому SDASI у хворих на себорейний дерматит складав $3,83 \pm 0,05$ бала.

Мікробіологічне дослідження хворих на себорейний дерматит основної групи дозволило виявити як сапрофітні, так і патогенні мікроорганізми. Так, у 90% контингенту хворих основної групи виявлено *Malassezia spp.*, *S. capitis* – у 82,00%, *S. epidermidis* – 50,00%, *S. hominis* – 32,14%, *Micrococcus spp.* – 36,00%, *S. aureus* і *S. haemolyticus* – у 8,00%, *S. saprophyticus* – у 6,00%.

У здорових осіб контрольної групи рівень виявлених мікроорганізмів був нижчим і складав: *Malassezia spp.* – 3,33%, *S. hominis* – 13,33%, *Micrococcus spp.* та *S. saprophyticus* – 10,00%, а *S. haemolyticus* – 3,33%.

В осередках ураженої шкіри хворих на себорейний дерматит основної і референтної груп якісний склад мікробіоти статистично не відрізнявся ($p > 0,05$). Спільним фактором в обох групах є виявлення у 90% *Malassezia spp.* та підвищення частоти умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів.

Частота загального мікробного обсіменіння шкіри (% на 100 осіб) серед обстежених хворих на себорейний дерматит складала 279,49 % (95,0 % ДІ 183,5-280,5) і була дещо нижчою в основній групі дослідження – 318,00% (95,0 % ДІ 227,1-430,1), ніж у референтній групі – 321,43% (95,0 % ДІ % 219,9-313,5) без статистично значущих відмінностей між ними ($p = 0,097$).

Кількість мікроорганізмів, які виявлялися у одного хворого, варіювала в межах від 0 до 9, в середньому 3,0 (2,0; 4,0) за медіанним значенням. Серед обстежених основної групи спостерігалось від 1 до 3-х мікроорганізмів у 76,0 % пацієнтів, у групі порівняння – у 60,7 %.

На першому місці за частотою серед усіх хворих на себорейний дерматит зустрічалось ураження *Malassezia spp.*, яке виявлено у переважної більшості обстежених, на другому місці знаходилися *S. capitis*, на третьому – *S. epidermidis*. З невеликою частотою зустрічалися *S. aureus*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*.

Натепер підтверджується провідна роль грибів *Malassezia* у виникненні та перебігу себорейного дерматиту. З урахуванням літературних даних та результатів наших досліджень, ми вважаємо, що у комплексне лікування хворих на себорейний дерматит повинні призначатися лікарські засоби, які володіють антимікотичною та антибактеріальною активністю.

Відповідно вишевикладеному, хворим на себорейний дерматит основної групи місцево призначали екстемпорально виготовлений композиційний лікарських засіб у вигляді крему, який містить піроктон оламін, нафталан знесмолений і допоміжні речовини. Вибір піроктону оламіну (октопіроксу) базувався на тому, що октопірокс разом з вираженою антимікотичною дією виявляє широкий спектр антибактеріальної активності відносно як до грам-позитивних, так і грам-негативних патогенних мікроорганізмів. Октопірокс характеризується гарною переносимістю та нешкідливістю при зовнішньому застосуванні, а також наявністю дезодоруючого ефекту. Композиційний склад піроктон оламіну з нафталаном знесмоленим в кремні для місцевої терапії хворих на себорейний дерматит сприяє нормалізації ліпідної мантії, нормальній кератинізації та десквамації, усуненню свербезу та запалення уражених шкірних покривів.

Хворим на себорейний дерматит порівняльної групи ми призначали клотримазол 1% крем. Клотримазол володіє антимікотичною активністю, а також діє на грам-позитивні та грам-негативні мікроорганізми.

При вивченні мікробного складу слизової оболонки товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит визначено достовірне зниження кількості біфідобактерій, лактобактерій, кишкової палички і бактероїдів при статистично значимому збільшенні дріжджоподібних грибів роду *Candida* та коринебактерій у порівнянні з групою здорових осіб.

Аналіз результатів кількісного складу мікроорганізмів товстого кишечника дозволив нам констатувати у 25 (32,05%) хворих на себорейний дерматит зменшення біфідобактерій у середньому до $\log (7,32 \pm 1,56)$ КУО/г, що відповідало першому ступеню дисбіозу. У 35 (44,87%) обстежених спостерігався другий ступінь дисбіозу, за якого рівень біфідобактерій складав $\log (5,38 \pm 0,76)$ КУО/г при фізіологічному значенню показника $\log 9,11 \pm 1,85$ КУО/г. Паралельно спостерігалось зниження рівня лактобацил до $\log (6,28 \pm 1,22)$ КУО/г при першому і $\log (4,26 \pm 1,18)$ КУО/г – другому ступеню дисбіозу. Також встановлено зниження вмісту кишкової палички до $\log (5,52 \pm 0,78)$ КУО/г при першому і до $\log (4,12 \pm 0,72)$ КУО/г – другому ступеню порушень у порівнянні з контрольною групою ($\log 7,42 \pm 1,44$ КУО/г). На тлі зменшення рівня облигатних мікроорганізмів у хворих на себорейний дерматит констатувалося збільшення частки умовно-патогенних представників мікробіоти товстого кишечника. Так, у 25 (32,05%) пацієнтів із першим і у 35 (44,87%) із другим ступенем дисбіозу рівень ентеробактерій складав $\log (8,16 \pm 1,62)$ КУО/г і $\log (12,15 \pm 1,75)$ КУО/г відповідно у порівнянні з контрольною групою ($\log 7,01 \pm 1,23$ КУО/г). Достовірно збільшився рівень грибів роду *Candida* до $\log (2,75 \pm 0,55)$ КУО/г і $\log (4,16 \pm 0,68)$ КУО/г відповідно при $\log 2,04 \pm 0,34$ КУО/г у контрольній групі.

Всім хворим на себорейний дерматит до комплексного лікування включали продукти функціонального харчування. Для нормалізації кількісного та якісного складу мікроорганізмів пацієнтам з дисбіозом товстого кишечника першого та другого ступеню призначали лінекс форте по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2-3 тижнів.

Результати ефективності проведеної терапії оцінювали за динамікою таких симптомів, як інтенсивність еритеми, лущення та свербіж. Виразність симптомів визначали у балах – від 0 до 3.

Щодо оцінки ефективності терапії за показниками тривалості лікування, то вона показала суттєву перевагу підходів, застосованих у основній групі, оскільки тривалість лікування в ній була на 2,0 (95 % ДІ 2,0 – 4,0) дні меншою ($p < 0,001$) порівняно з групою порівняння, де складала в середньому 11,0 (10,0; 14,0) днів.

При визначенні дерматологічного індексу якості життя показано, що середнє значення цього параметра серед усіх обстежених до лікування становило 18,0 (14,0; 22,0) балів, при цьому в основній групі – 18,5 (15,0; 22,0) балів, що статистично не відрізнялося ($p=0,093$) від групи контролю – 16,0 (11,5; 21,5) балів.

Оцінкою дерматологічного індексу якості життя у групах після лікування продемонстровано його достовірно значиме зменшення ($p<0,001$) як серед усіх обстежених – в середньому на 16,0 (13,0; 19,0) балів, так і серед хворих основної групи – на 16,0 (14,0; 19,0) балів і групи порівняння – на 14,5 (10,5; 19,5) балів.

В ракурсі адекватного застосування місцевої терапії у хворих на себорейний дерматит застосовано науково обґрунтований склад м'якої лікарської форми з піроктоном оламіном та нафталаном знесмоленим для зовнішнього застосування в комплексній терапії і профілактиці себорейного дерматиту, що представляє науковий і практичний інтерес та дозволяє розширити фармакотерапевтичний арсенал лікарських засобів для практичної дерматології.

Раціональний підхід до дієти та ретельний підбір засобів догляду за шкірою та волоссям також забезпечував тривалу підтримку сприятливого результату лікування.

Ключові слова: себорейний дерматит, мікробіота шкіри, мікробіоценоз кишечника, антимікробна активність, лікування, ефективність, пробіотики.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Одинцова І.В., Дюдюн А.Д., Поліон Н.М., Молокова В.І. Причини виникнення і розвитку себорейного дерматиту та загальні принципи лікування хворих. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2018 С.81-86. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, опрацьовано результати, сформульовано висновки, підготовлено матеріал до публікації).*
2. Одинцова І. В. Дюдюн А. Д. Особливості складу мікроорганізмів, що населяють слизову оболонку кишечника у хворих на себорейний дерматит.

- Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2019. № 1-2. С. 31-34. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, опрацьовано результати, сформульовано висновки, підготовлено матеріал до публікації)/*
3. Одинцова І. В., Дюдюн А. Д. Склад мікроорганізмів у вогнищі ураження шкіри хворих на себорейний дерматит. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2019. № 3-4. С. 38-41. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, опрацьовано результати, сформульовано висновки, підготовлено матеріал до публікації).*
 4. Одинцова І.В., Дюдюн А.Д., Гладишев В.В., Поліон Н.М. Себорейний дерматит і *Malassezia* spp. Дерматологія та венерологія. 2019. № 3 (85). С. 31-33. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, опрацьовано результати, сформульовано висновки, підготовлено матеріал до публікації)*
 5. Odintsova I.V., Diudiun A.D. The use of extemporal dosage form with pyroctone olamine in the complex treatment of patients with seborrheic dermatitis. *Medicni perspektivi*. 2021; 26(1):191-196 *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, опрацьовано результати, сформульовано висновки, підготовлено матеріал до публікації)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації

6. Полион Н.Н., Одинцова И.В., Дюдюн А.Д., Лаппа Л.В. Развитие очаговой алопеции и методы ее коррекции Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и вич/спид инфекции материалы научной конференции посвященной 95-летию со дня рождения профессора Задорожного Б.А. Харьков 2018 С. 93-103.
7. Одинцова І.В. Частота виявлення *Helicobacter pylori* у хворих на себорейний дерматит. Дерматологія та венерологія 2019. № 3 (85). С. 62-63.
8. Одинцова І.В., Дюдюн А.Д., Поліон Н.М. Поширеність видів *Malassezia* spp. на шкірі хворих на себорейний дерматит. Дерматологія та венерологія 2019. № 3 (85) С. 63-63.

9. Одінцова І.В. Особливості мікробного пейзажу слизової товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит. Матеріали наукової конференції присвяченої 145-річчю професора Гіммеля І.М. «Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції» м. Харків 2019. С.73-75.
10. Одінцова І.В. Клінічні та епідеміологічні особливості перебігу себорейного дерматиту. *Матеріали* Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Твій дерматологічний ребус», 4-5 квітня 2019 р., м. Дніпро.
11. Одінцова І.В., Дюдюн А.Д., Поліон Н.М. Стан функціональної активності печінки у хворих на себорейний дерматит. Тези доповідей X міжнародний медичний конгрес та II міжнародний конгрес з лабораторної медицини «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» Київ 25–27 травня 2021 року.
12. Odintsova I., Diudiun A., Polion N. Causes and development of seborrheic dermatitis, clinical manifestations and management of patients. Polish journal of science № 45, 2021 P.3-6.
13. Одінцова І.В., Поліон Н.М., Дюдюн А.Д. Патогенетичні аспекти, клінічні форми та терапія хворих на себорейний дерматит. Матеріали наукової конференції присвяченої 190-річчю професора О.Я.Бруєва Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції. Харків 2021. с. 37-44.

ANNOTATION

Odintsova I. V. Therapy of patients with seborrheic dermatitis taking into account the microbial composition of the skin and gastrointestinal system. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field 222 "Medicine" (22 Health Care) - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2022.

The dissertation is devoted to theoretical generalization and new approach to the scientific problem of improving the effectiveness of treatment of patients with seborrheic dermatitis by complex differentiated therapy of patients with seborrheic dermatitis, taking into account the microbiota of the skin and gastrointestinal system.

General clinical, biochemical, bacteriological, statistical methods of research were used in the dissertation to solve the tasks. Under our supervision there were 78 patients with seborrheic dermatitis, most of them were patients aged 25 - 50 years. Among patients with seborrheic dermatitis, the majority of the examined were men - 53 people (67.95%), the rest were women - 25 people (32.05%), which corresponds to the gender epidemiological features of the disease. The control group for comparison of laboratory parameters was represented by 30 healthy volunteers aged 22-52 years. Social origin of patients with seborrheic dermatitis was: employees (32 - 41.0%), workers (12 - 15.4%), students (15 - 19.2%), temporarily unemployed (19 - 24.4%).

Body mass index in healthy individuals was 24.1 ± 1.1 kg/m² and was not statistically significantly different from BMI in patients with seborrheic dermatitis. Thus, BMI in patients with seborrheic dermatitis was 25.6 ± 0.72 .

Clinical manifestations of seborrheic dermatitis started with lesions of the scalp in 56 (71.8%) and other skin areas in 22 (28.2%). Subsequently, the pathological process in 30 (38.5%) patients spread to the skin of the face, in 26 (33.3%) to other areas of the skin. Anamnestic data allowed to establish the dependence of seborrheic dermatitis recurrence on the season. Thus, in most patients (58) exacerbations of the disease were associated with seasonality: in 41 patients (52.6%) they occurred in autumn and winter, in 17 patients (21.8%) in spring and summer, in 20 patients (25.4%) they did not depend on the season.

Based on SDASI, 43 (55.1%) patients with seborrheic dermatitis were found to have mild (1.6 ± 0.04 points), 30 (38.5%) - moderate (6.5 ± 0.05 points) and 5 (6.4%) - severe (12.0 ± 0.06 points) severity of dermatitis. On average, SDASI in patients with seborrheic dermatitis was 3.83 ± 0.05 points.

Microbiological examination of patients with seborrheic dermatitis of the main group revealed both saprophytic and pathogenic microorganisms. Thus, *Malassezia spp.* were found in 90% of patients with seborrheic dermatitis of the main group, *S. capitis* in 82.00%, *S. epidermidis* - 50.00%, *S. hominis* - 32.14%, *Micrococcus spp. haemolyticus* - 8,00%, *S. saprophyticus* - 6,00%.

In healthy individuals of the control group, the level of detected microorganisms was lower and was as follows: *Malassezia spp.* 3.33%, *S. hominis* in 13.33%, *Micrococcus spp* and *S. saprophyticus* in 10.00%, and *S. haemolyticus* in 3.33%.

In the lesions of the affected skin of patients with seborrheic dermatitis of the main and comparative groups, the species and percentage composition is not statistically different ($p > 0.05$). A common factor is the detection of *Malassezia spp.* in 90% and an increase in the frequency of opportunistic and pathogenic microorganisms.

The frequency of total microbial contamination of the skin with all the studied species among the examined patients with seborrheic dermatitis was 279.49% (95.0% CI 183.5 - 280.5) and was slightly lower in the study group - 318.00% (227.1 - 430.1) than in the comparison group - 321.43% (95.0% 219.9 - 313.5) without statistically significant differences between the groups ($p = 0.097$).

The number of microorganisms per patient ranged from 0 to 9, with an average of 3.0 (2.0; 4.0) by median value. Among the subjects of the main group, from 1 to 3 microorganisms were observed in 76.0% of patients, in the comparison group in 60.7%.

The first place by frequency among all examined patients with seborrheic dermatitis was occupied by *Malassezia spp.* which was detected in the vast majority of patients, the second place was occupied by *S. capitis*, the third - *S. epidermidis*. *S. aureus*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus* were found with a low rate among all the patients.

Currently, the leading role of *Malassezia* fungi in the occurrence and course of seborrheic dermatitis is confirmed. Based on the references data and our studies, drugs

with antimycotic and antibacterial activity should be prescribed in the complex treatment of patients with seborrheic dermatitis.

Therefore, patients with seborrheic dermatitis of the main group were topically administered an extemporaneously manufactured composite drug in the form of a cream containing pyroctone olamine, desalted naphthalene and excipients. The choice of pyroctone olamine (octopirox) was based on the fact that octopirox has, along with a pronounced antimycotic effect, a broad spectrum of antibacterial activity against both gram-positive and gram-negative pathogens. Octopirox is characterized by good tolerability and harmlessness in external use, as well as the presence of deodorizing effect. Composition of pyroctone olamine with desalted naphthalene in the cream for topical therapy of patients with seborrheic dermatitis promotes normalization of lipid mantle, normal keratinization and desquamation, elimination of itching and inflammation of the affected skin.

Patients with seborrheic dermatitis in the comparison group were prescribed clotrimazole 1% cream. Clotrimazole has antimycotic activity and also acts on gram-positive and gram-negative microorganisms.

In the study of the microbial composition of the mucous membrane of the large intestine in patients with seborrheic dermatitis, a significant decrease in the number of bifidobacteria, lactobacilli, *Escherichia coli* and bacteroids was determined, with a significant increase in yeast-like fungi of the genus *Candida* and *Corynebacteria* compared to a group of healthy individuals.

The analysis of the results obtained on the quantitative composition of microorganisms of the large intestine allowed us to state that in 25 (32.05%) patients with seborrheic dermatitis, a decrease in bifidobacteria on average to $\log (7.32 \pm 1.56)$ CFU/g, forming the first stage of dysbiosis. In 35 (44.87%), forming the second stage of dysbiosis, the level of bifidobacteria was $\log (5.38 \pm 0.76)$ CFU/g with normal values (9.11 ± 1.85). In parallel, there was a decrease in the level of lactobacilli to $\log (6.28 \pm 1.22)$ CFU/g in the first and $\log (4.26 \pm 1.18)$ CFU/g in the second degree of dysbiosis. Also, a decrease in the content of *Escherichia coli* to $\log (5.52 \pm 0.78)$ CFU/g at the first and to $\log (4.12 \pm 0.72)$ CFU/g of the second degree of disorders was found compared to the control group \log

(7.42±1.44) CFU/g. Against the background of a decrease in the level of obligate microorganisms in patients with seborrheic dermatitis, an increase in the proportion of opportunistic representatives of the large intestine microbiota was noted. Thus, in 25 (32.05%) patients with the first and in 35 (44.87%) patients with the second degree of dysbiosis, respectively, the level of enterobacteriaceae was log (8.16±1.62) CFU/g log (12.15±1.75) CFU/g compared to the control group log (7.01±1.23) CFU/g. The level of fungi of the genus *Candida* significantly increased in accordance with log (2.75±0.55) CFU/g and log (4.16±0.68) CFU/g with log (2.04±0.34) CFU/g of the control group.

All patients with seborrheic dermatitis included functional food products in the complex treatment. To normalize the quantitative and qualitative composition of the microorganisms of the first and second degree of the large intestine, Linex Forte was prescribed 1 capsule 2 times a day for 2-3 weeks.

The results of the therapy effectiveness were evaluated by the dynamics of such symptoms as the intensity of erythema, peeling and itching. The severity of symptoms was determined in points - from 0 to 3.

Regarding the assessment of the effectiveness of therapy by the duration of treatment, it showed a significant advantage of the approaches used in the main group, as the duration of treatment in the main group was 2.0 (95% CI 2.0 - 4.0) days shorter ($p < 0.001$) compared to the comparison group and averaged 11.0 (10.0; 14.0) days.

Indicators of the dermatological quality of life index showed that the average score among all subjects before treatment was 18.0 (14.0; 22.0) points; in the main group - 18.5 (15.0; 22.0) points, which was not statistically different ($p = 0.093$) compared to the control group - 16.0 (11.5; 21.5) points.

Evaluation of the dermatological index of quality of life in the groups after treatment showed that it significantly decreased ($p < 0.001$) among all patients - on average by 16.0 (13.0; 19.0) points, and among patients of the main group - by 16.0 (14.0; 19.0) points and the comparison group - by 14.5 (10.5; 19.5) points.

In terms of adequate use of topical therapy in patients with seborrheic dermatitis, a scientifically based composition of a soft dosage form with piroctone olamine and naphthalene desalted for external use in the complex therapy and prevention of seborrheic

dermatitis was used. It represents scientific and practical interest and allows to expand the pharmacotherapeutic arsenal of drugs for practical dermatology.

A rational approach to diet and careful selection of skin and hair care products provided long-term maintenance of a favorable treatment result.

Keywords: seborrheic dermatitis, skin microbiota, intestinal microbiocenosis, antimicrobial activity, treatment, efficacy, probiotics.

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ФОРМИ ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ (огляд літератури)	24
1.1. Загальні причини виникнення і розвитку себорейного дерматиту	24
1.2. Сучасні підходи до лікування хворих на себорейний дерматит	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
2.1. Загальне обстеження пацієнтів	44
2.2. Мікробіологічні дослідження	46
2.2.1. Мікробіологічні дослідження шкіри	47
2.2.2. Дослідження мікробіоти товстого кишечника	48
2.3. Методи терапії хворих на себорейний дерматит	49
2.4. Статистичні методи дослідження	51
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ	53
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ВИДОВОГО СКЛАДУ МІКРОБІОТИ ШКІРИ І ШЛУНКОВО-КИШКОВОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ	67
4.1. Видовий склад мікробіоти шкіри	68
4.2. Особливості мікробного складу шлунково-кишкової системи у хворих на себорейний дерматит	78
РОЗДІЛ 5. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ МІКОТИЧНО-БАКТЕРІАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ ТА ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ	84
РОЗДІЛ 6. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ ТА	

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕНОЇ ТЕРАПІЇ	89
6.1. Обґрунтування комплексного лікування хворих на себорейний дерматит	89
6.2. Результати ефективності проведеної терапії хворих на себорейний дерматит	97
6.3. Результати лабораторного обстеження хворих на себорейний дерматит до і після проведеної терапії	103
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	111
ВИСНОВКИ	132
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	135
ДОДАТКИ	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ - аланінамінотрансфераза

АСТ - аспартатамінотрансфераза

ДІ - довірчий інтервал

ІЛ - інтерлейкін

ІМТ - індекс маси тіла

КУО - колонієутворюючі одиниці

УФО - ультрафіолетове опромінення

ФНП - фактор некрозу пухлини

DLQI (Dermatology Life Quality Index) - дерматологічний індекс якості життя

ІНФ γ - інтерферон γ

М - середнє арифметичне значення

m - стандартна похибка

n - кількість спостережень

p - рівень статистичної значимості

r_s - рангова кореляція Спірмена

SD - стандартне відхилення

SDASI (Seborrheic Dermatitis Area Severity Index) - індекс тяжкості себорейного дерматиту

W – ширина довірчого інтервалу частоти результату

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Себорейний дерматит - хронічне еритемо-сквамозне захворювання шкіри з частими рецидивами, яке розвивається на ділянках шкірного покриву з високою щільністю сальних залоз. Відомо, що на себорейний дерматит страждає близько 2-5% світової популяції. Пік захворюваності спостерігається у віковій групі 20-50 років. Частіше хворіють чоловіки, причому в пубертатний період реєструється понад 25% загальної кількості випадків захворювання. Вважається, що легка форма себорейного дерматиту зустрічається у 15-25% населення, проте хворі цього когтингенту досить часто не звертаються до лікарів для отримання спеціалізованої медичної допомоги. Збільшення кількості хворих, які страждають на себорейний дерматит, реєструють серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, хворобою Паркінсона, алкоголізмом, хронічним панкреатитом, гепатитами, депресіями та деякими іншими патологічними станами [49,51].

Основними чинниками, які обумовлюють розвиток себорейного дерматиту, є підвищена продукція сальних залоз, спадковість, ендокринні розлади, зміна мікробного складу шкіри з активізацією умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів та захворювання шлунково-кишкової системи [48, 53, 72].

Етіологія і патогенез себорейного дерматиту з'ясовані не повністю, проте в його виникненні доведена тригерна роль грибів роду *Malassezia*, які в 1874 році описав Malassez, на честь якого цей рід грибів і отримав свою назву. Як свідчать результати наукових досліджень, гриби роду *Malassezia* як представники тимчасової або постійної мікробіоти шкіри зустрічаються практично у 90% популяції. За класифікацією вони відносяться до сапрофітних, ліпокератофільних, дріжджеподібних грибів, базидіоміцетів. У більшості випадків ці гриби вражають середній і поверхневий відділ рогового шару шкірного покриву і волосяні фолікули. Відомо, що зміна хімічного складу шкірного сала (зниження співвідношення сквалеон/тригліцериди) спричиняє гіперколонізацію шкіри дріжджеподібними

грибами і їх трансформацію в патогенну міцелярну форму. Серед грибів роду *Malassezia* у виникненні себорейного дерматиту беруть участь *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta*, *Malassezia furfur*. При мікробіологічному дослідженні з осередків ураження себорейного дерматиту *Malassezia spp.* виділяється у 83% випадків [67,127, 137, 178].

Дисбіотичні зміни мікробного складу шкіри відіграють провідну роль в етіопатогенезі себорейного дерматиту, однак певне значення в його виникненні мають порушення кількісного складу і якісної характеристики мікроорганізмів, що населяють слизову оболонку кишечника, а також ряд супутніх захворювань [41, 42, 57]. Крім того, досить часто себорейний дерматит зустрічається при депресивних станах, у осіб після PUVA-терапії і у пацієнтів з різноколірним лишаям [141, 148].

За умови поєднання вищезазначених факторів, а також при наявності генетичної схильності до себорейному дерматиту у пацієнта розвивається клінічна картина дерматозу.

Перебіг захворювання нерідко погіршується взимку через сухе повітря в приміщеннях. Сонячне світло у частини хворих викликає загострення, у інших – призводить до поліпшення стану.

За даними наукових публікацій, себорейний дерматит зустрічається частіше і протікає важче у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, тому його тривалий перебіг та торпідність до терапії є безумовним показанням до проведення обстеження на ВІЛ-інфекцію [124].

Прояви дерматиту, що локалізується на відкритих ділянках шкіри, обумовлюють не лише фізичні, а й психічні страждання пацієнтів. У хворих часто спостерігається емоційна лабільність, тривожність, у важких випадках – схильність до депресивних станів, часто виникають соціальні проблеми, а також дисгармонізація у особистих, сексуальних і сімейних стосунках.

З урахуванням вищевикладеного, розробка адекватної раціональної терапії, яка була б спрямована на швидкий регрес патологічної симптоматики при себорейному дерматиті, наразі залишається актуальною проблемою сучасної дерматології. Лікування хворих на себорейний дерматит включає призначення

лікарських засобів як системної, так і топічної дії. Таким пацієнтам широко призначають системні антимікотики з вираженою протигрибковою активністю (флуконазол, інтаконазол, тербінафін), які пригнічують збудника (гриби роду *Malassezia*) і перешкоджають його подальшому розмноженню.

Незважаючи на різноманітність існуючих методик терапії хворих на себорейний дерматит з використанням як місцевої, так і системної терапії, ефективність та безпечність лікування цього захворювання залишається актуальною задачею дерматології як в Україні, так і багатьох країнах світу. Результатами аналізу науково-інформаційних даних продемонстровано, що однією з проблем підвищення ефективності та безпечності терапії хворих на себорейний дерматит є недостатньо розроблені методи комплексного патогенетично-обґрунтованого лікування, направленою на скорочення строків курсової терапії та подовження тривалості ремісії захворювання.

Таким чином, зростання захворюваності на себорейний дерматит і значний вплив захворювання на психоемоціональну сферу, громадсько-соціальну адаптацію хворих обумовлюють ступінь актуальності даної проблеми та спричиняють необхідність подальшого вивчення патогенетичних механізмів розвитку цього дерматозу, що надасть можливість розробки високоефективних методів лікування із застосуванням нових лікарських форм, що й стало предметом чинного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри шкірних та венеричних хвороб ДДМУ «Таргетна терапія хворих на дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом, в умовах коморбідності» (державний реєстраційний № 0114 U 000934 (2018-2021 рр.)). Дисертантом особисто проведено відбір пацієнтів до груп спостереження, представлена комплексна оцінка анамнестичних і клінічних даних, виконано аналіз мікробіологічних, біохімічних і соціологічних досліджень, а також розроблена методика комплексної диференційованої терапії хворих на себорейний дерматит із топічним застосуванням екстемпорально виготовленої м'якої лікарської форми з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленим.

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування та досягнення стійкості ремісії, покращення естетичних показників та якості життя хворих на себорейний дерматит шляхом комплексної терапії з урахуванням мікробіологічного профілю шкіри та шлунково-кишкової системи.

Для досягнення поставленої мети поставлено наступні **завдання:**

1. Провести аналіз гендерно-вікових показників в групах дослідження хворих на себорейний дерматит.

2. Визначити видовий склад мікробіоти шкіри та її асоціацій у зазначеного контингенту хворих.

3. Встановити особливості мікробіологічного складу товстого кишечника пацієнтів із себорейним дерматитом.

4. Дослідити стан шлунково-кишкової системи у хворих на себорейний дерматит.

5. Застосувати композиційну м'яку лікарську форму з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленним у комплексному лікуванні зазначеного контингенту хворих.

6. Розробити комплексний метод лікування хворих на себорейний дерматит із урахуванням мікробіоти шкіри і стану шлунково-кишкового тракту та надати клініко-лабораторну оцінку результатів терапії за запропонованою методикою.

Об'єкт дослідження: хворі на себорейний дерматит.

Предмет дослідження: клінічний перебіг дерматиту, особливості мікробіологічного складу шкіри та шлунково-кишкового тракту, ефективність комплексного лікування та якість життя хворих на себорейний дерматит.

Методи дослідження: бібліосемантичний аналіз; клінічні і анамнестичні (огляд хворого, ретельний збір анамнезу і визначення клінічних проявів для постановки діагнозу); загально-клінічні, біохімічні лабораторні дослідження з метою виявлення коморбідної патології; мікроскопічне і культуральне дослідження складу мікробіоти шкіри та товстого кишечника; визначення індексу Кетле (індексу маси тіла), індексу тяжкості себорейного дерматиту (SDASI) та інтенсивності свербіжжю, дерматологічного індексу якості життя (DLQI); статистичні методи

оцінки результатів дослідження з використанням параметричних і непараметричних критеріїв.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного дослідження встановлено особливості клінічних проявів та перебігу себорейного дерматиту в залежності від стану мікробіоти шкіри та товстого кишечника.

Уточнено характер мікробіоти шкіри та товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит до та після лікування.

Доповнені дані про патогенетичне значення мікробіологічного профілю шкірного покриву в розвитку себорейного дерматиту.

Вперше у комплексній терапії хворих на себорейний дерматит застосовано композиційну лікарську форму з етіологічно та патогенетично обґрунтованим складом та досліджено ефективність і безпечність її курсового призначення.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі результатів клініко-лабораторних досліджень розроблено методику раціональної комплексної диференційованої терапії хворих на себорейний дерматит із топічним застосуванням екстемпорально виготовленої композиційної м'якої лікарської форми.

Розроблено диференційовану методику лікування хворих на себорейний дерматит в залежності від ступеня дисбіотичних порушень слизової товстого кишечника, яка дозволяє отримати більш виражений і терапевтичний ефект, зменшити кількість рецидивів та подовжити період ремісії.

Запропоновану методику комплексного диференційованого лікування хворих на себорейний дерматит впроваджено в практику Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний центр соціально значущих хвороб» Дніпропетровської обласної ради, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр», КП «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру ПОР», КНП «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер, Шкірно-венерологічне відділення КНП КМР «Центр первинної медико-санітарної допомоги №3». Теоретичні положення дослідження і

практичні рекомендації впроваджені у практику навчання студентів на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедрі дерматології та венерології Одеського національного медичного університету, кафедрі шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, що має наукове і практичне значення, виконане особисто автором. Дисертантка самостійно проаналізувала наукову літературу за темою дисертаційної роботи, провела патентно-інформаційний пошук, визначила мету і завдання дослідження, після попереднього обговорення сформулювала основні висновки роботи. Здобувачка особисто виконала клініко-лабораторне обстеження хворих на себорейний дерматит та провела статистичну обробку отриманих результатів.

Матеріали для проведення чинного дослідження авторка збирала на клінічній базі кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету (КЗ «Обласний шкірно-венерологічний диспансер»).

Дисертантка особисто провела аналіз, інтерпретацію та узагальнення результатів дослідження, написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки і практичні рекомендації, підготувала до публікації наукові результати дослідження та дисертацію до захисту. Співавторство інших дослідників у статтях і тезах, опублікованих за темою дисертації, полягає в консультативній допомозі та участі в комплексній науково-дослідницькій роботі. Конфлікт інтересів відсутній.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації та результати досліджень доповідались і обговорювались на засіданнях кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету у 2018-2022 рр.; науковій конференції, присвяченій 145-річчю професора Гімеля І.М. «Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції» (м. Харків, 2019 рік); X міжнародному медичному конгресі та II міжнародному конгресі з лабораторної медицини «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 25–27 травня 2021 року); науковій

конференції, присвяченій 190-річчю професора О.Я.Бруєва «Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції» (м. Харків, 2021 рік); засіданнях Дніпропетровського обласного товариства дерматовенерологів та Дніпропетровської філії УАЛДВК (м. Дніпро, 2018-2022 рр.).

Апробація дисертації пройшла 25.10.2022 року на міжкафедральному засіданні співробітників кафедр шкірних та венеричних хвороб; інфекційних хвороб; мікробіології, імунології, вірусології та епідеміології; фармакології; внутрішньої медицини №2 і фтизіатрії та професійних хвороб, клінічної імунології і клінічної фармакології; соціальної медицини, громадського здоров'я і організації охорони здоров'я Дніпровського державного медичного університету (протокол № 4; голова засідання – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб ДДМУ д.мед.н., професор Горбунцов В.В.; наказ № 73-н від 30 вересня 2022 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з яких 4 статті – у вітчизняних наукових фахових виданнях, 1 – у міжнародній наукометричній базі Scopus, 1 – у зарубіжному періодичному виданні та 8 публікацій – у збірниках матеріалів науково-комунікативних заходів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, клінічної характеристики обстежених хворих, розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Дисертація викладена на 176 сторінках машинописного тексту (з додатками), проілюстрована 23 таблицями та 14 рисунками; у роботі представлено список літературних джерел з 222 найменувань, з яких 70 - кирилицею та 152 - латиницею.

РОЗДІЛ 1

СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ФОРМИ ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ (огляд літератури)

1.1 Загальні причини виникнення та розвитку себорейного дерматиту

Переважаючою більшістю дерматологів світу себорейний дерматит позиціонується як хронічне захворювання шкіри, яке характеризується еритематозно-сквамозним ураженням різних ділянок шкірного покриву з локалізацією осередків висипання на волосистій частині голови, за вушними раковинами, на чолі, скроневих зонах, в носо-щічних складках, на передній поверхні грудей і в міжлопатковій області [9, 36, 45].

Поширеність себорейного дерматиту у дорослих варіює, за різними даними, в межах від 3% до 20% популяції. Вважається, що легка форма себорейного дерматиту зустрічається у 15-25% населення, проте хворі цього когтингенту досить часто не звертаються до лікарів для отримання спеціалізованої медичної допомоги. Збільшення кількості хворих, які страждають на себорейний дерматит, реєструють серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, хворобою Паркінсона, алкоголізмом, хронічним панкреатитом, гепатитами, депресіями та іншими патологічними станами [49, 51, 65, 124, 125, 188].

Особливості локалізації патологічного процесу, наявність вираженої суб'єктивної симптоматики у хворих на себорейний дерматит спричиняють постійне психоемоційне навантаження, зниження якості життя таких пацієнтів та розвиток проблем їх соціальної адаптації [69,76].

Агресивний вплив на людину несприятливих умов життя (стреси, екологічні фактори, недоброякісні продукти харчування, неякісна вода, а також наявність у значної частини населення випадків преморбідного фону – хронічних захворювань, обтяжливої спадковості тощо) призводить до певних змін мікробного гомеостазу організму. Ці зміни носять як явний, так і прихований характер без виражених

симптомів, що часто є додатковим фактором ризику виникнення та розвитку основного захворювання [105, 121].

З їжею і через верхні дихальні шляхи до внутрішнього середовища організму людини, а також зовні на його шкірні покриви цілодобово потрапляє до 100 млрд мікроорганізмів, але тільки їх частина затримується в організмі і розмножується, формуючи резидентний склад мікробіоти. Ці види мікроорганізмів не тільки регулярно виявляються в організмі людини, але й обирають для себе найбільш сприятливі місця зосередження завдяки адгезії до певних поверхневих структур епітеліальних клітин та їх колонізації. Таким чином, у різних областях організму формується свій специфічний склад мікроорганізмів – свій власний мікробіоценоз. Виділяють мікробіоценоз шкіри, верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкової системи і сечостатевого органів [128, 129, 131].

Захисно-приспосувальну основу організму становить природна резистентність, яка визначає його загальний стан і здатність до супротиву впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища. Стан резистентності організму обумовлює також ступінь активності патологічного процесу і може, до того ж, відображати ефективність проведеного лікування. Тому оцінка можливостей системи захисту організму чинити опір і її корекція в процесі лікування має велике практичне значення [133, 147].

Особливе місце в структурі резистентності займає дисбаланс мікробіоценозу різних органів і систем людського організму. Як відомо, всі мікроорганізми, зосереджені в тому чи іншому біотопі, знаходяться в складних симбіотичних взаємовідносинах, які пов'язані з формуванням різних факторів адаптації та антагоністичної активності. Наукові досягнення та клінічні спостереження вітчизняних і зарубіжних дослідників у вивченні мікробіому свідчать про те, що мікробіоценоз макроорганізму є своєрідним екстракорпоральним органом, який відіграє важливу роль у фізіології людини. Будь-яка зміна в балансі між мікробіотою і макроорганізмом може призвести до розвитку захворювання [128, 150].

Останніми роками визначаються біологічні області, в яких від складу мікробіоти та ступеню його порушень безпосередньо залежить успіх курсового лікування основного захворювання [192, 215].

Мікробний склад шкірного покриву досить численний, особливо у місцях, захищених від світла і висихання (у пахових складках, міжпальцевих перетинках, складках молочних залоз). Загальна кількість мікробів на шкірі людини залежить від гігієнічного догляду і становить у середньому від 100 млн до 1 млрд клітин. Якісний склад мікробіоти шкіри дещо обмежений і представлений, насамперед, сапрофітними стафілококами (*Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophyticus*) і грибами роду *Candida*; іноді зустрічаються мікрококи, дифтеріоди та пропіоновокислі бактерії. Видова обмеженість мікробіоти шкіри є наслідком впливу несприятливих зовнішніх умов (дія ультрафіолетових променів, висихання тощо), а також факторів неспецифічної резистентності організму (злущування епітелію, бактерицидна дія лізоциму, жирних і органічних кислот та інших речовин, що продукуються шкірою). У нормі рН шкіри становить 5,5. Порушення обміну речовин може привести до змін кислотно-основної рівноваги шкіри. В разі підвищення рН шкірного покриву склад мікроорганізмів змінюється у бік збільшення кількості грам-негативних бактерій. Надлишковий розвиток пропіоновокислих бактерій на шкірі може призвести до появи патологічної висипки. Зміна мікробного складу у бік переважання дріжджоподібних грибів також може викликати розвиток патологічних станів [103, 196, 199, 208].

У патогенезі себорейного дерматозу велике значення має активація умовно патогенних мікроорганізмів – дріжджоподібних ліпофільних грибів роду *Malassezia*, а також нейроендокринні розлади, патологія органів травлення, алкоголізм, недотримання правил особистої гігієни тощо. Є дані про розвиток клінічних проявів себорейного дерматиту при дефіциті цинку і нікотинової кислоти [2, 174, 184].

Патологічний процес при себорейному дерматиті майже завжди має хронічний перебіг. У хворих на себорейний дерматит не спостерігається тієї гостроти процесу, яка властива гострим дерматозам: для зазначеного захворювання гострі прояви не характерні.

Наразі розглядається декілька факторів, які обумовлюють розвиток себорейного дерматиту. Перш за все, це гриби роду *Malassezia*, які в значній кількості колонізують себорейні осередки, оскільки для підтримки їх життєдіяльності необхідна достатня кількість ліпідів. *Malassezia* є постійним компонентом нормального мікробного складу шкіри, але за певних умов (зокрема, гіперфункції сальних залоз, дефіциті цинку, імунодефіцитних станах тощо) відбувається посилення ліпофільних властивостей грибів, що супроводжується зростанням їх патогенності та виникненням запальної реакції шкіри [172, 201, 205].

У людини найбільша щільність колонізації шкіри дріжджоподібними грибами відзначається в ділянках з великою кількістю сальних залоз. Гриби роду *Malassezia* надають перевагу цим ділянкам завдяки своїй унікальній ліпофільності. Так, *Malassezia* не здатні до синтезу ліпідів, тому для них необхідна певна кількість екзогенних жирних кислот, які є важливими як в якості джерела енергії, так і для мембранного синтезу. Наявність насичених і ненасичених вільних жирних кислот необхідна для життєдіяльності гриба. Головними ліпідами на шкірі людини є тригліцериди і вільні жирні кислоти, які продукуються сальними залозами, а також холестерол і холестеролові ефіри, що утворюються після розпаду кератиноцитів. При поєднанні ряду ендогенних і екзогенних факторів організм втрачає здатність контролювати ріст дріжджоподібних грибів і утримувати їх у сапрофітному стані, в результаті чого спостерігається їх бурхливе розмноження, підвищення ліпазної активності і розвиток запального процесу [1, 44, 193, 212].

Рід *Malassezia furfur* складається з 7 видів. Вивчення видового складу *Malassezia* у хворих на себорейний дерматит показало, що в осередку ураження визначаються майже всі їх типи, але найчастіше – *M. furfur*, *M. globoza*, *M. sympodialis*, *M. ReSticta*, *M. obtuse*. Мікробний склад волосяної частини голови в нормі містить не більше 40% *M. furfur*, однак за наявності лупи понад 74% мікробіоти представлена цими грибами, а при себорейному дерматиті – більше 83%. Роль *M. furfur* у патогенезі себорейного дерматиту підтверджується результатами численних досліджень зі значною ефективністю лікування хворих антимікотичними засобами. Продемонстровано, що при застосуванні цинку піритіонату і кетоконазолу

кількість грибів *M. furfur* знижується, що корелює з клінічним поліпшенням стану пацієнтів [127, 180, 214].

Більшість прихильників мікозної етіології себорейного дерматиту до факторів ризику відносять нейроендокринні і генетичні особливості організму. При цьому відзначається, що у пацієнтів, які страждають на вегетативний дисбаланс, виявляються підвищена екскреція шкірного сала, пітливість, що необхідно для росту грибів *Malassezia*. Зазначено також, що у пацієнтів, які страждають на хворобу Паркінсона, клінічні прояви себорейного дерматиту характеризуються більш гострим початком і залученням до патологічного процесу великої площі ураження [46, 82, 188].

Вважається, що ліпофільні дріжджоподібні гриби здатні викликати запалення, підтримувати сенсibiliзацію та розвиток алергічних реакцій. Фактори, які спонукають до розвитку мікозів, можуть бути як місцевими, так і загальними. До останніх відносять, перш за все, гормональний гомеостаз, ранній дитячий вік, стресові стани, первинний і вторинний імунодефіцит, тривалу імуносупресивну, гормональну та променеву терапію. Серед локальних причин, які викликають активацію дріжджоподібних грибів, виділяють порушення бар'єрної функції шкіри [92, 140, 169, 170, 202].

Слід зазначити, що поряд з ліпофільними дріжджоподібними грибами в етіопатогенезі себорейного дерматиту істотну роль відіграють також бактеріальні мікроорганізми. Встановлено певне значення представників роду *Micrococcus*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus* у формуванні набряку, почервоніння, свербіж, підвищенні секреції сала і виникненні та розвитку себорейного дерматиту [102, 126, 142, 195].

Другим важливим фактором розвитку себорейного дерматиту є себорейний статус, який обумовлюється гормональним станом шкіри як органа-мішені статевих гормонів [196, 203].

Себорейний дерматит також слід розглядати через призму генетичної детермінації. Це обумовлено тим, що у геномі будь-якої людини із 30 тисяч генів є, щонайменше, до 10 дефектних, які забезпечують схильність до розвитку різного

роду патології під впливом ряду чинників, що впливають на захисно-бар'єрні можливості макроорганізму [84, 139, 154, 203].

Обговорюється взаємозв'язок стану шкіри зі станом імунної системи, оскільки в основі патологічного процесу при себорейному дерматиті лежать запальні зміни, які індуковані умовно-патогенними мікроорганізмами шкірного покриву. Якщо стан імунної системи адекватний, то інфекційні агенти не отримують можливості для активної життєдіяльності та розмноження [36, 183, 211].

Неспроможність імунної системи вважається одним із ключових моментів у розвитку мікозів, тому характерні імунні порушення мають діагностичне значення при обстеженні хворих на себорейний дерматит.

Запальні явища, які спостерігаються у хворих на себорейний дерматит, є фактором вторинної активації імунної системи. Так, для відновлення мікробіоценозу шкіри в осередку ураження організмом залучаються різні імунні структури, що відповідають за пригнічення умовних і облигатних патогенних мікроорганізмів. Наявність запальної реакції свідчить не тільки про надмірний ріст мікроорганізмів, але й про імунну відповідь організму хворого на себорейний дерматит [35, 67, 75, 84].

Оскільки в основі кількісного і якісного дисбалансу продукції шкірного сала у хворих на себорейний дерматит лежить рівень та активність статевих гормонів, досить часто цю патологію розглядають в одному аспекті з вугровою хворобою, для якої гіперандрогенія є одним з ключових факторів розвитку патологічного процесу, а терапевтичні рекомендації в ряді випадків передбачають призначення антиандрогенних препаратів [37, 87, 90, 104, 205].

Узагальнюючи дані літератури з питань етіології захворювання, слід констатувати, що більшість зарубіжних авторів схиляються до інфекційної природи себорейного дерматиту. В етіології і патогенезі зазначеного захворювання та його ускладнень, крім дріжджоподібних ліпофільних грибів, певну роль відіграють і бактеріальні мікроорганізми. Про це свідчить більш висока частота обсіменіння уражених ділянок волосистої частини голови при себорейному дерматиті *S. capitis*, *Micrococcus spp.* і *Acinetobacter spp.* – так званих транзиторних видів

мікроорганізмів шкіри здорових людей. Вищезазначені мікроорганізми активно продукують гістидиндекарбоксилазу і вільний гістамін, які при взаємодії з гістаміновими H_1 - і H_2 -рецепторами в шкірі викликають набряк, почервоніння, свербіж, підвищують секрецію сальних залоз [93, 100, 111, 119, 120, 138, 148].

При дослідженні периферичної крові хворих на себорейний дерматит виявляється підвищення рівня природних кілерів (NK), інтерлейкіну (ІЛ)-10 на тлі депресії гамма-інтерферону (ІФН γ) і зниження продукції протизапальних ІЛ: ІЛ-1 α , ІЛ-2, ІЛ-6 і фактору некрозу пухлини (ФНП α). Аналіз показників клітинного та цитокінового профілю в біопсійному матеріалі з ділянок ураженої і неуразеної шкіри у пацієнтів з себорейним дерматитом без імунодефіцитного стану в зонах ураження продемонстрував збільшення кількості Т-хелперів (CD $^{4+}$), цитотоксичних кілерів (CD $^{8+}$), NK-клітин (CD $^{16+}$); при цьому показники ІЛ залишилися в межах норми [36, 204, 211].

Ряд авторів указують на те, що імунний статус хворих на себорейний дерматит характеризується ознаками вираженої активації. У 65% пацієнтів вміст імуноглобуліну G в крові був вище верхньої межі норми, що свідчило про посилену продукцію антитіл протягом тривалого часу. Кількість активованих клітин, які брали участь в імунній відповіді, виявилася збільшеною так само, як і моноцитів та юних нейтрофілів. Спонтанна і індукована продукція активних радикалів зрілими нейтрофілами була посилена в 60% випадків. Крім того, відзначали підвищення NK-клітин у 45% пацієнтів і посилену експресію активованих молекул HLA-DR на NK-клітинах у 60%. Ці зміни прийнято вважати характерними ознаками хронічної інфекції. Співвідношення підтипів NK-клітин у 90% хворих на себорейний дерматит було змінено на користь NK-клітин, які експресуються на клітинній поверхні Fc γ -рецепторів (CD 16) без молекул клітинної адгезії (CD 56). У 90% хворих також реєстрували посилену експресію молекул CD 25 (α -ланцюг рецептора ІЛ-2) на CD $^{4+}$ Т-клітинах, що свідчило про активну фазу імунної реакції інфекційно-запального процесу. Крім того, були виявлені характерні особливості клінічних проявів себорейного дерматиту та імунних змін. Так, у пацієнтів на себорейний дерматит з вираженою еритемою спостерігався достовірно вищий рівень експресії молекул

HLA-DR на CD⁴⁺ Т-хелперах і NK-клітинах. Більш активні функціональні реакції нейтрофілів відзначені у хворих з комбінованим ураженням шкіри обличчя і волосистої частини голови. Також визначені типові імунологічні реакції, які залежали від тривалості перебігу себорейного дерматиту. На початкій стадії (1-5 років) відзначено накопичення CD⁸⁺ Т-клітин-кілерів, які містять в цитоплазмі білок перфорин. При тривалості захворювання більше 10 років ця клітинна популяція виснажувалася і відбувалася ще більш виражена активація експресії рецепторів ІЛ-2 (CD²⁵) на CD²⁸⁺ - і CD⁴⁺ Т-клітинах, зростання продукції IgG і IgA, що характерно для хронічного інфекційного запалення епітеліальних покривів. Було встановлено, що зміни імунограми корегували з посиленням вираженості клінічних симптомів, особливо еритеми. Описані вище зміни імунного статусу у хворих на себорейний дерматит доводять наявність хронічної імунної реакції, в якій беруть активну участь фагоцити, NK-клітини, CD⁴⁺Т-хелпери, CD⁸⁺Т-кілери, а також антитіла класів IgG та IgA. Дослідження цитокинової ланки імунітету у хворих на себорейний дерматит показали, що цитокини, які беруть участь в реалізації багатьох місцевих та системних проявів запальної реакції, виявлялися в невеликій кількості. При цьому рівень ІЛ-1 α мав лише тенденцію до підвищення в порівнянні з показником здорових людей. Середні значення рівня ФНП- α у хворих на себорейний дерматит не відрізнялися від показників здорових людей. Після лікування у хворих на себорейний дерматит кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 β і ФНП- α відновлювався до значень здорових людей [36, 103, 185, 198, 204].

Автори роблять висновки про те, що патогенетичною основою себорейного дерматиту є стереотипна реакція за механізмом гіперчутливості уповільненого типу, що характерно для багатьох дерматозів, при яких агент, котрий бере участь в ушкодженні, активує дендритні клітини в епідермісі. В подальшому дендритні клітини транспортуються в регіональні лімфатичні вузли, де формується популяція ефекторних клітин із залученням рецепторів, що забезпечують елімінацію патологічного агента при його повторному впливі на організм. Подібна реакція може повторюватися багаторазово, спричиняючи хронізацію процесу. Зміни

імунологічного стану хворих на себорейний дерматит підтверджують інфекційну теорію виникнення і розвитку патологічного стану.

На функціональну роль нервової системи в патогенезі себорейного дерматиту вказують факти його дебюту чи загострення на фоні або після емоційних перевантажень. Вважається, що за участю нервової системи запускається діяльність патологічно сформованих генів. Якщо в організмі людини присутній ген, який зумовлює розвиток і підтримку відповідної реакції у вигляді себорейного дерматиту, то ці умови, так чи інакше, призведуть до активації даного дерматозу. Клінічна картина себорейного дерматиту може розвиватися за принципом критичної нервової напруги, коли за наявності хронічного стресового тригера накопичується значне застійне збудження, що викликає розвиток патологічного процесу в шкірі. У цьому випадку шкіра реалізує себе в якості сигнальної системи, що свідчить про формування декомпенсованого стану. Важливим в цьому випадку є виявлення і усунення причини даного стану, тому без усунення впливу психогенного чинника впоратися з шкірним процесом буває вкрай важко. Інколи, не маючи можливості уникнути психоемоційного тригера, можна корегувати його шляхом медикаментозного посилення стійкості до стресу і підвищення психологічної резистентності [66, 76, 121, 141].

Шкірні покриви і органи травлення знаходяться у тісному взаємозв'язку, який обумовлений спільністю їх походження у ході ембріогенезу, спільністю бар'єрних функцій, включаючи формування імунної відповіді, а також взаємодією асоційованих з цими органами мікроорганізмів. Стан шкірних покривів в значній мірі відображає стан органів травлення, однак взаємозв'язок патологічних процесів в цих органах може мати різноплановий характер. Так, ураження шкіри може безпосередньо обумовлюватися порушенням функції органів травлення або ж воно може мати спільний патогенез із їх захворюваннями, причому ці процеси мають паралельну направленість [28, 30, 31, 77, 114, 116, 192].

Тезис про те, що порушення функції органів травлення певним чином впливає на стан шкірних покривів, в медичній літературі вперше сформулював William Hillary в 1759 році, а надалі розвинув А. Whitfield, який в 1932 році ввів поняття

«dermatitis colonica». Проте один з перших докладних оглядів щодо впливу порушеного кишкового всмоктування на стан шкіри був опублікований G. C. Wells тільки в 1962 році.

У кишковому біоценозі, як і в будь-якому іншому, представлені постійно наявні (так звані головні, індигенні, резидентні, автохтонні) мікроорганізми, які становлять близько 90% всієї мікробіоти, і супутні (факультативні) мікроорганізми, частка яких складає в середньому 10%. При цьому доля транзиторних (залишкових) мікроорганізмів становить лише 0,01% [21, 23, 29, 74, 113, 143, 222].

В низці публікацій наводяться дані щодо етіопатогенезу себорейного дерматиту, якими показано зв'язок розвитку цього захворювання з порушенням мікробіоценозу кишечника. Зокрема, аналізом складу мікрофлори товстої кишки у хворих себорейним дерматитом встановлено зниження кількості лактобактерій та біфідобактерій [78, 190].

У хворих на себорейний дерматит простежується взаємозв'язок патологічного стану зі станом шлунково-кишкової системи, оскільки, з одного боку, природа цієї патології може бути обумовлена розладами з боку вищої нервової діяльності, з іншого ж причиною більш ніж 90% всіх патологічних станів від стравоходу до дванадцятипалої кишки є інфекція *Helicobacter pylori* [194, 209, 218, 219].

Роль *Helicobacter pylori* у розвитку гастриту, дуоденіту, ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки, а також MALT-лімфоми і раку шлунка доведена останніми роками.

Феномен диспепсії - один з найбільш поширених гастроентерологічних синдромів. У 95% пацієнтів патологія органів травлення супроводжуються розвитком синдрому диспепсії, який характеризується одним або кількома симптомами у різних поєднаннях: болі або печія в епігастральній області; почуття переповнення в епігастрії після прийому їжі; раннє насичення; можлива нудота, відрижка [123]. Поширеність симптомів диспепсії в популяції коливається від 7% до 41%. Ці дані відносяться до хворих з так званою «диспепсією неуточненою» (uninvestigated dyspepsia), що включає як органічну (вторинну) диспепсію, так і функціональну. Встановити форму диспепсії і розпізнати причину на

амбулаторному прийомі - непроста клінічна задача, яку ускладнюють обмеженість часу первинного прийому та широке коло захворювань, серед яких лікар повинен проводити диференційний діагноз [190].

Відповідно класифікаційним підходам у випадку, коли пацієнту не проводили ендоскопічного дослідження, слід виставляти діагноз «диспепсія неуточнена» [122, 123, 157, 186, 198].

«Вторинна диспепсія» діагностується у пацієнтів з органічними, системними або метаболічними захворюваннями [161, 164, 198].

Діагноз «диспепсія, асоційована з *H. pylori*» встановлюється у пацієнтів, у яких симптоми диспепсії виявлені на тлі інфекції *H. pylori*, що ефективно усуваються протягом проведення курсу ерадикаційної терапії [132, 148, 205].

Збереження диспепсичних симптомів після проведеної ерадикаційної терапії *H. pylori* є підставою для постановки діагнозу «функціональна диспепсія» [107, 148, 177]. Діагноз «функціональна диспепсія» є діагнозом виключення вторинної диспепсії і диспепсії, асоційованої з *H. pylori*, і може бути встановлений тільки після обстеження хворого і при відповідності виявлених ознак IV Римським критеріям.

Відповідно положенням Кіотського консенсусу (2014 г.) у частини хворих з синдромом диспепсії наявні клінічні симптоми можуть бути обумовлені хронічним гастритом, асоційованим з *H. pylori*, якщо після ерадикації відзначається їх стійке усунення. У таких випадках рекомендовано ставити діагноз «диспепсія, асоційована з інфекцією *H. pylori*» [198].

Натепер хелікобактер розглядають не тільки як тригер при гастроентеропатіях, але і як чинник, який зумовлює патологію шкіри, що пов'язують з низкою інших причин. Це високий ступінь розгалуженості кровоносної системи, яка з'єднує між собою органи, відповідальні за елімінацію з організму шлаків і токсинів. У шлунку досить інтенсивно відбуваються процеси накопичення їжі, початкове перетравлення та часткове всмоктування речовин. Під впливом бактерій в шлунку розвиваються запальні реакції, що обумовлює збільшення маси циркулюючих імунних комплексів в системі кровообігу і посилює сенсibiliзацію організму до цих мікроорганізмів. При поєднанні всіх вищеперерахованих факторів, а також при наявності генетичної

схильності до себорейного дерматиту формуються умови до виникнення та розвитку клінічних проявів дерматозу [122, 123, 148, 198].

Таким чином, багатофакторність патогенезу себорейного дерматиту обумовлюється станом загального та місцевого імунітету, а також активізацією умовно-патогенних мікроорганізмів, які спричиняють сенсibiliзацію організму і розвиток вторинних запальних змін у шкірі та її придатках, що забезпечує дебют і / або підтримку хронічного рецидивуючого перебігу патологічного стану. Виявлення та уникнення факторів розвитку і контроль за захворюваннями, які супроводжуються пригніченням імунної системи та неспецифічної резистентності організму є важливою складовою комплексного лікування і профілактики рецидивів себорейного дерматиту. Призначення адекватної топічної терапії, що виявляє як протизапальну, так і антимікотичну дію та відновлює захисно-бар'єрну і імунну функцію шкіри, істотно підвищує ефективність комплексної терапії хворих на себорейний дерматит і попереджує подальше загострення патологічного процесу та виникнення рецидивів захворювання.

Існує чимало методів лікування хворих на себорейний дерматит, які спрямовані на основні складові причин виникнення та розвитку патологічного процесу в шкірі. Ці методи чинять протизапальну, антимікробну і антимікотичну дію, впливають на секрецію шкірного сала і нормалізують процеси кератинізації [6, 13, 18, 27, 34, 54, 55, 56].

1.2 Сучасні підходи до лікування хворих на себорейний дерматит

Зміни в стратегії лікування хворих на себорейний дерматит і акцент на застосування протигрибкових та антибактеріальних лікарських засобів базується на наукових даних, які підтвердили роль *Malassezia spp.* та інших мікроорганізмів у виникненні та розвитку патологічного стану [46, 70, 170, 178, 181, 184, 201, 217].

З урахуванням зазначеного, останнім часом у лікуванні хворих на себорейний дерматит застосовуються різні топічні лікарські форми, що виявляють антимікотичну та антибактеріальну активність [117, 120, 130, 151, 173].

Засобами першої лінії при лікуванні хворих на себорейний дерматит залишаються топічні антимікробні та антимікотичні препарати, які використовують як на етапі догляду за волоссям та шкірою волосистої частини голови, так і при базисній терапії [5, 25, 40, 70, 86].

Антимікотична дія топічних антимікотичних засобів, які призначаються в комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит, обумовлена їх впливом на структуру клітинної мембрани грибів та рівень ергостеролу. Відомо, що будь-який дефіцит ергостеролу приводить до порушення структури і функції зовнішніх мембран і загибелі клітини гриба.

Біосинтез ергостеролу відбувається з ланостеролу за участю ферменту 14- α -деметилази, яка входить до складу цитохрому P450. Всі ферменти групи P450 містять гематиновий пігмент, до складу якого входить залізо, а протигрибкові засоби групи азолів, зв'язуючись з атомом заліза гематинової групи, призводять до інактивації 14- α -деметилази. Окрім 14- α -деметилази, група P450 включає також сотні інших дуже схожих ферментів, кожен з яких виявляє специфічність відносно певного виду патогенів. Наслідком цих процесів є порушення синтезу ергостеролу і накопичення ланостеролу та інших стеролів, включення яких в мембрану порушує структуру і функцію клітини гриба. Ряд авторів вказують на дозозалежний пригнічуючий вплив багатьох антимікотичних засобів на культури патогенних грибів *in vitro* [43, 106, 112, 218].

Особливості дії топічних антимікотичних засобів є основою їх вибору при плануванні лікування хворих з інфекційною патологією шкіри, також при лікуванні хворих на ускладненні форми дерматозів [108, 120, 138, 151].

Рядом досліджень запропоновано використовувати ефіри різних масел для лікування хворих на себорейний дерматит і хронічний гінгівіт. Так, деякі масла виявляють антиоксидантну активність і антимікробну дію широкого спектру щодо бактеріальних, вірусних, грибкових і протозойних інфекцій, які вражають шкіру і слизові оболонки [5, 11, 86, 93].

До наукового підтвердження ролі *Malassezia spp.* та інших мікроорганізмів в виникненні та розвитку патологічного стану у хворих на себорейний дерматит

препаратами першої лінії терапії були топічні кортикостероїди. На сучасному рівні доцільно використовувати топічні кортикостероїди в якості засобів другої лінії, оскільки їх тривале призначення приводить до розвитку дистрофічних явищ [112, 130, 137, 153].

В якості альтернативи місцевим кортикостероїдам наразі застосовуються інгібітори кальциневрину – такролімус 0,03% і 0,1% та пімекролімус 1%, які за ефективністю перевершують кортикостероїди та не викликають побічних ефектів, що обумовлює більш тривалу ремісію захворювання. Інгібітори кальциневрину чинять протизапальну дію, пригнічують синтез прозапальних цитокінів і медіаторів Т-лімфоцитами та іншими клітинами шкіри, що беруть участь у запаленні [109, 221].

Широке застосування шампунів та низки м'яких лікарських форм, що містять дьоготь і кератолітики, не дає швидкого та стійкого ефекту, особливо при тривалому перебігу патологічного процесу, оскільки усунення проявів дерматозу не завжди призводить до санації патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів [9, 17, 22, 60, 70, 101, 117, 162].

Хворим з вираженим запальним компонентом захворювання важливим є включення в комплексне лікування топічних кортикостероїдних препаратів, які знижують синтез біологічно активних речовин в шкірі та викликають апоптоз лімфоцитів, що забезпечує усунення гострих явищ запального процесу шкіри [112].

Досить часто до комплексного лікування хворих на себорейний дерматит включають вітаміни А, Е, РР, аскорбінову і фолієву кислоти, які стимулюють процеси відлущування, ороговіння, покращують функціонування імунної системи, а також знижують запальну реакцію. Рибофлавін регулює окислювально-відновні процеси за рахунок участі вітаміну у білковому, жировому і вуглеводному обмінах. Ряд авторів до комплексної терапії хворих на себорейний дерматит включають засоби загальнозміцнюючого характеру, біогенні стимулятори, вітаміни групи В, нікотинову кислоту, гліцерофосфат, препарати сірки, кальцію, міді, заліза, окис цинку. Крім того, до комплексного лікування залучають ентеросорбенти з метою детоксикації організму [7, 33, 38, 39, 151, 179, 189, 207].

У хворих на себорейний дерматит із проявами дисбіозу необхідне проведення комплексу лікувальних заходів, спрямованих на нормалізацію кишкової мікробіоти [41, 52, 98, 118, 218, 219, 220, 222].

Хворим на себорейний дерматит із вираженими суб'єктивними відчуттями в осередках ураження (свербіж, відчуття стягування шкіри тощо) призначаються антигістамінні препарати [49, 53, 67, 156].

При поширених формах себорейного дерматиту і низькій ефективності місцевої терапії показано застосування системних антимікотичних препаратів протягом 2-4 тижнів. Так, призначення ітраконазолу та кетоконазолу за стандартною методикою не завжди мало позитивний результат [217].

Застосування в терапії хворих на себорейний дерматит засобів, що пригнічують процес салоутворення, позитивно впливає на симптоми хвороби. Так, застосування розчину ретинолу пальмітату внутрішньо зменшує симптоми та морфологічні прояви себорейного дерматиту, полегшує його перебіг, знижує частоту рецидивів і подовжує період ремісії.

Хворим із важким перебігом себорейного дерматиту призначають ізотретиноїн, який зменшує активність і розмір сальних залоз на 90 % і чинить протизапальну дію. Щоденний прийом препарату в добовій дозі від 0,1 до 0,3 мг/кг маси тіла протягом чотирьох тижнів лікування призводить до поліпшення перебігу себорейного дерматиту [110].

Особливе місце в базовій терапії хворих на себорейний дерматит займає фототерапія, яка широко застосовується у дерматології. У практичній дерматології використовують три основних види фототерапії: короткохвильову фототерапію з довжиною хвилі 311 нм, селективну фототерапію з використанням ультрафіолетового випромінювання в діапазоні 290-320 нм та довгохвильову, або УФА-терапію, лікувальний ефект якої пов'язаний з фотовпливом в діапазоні 320-400 нм [88].

Короткохвильова фототерапія з довжиною хвилі 311 нм (УФВ 311 нм, NB-UVB 311 nm) останніми роками займає перше місце серед всіх методів фототерапії через високу ефективність та безпечність [191].

Механізм лікувальної дії УФ-випромінювання 311 нм пов'язаний з прямою дією світових променів на клітини епідермісу і сосочкового шару дерми та здатністю чинити імуномодельючу дію, а також впливати на баланс про- та протизапальних цитокінів [88, 191].

Численними дослідженнями доведено, що короткохвильова фототерапія, на відміну від селективної фототерапії з довжиною хвилі 280-320 нм і УФА-терапії (довжина хвилі 320-400 нм), має низький кумулятивний ефект і характеризується кращим співвідношенням ризик ускладнень / користь [163].

Вплив ультрафіолетового випромінювання на імунну систему шкіри вперше було відображено в наукових працях ще на початку 70-х років минулого століття. Адекватне розуміння імуномодельючої дії UVA, UVB випромінювання особливо важливо для подальшого застосування його в комплексній терапії хворих дерматологічного профілю [152].

Біологічна дія фототерапії залежить від конкретного виду фототерапевтичного впливу. *In vitro* UVB і UVA випромінювання можуть володіти схожими ефектами. Терапевтичний вплив зумовлено довжиною хвилі UV-випромінювання, що визначає глибину впливу і формування біологічного ефекту. UVB проникає тільки на глибину епідермісу і впливає переважно на кератиноцити, меланоцити і епідермальні клітини Лангерганса. UVA проникає глибше - до сітчастого шару дерми і впливає не тільки на епідермальні структури, а й на дермальні фібробласти, дендритні і ендотеліальні клітини, а також на Т-лімфоцити, гранулоцити і тучні клітини. Вплив UVB і UVA випромінювань було досліджено на тваринах і культурах клітин шкіри людини *in vitro* [88, 145].

Одним із сприятливих ефектів, до якого призводить фототерапія, вважається індукція медіаторів, які мають протизапальну і / або імуносупресивну дію. В дослідженнях було продемонстровано, що випромінювання UVB 311 нм пригнічує утворення прозапальних цитокінів. Терапевтичні ефекти, які обумовлені UVA-впливом, пов'язані з продукцією цитокінів, які, в свою чергу, підвищують експресію матриксної металопротеїнази. Подібна здатність посилювати утворення імуномодельючих медіаторів була доведена і для UVB [145, 191].

Терапевтичний вплив UVB / UVA випромінювання може застосовуватися для індукції протизапальних або імуносупресивних медіаторів. Дослідження *in vitro* на культурі кератиноцитів показали, що UVB і UVA випромінювання індукують вироблення цитокінів, нейропептидів і простаноїдів. Так, синтез кератиноцитами IL-10, γ -інтерферону залежить від UVB і UVA випромінювання. Доведено, що при опроміненні кератиноцитів *in vitro* UVB і UVA виникає безліч протизапальних і імуносупресивних ефектів. Було висунуто припущення, що UV-індукована продукція α -меланоцитостимулюючого гормону призводить до утворення UV індукованого протизапального агента [85, 167].

Незважаючи на численні роботи по фототерапії хворих на хронічні дерматози, лише поодинокі з них присвячені застосуванню цього методу лікування в комплексній терапії хворих на себорейний дерматит.

У хворих на себорейний дерматит, які не отримують адекватного лікування, можлива активація маласезійної інфекції, яка може призводити до формування грибкової сенсibilізації і спричинити вторинну алергізацію, що може впливати на перебіг патологічного процесу та ефективність комплексного лікування.

У хворих на себорейний дерматит патологічний процес локалізується переважно на відкритих ділянках шкірного покриву (обличчя, шия, голова), що супроводжується суб'єктивними скаргами, викликає психоемоційні переживання, знижує соціальну активність, сприяє розвитку у хворих комплексу неповноцінності. Все вищезазначене разом з існуючою неясністю патогенезу себорейного дерматиту і невирішеністю питань ефективного лікування хворих дає підставу розглядати це захворювання як актуальну медико-соціальну проблему, вивченню якої приділяється недостатня увага [66, 76, 200].

Значне поширення дерматозу у осіб репродуктивного та працездатного віку, постійне зростання захворюваності, хронічний рецидивуючий перебіг процесу, остаточно не з'ясований етіопатогенез себорейного дерматиту, відсутність достатньо ефективних методів терапії також підтверджують актуальність питання по більш детальному вивченню механізмів виникнення та розвитку себорейного дерматиту і удосконаленню методів комплексної терапії цього контингенту хворих.

Висновок за розділом

З урахуванням наявності численних факторів етіопатогенезу себорейного дерматиту, вибір ефективної терапії захворювання є однією з актуальних проблем сучасної клінічної дерматології. Терапія хворих на себорейний дерматит повинна бути комплексною та спрямованою на усунення всіх чинників виникнення та розвитку патологічного стану. Топічні засоби лікування хворих на себорейний дерматит повинні досягати низки цілей, зокрема, пригнічувати ріст дріжджоподібних грибів і бактеріальних мікроорганізмів, які впливають на імунне запалення, що розвивається в осередках ураження, а також сприяти нормалізації салоутворення та регуляції процесів кератинізації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вибір хворих на себорейний дерматит як об'єкта чинного дослідження зумовлений поширеністю і довготривалим перебігом зазначеного захворювання з розвитком патологічного ураження шкіри волосистої частини голови, обличчя, шиї, тулубу, яке супроводжується суб'єктивними скаргами, викликає психоемоційні переживання, знижує соціальну активність, спричиняє розвиток у хворих комплексу неповноцінності.

Нашому спостереженню підлягало 78 хворих на себорейний дерматит. Вік хворих, залучених до дослідження, коливався в межах від 18 до 77 років і у середньому складав за медіанним значенням 28,0 (22,0; 34,0) років без статистично значущих відмінностей ($p=0,652$) між групами – 28,0 (21,0; 34,0) та 28,0 (23,0; 36,0) років у основній групі та групі порівняння відповідно. Для порівняння лабораторних показників в якості контрольної групи обстежено 30 здорових осіб віком 21–55 років. Усім хворим, які перебували під нашим спостереженням, було призначено комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно наказу МОЗ України №312 від 08.05.2009 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання». Всі хворі на себорейний дерматит, залучені до чинного дослідження, знаходилися на клінічній базі кафедри шкірних та венеричних хвороб ДДМУ з 2018 по 2022 рр.

Діагноз себорейного дерматиту встановлювали на підставі клінічних проявів захворювання, ретельного аналізу скарг хворих, анамнестичних даних і результатів комплексного клінічного обстеження пацієнтів. При зборі анамнезу уточнювали термін виникнення захворювання, характер попередньо проведеної терапії та її ефективність, зв'язок хвороби із сезонністю та іншими чинниками, тривалість та динаміку розвитку патологічного стану, наявність супутньої патології внутрішніх

органів та систем, а також встановлювали захворювання, які були перенесені пацієнтами в минулому.

Згідно Гельсінської декларації про права пацієнтів, всіх осіб, залучених в дослідження, до його початку в повному обсязі знайомили з метою і методологічними особливостями процедур дослідження, про що вони добровільно і власноручно підписали форму інформованої згоди на участь у цьому дослідженні. Протокол дослідження схвалено локальною етичною комісією при Комунальному підприємстві «Обласний шкірно-венерологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради.

Критеріями включення в дослідження були: підтверджений діагноз себорейного дерматиту у пацієнтів віком від 18 до 80 років; підписання інформованої згоди на участь у проведенні дослідження. Критерії виключення: наявність ВІЛ- та сифілітичної інфекції, хронічних захворювань в стадії загострення, хронічних хвороб нирок, печінкової недостатності, злоякісних новоутворень, психічних захворювань, хронічного алкоголізму та наркоманії, ендокринної патології, вагітності, період лактації, хворі на гепатити. Пацієнти, які включалися в дослідження, не повинні були в останні три місяці застосовувати протимікотичні засоби та кортикостероїди.

Відбір хворих на себорейний дерматит проведено відповідно до критеріїв включення і виключення, а також мети і завдань дослідження.

Для виконання поставлених завдань і досягнення визначеної мети у хворих на себорейний дерматит поводили наступні процедури: мікроскопічне і культуральне мікробіологічне дослідження зішкребу з поверхні шкіри в осередках ураження та мікробіологічне дослідження калу; комплекс біохімічних методів дослідження (рівень загального білку, лужної фосфатази, білірубіну, креатиніну, сироваткових амінотрансфераз АЛТ і АСТ).

2.1 Загальне обстеження пацієнтів

При загальному обстеженні хворих на себорейний дерматит насамперед з'ясовували наявність скарг, їх характер, інтенсивність та динаміку. Проводили ретельний аналіз анамнезу життя, сімейного анамнезу (наявність патології шкіри у родичів), тригерних факторів загострення патологічного процесу (сезон, харчовий та фізичний фактори, стрес тощо). Під час огляду особливу увагу приділяли ретельному об'єктивному обстеженню шкіри і слизових оболонок, стану периферичних лімфатичних вузлів, внутрішніх органів і систем пацієнтів. За показаннями проводили консультацію суміжних спеціалістів.

Усім хворим на себорейний дерматит, що знаходилися під нашим спостереженням, проводили загальні аналізи крові та сечі, аналізи крові на сифіліс та ВІЧ, визначали рівень глюкози крові.

Крім фіксації антропометричних показників, у всіх пацієнтів визначали індекс Кетле, або індекс маси тіла (ІМТ), який дозволяв оцінити ступінь відповідності маси людини та її зросту.

Індекс маси тіла (в $\text{кг}/\text{м}^2$) обчислювали за формулою: $\text{ІМТ} = m:h$, де: m — маса тіла в кілограмах, h — зріст в метрах. Аналіз показників ІМТ дає можливість контролю межі надлишкової ваги і ризику виникнення хронічних та інфекційних захворювань. Рекомендації ВООЗ 2000 року зазначають, що $\text{ІМТ} < 18,5$ вказує на недостатню масу тіла (МТ), від 18,5 до 24,9 — нормальну МТ, від 25,0 до 29,9 — передожиріння (гладкість), від 30,0 до 34,9 — ожиріння I ступеня, від 35,0 до 39,9 — ожиріння II ступеня, більше 40,0 — ожиріння III ступеня.

Для визначення тяжкості перебігу себорейного дерматиту застосовували індекс тяжкості зони себорейного дерматиту (SDASI) та інтенсивності свербіжжю, розроблений Cömert разом із співавторами у 2007 р. SDASI ґрунтується на оцінці інтенсивності еритеми та лущення в балах у 9 анатомічних зонах, після чого показник кожної зони перемножують на константу для кожної окремої зони (табл. 2.1 і 2.2.). Сума балів може варіювати від 0 до 12,6.

Таблиця 2.1

Шкала SDASI для оцінки еритеми і лущення

Ознака	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали
Еритема	відсутня	Слабка еритема	Помірна еритема	Яскрава еритема
Лущення	відсутнє	Несуттєве лущення	Помірне лущення	Дуже виражене лущення

Таблиця 2.2

Константи шкали SDASI для різних анатомічних зон.

Анатомічна зона	Константа
Чоло	0.1
Волосиста частина голови	0.4
Носогубна складка	0.1
Брови	0.1
Заушна зона	0.1
Зона грудини	0.2
Спина	0.2
Щока	0.1
Підборіддя	0.1

SDASI застосовується як кількісна методика оцінки тяжкості себорейного дерматиту у щоденній клінічній практиці та контролю відповіді на проведене лікування.

Інтенсивність суб'єктивних почуттів (свербіж) у хворих на себорейний дерматит оцінювали по трьохбальній шкалі (0 – відсутність свербежу; 1 - легкий свербіж; 2 - помірний свербіж; 3 - сильний свербіж).

Для визначення впливу себорейного дерматиту на якість життя пацієнтів застосовували простий та інформативний метод обчислення показників дерматологічного індексу якості життя (DLQI). Сумарний показник DLQI визначався підсумком балів по десяти пунктах, кожний з яких оцінювався від 0 до 3 балів (0 – відсутність впливу, 1 бал – помірний вплив, 2 – сильний вплив, 3 – дуже сильний вплив). Основним компонентом оцінки DLQI для хворих на себорейний дерматит були обмеження при виконанні повсякденних дій у побуті, на роботі, суспільного життя, заняття спортом, виникнення проблем у спілкуванні з партнерами, друзями, родичами. Оцінка DLQI проводилась за шкалою: відсутність впливу на життя пацієнта (0 - 1 бал); невеликий вплив на життя пацієнта (2 - 5 балів); помірний вплив на життя пацієнта (6-10 балів); значний вплив на життя пацієнта (11-20 балів); надзвичайно великий вплив на життя пацієнта (21-30 балів) [91].

Всі хворі на себорейний дерматит, які знаходилися під нашим спостереженням, з урахуванням статистичних вимог були розподілені на дві групи: основну – 50 пацієнтів та групу порівняння – 28 пацієнтів. Пацієнти першої групи отримувала розроблену нами комплексну, а другої групи - загальноприйнятую терапію.

2.2 Мікробіологічні дослідження

Культуральна діагностика натепер є «золотим стандартом» лабораторної діагностики будь-якого патологічного процесу, оскільки дозволяє встановити кількісну характеристику, ідентифікувати мікроорганізм по виду та визначити чутливість виділеного штаму до лікарських препаратів.

2.2.1 Мікробіологічні дослідження шкіри

При встановленні кількісного складу мікроорганізмів шкіри застосовували метод змивів та висівання проб на елективні поживні середовища.

Для вивчення мікробного складу шкіри у хворих на себорейний дерматит використовували стандартну методику змивів. Робочий стерильний розчин, який використовували для змиву, складався із 0,1 % розчин тритону X-100 у 0,075 М фосфатному буфері.

Стерильний мікробіологічний ватний тампон прикладали до досліджуваної ділянки шкіри, попередньо змочивши його в робочому розчині. Мікробіологічний ватний зонд прикладали до шкіри і обертали його протягом 30 секунд. Мікробіологічний аплікатор опускали у робочий розчин та енергійно струшували протягом 30 секунд. Надалі готували десятикратне розведення матеріалу у 0,05 % розчині тритону X- 100 у 0,075 М фосфатному буфері. По 0,1 мл нерозведених або розведених проб висівали на елективні живильні середовища: кров'яний МПА, жовтково-сольовий агар Чистовича, середовища Ендо, Гарро, Сабуро, фуразолідоно-твіновий агар.

Ідентифікацію виділених бактерій проводили згідно з класифікацією Bergey [50].

Для ідентифікації дріжджоподібних грибів роду *Candida* матеріал, що досліджується, мікроскопували в нативних препаратах. Для одержання культури матеріал висівали на живильне середовище Сабуро, інкубували при температурі 37 градусів. Через 48-72 години оцінювали кількість дріжджоподібних клітин.

Для приготування живильного середовища для грибів роду *Malassezia* використовували елективні живильні середовища Сабуро з додаванням оливкової олії. *Malassezia* ідентифікували на основі різних фізіологічних та морфологічних особливостей (табл. 2.3) [96].

Морфологічні особливості колоній *Malassezia*

Параметр	Вид						
	<i>M. furfur</i>	<i>M. sympodialis</i>	<i>M. pachydermatis</i>	<i>M. globosa</i>	<i>M. slooffiae</i>	<i>M. restricta</i>	<i>M. obtusa</i>
Морфологія та структура колонії	Гладкі, м'які, пухкі	Плоскі, гладкі, блискучі, м'які	Слабко опуклі, гладкі, м'які, пухкі	Шорсткі, ламкі	Складчасті, ламкі	Гладкі, тверді та ламкі	Гладкі, плоскі, липкі
Форма та розмір клітини	Овальні або сферичні, 6 мкм	Яйцеподібні або округлі, 2,5-5 мкм	Циліндричні, 2,5-4,0 мкм	Сферичні, 6-8 мкм	Циліндричні, 1,5-3,5 мкм	Сферичні або овальні, 2-4 мкм	Циліндричні, 4-6 мкм
Характеристика брунькування	Зародок на широкій основі	Деякі клітини з симподіальним брунькуванням	Зародок на широкій основі, наявний рубець зародка	Зародок на вузькій основі	Зародок на широкій основі	Зародок на вузькій основі	Зародок на широкій основі
Забарвлення колоній діазонієвим синім	+	+	+	+	+	+	+
Тест на уреазу	+	+	+	+	+	+	+
Ріст при 37°C	Хороший	Хороший	Хороший	Бідний	Хороший	Бідний	Бідний
Максимальна температура росту	40-41	40-41	40-41	38	40-41	38	38

Згідно таблиці 2.3, колонії діазоново-синього кольору, гладкі, м'які, округлі та мають тенденцію до зливання. Колонії *Malassezia* складаються з клітин діаметром від 2-5 до 3-6 мкм. Істинний міцелій відсутній. Клітини мають грушоподібну, овальну або циліндричну форму. Внаслідок росту клітина набуває характерну для монополярного брунькування форму у вигляді груші або лампочки. Ідентифікацію культур проводили за морфологічними та фізіологічними властивостями відповідно до визначень грибів [115].

2.2.2 Дослідження мікробіоти товстого кишечника

Для оцінки мікробного стану кишечника застосовували розширене бактеріологічне дослідження фекалій із визначенням кількості мікробів виділених

видів та біологічних властивостей кишкової палички. Мікробіологічне дослідження калу проводилось з метою оцінки видового і кількісного складу мікроорганізмів. При цьому визначався рівень патогенних ентеробактерій, анаеробних та аеробних бактерій (на кров'яному агарі з цистином), дріжджоподібних грибів (на середовищі Сабуро), умовно-патогенних ентеробактерій (на трьох диференційно-діагностичних середовищах: цитрат, малонат, інозит), а також облігатних мікроорганізмів – біфідобактерій (на середовищі Блаурокка), лактобацил (на середовищі МРС), кишкових паличок (на середовищі Ендо). Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили з урахуванням морфологічних, тинкторіальних, культуральних і ферментативних властивостей. Отримані результати про мікробний якісний та кількісний склад кишечника співставляли з загальноприйнятими показниками [20].

2.3 Методи терапії хворих на себорейний дерматит

Першочерговими цілями комплексного лікування хворих на себорейний дерматит є зменшення видимих ознак захворювання та зменшення еритеми і свербіж. Лікування хворих на себорейний дерматит включає застосування препаратів кальцію, тіосульфату натрію, полівітамінів, седативних та антигістамінних засобів, при необхідності – препаратів, що нормалізують функцію шлунково-кишкової системи.

Системне лікування хворих на себорейний дерматит основної і групи порівняння було однаковим, різниця полягала лише в місцевій терапії. Мікробіологічне дослідження шкіри хворих на себорейний дерматит дозволило у 89,74% виявити *Malassezia spp.* та інші мікроорганізми, що беруть участь у виникненні та розвитку себорейного дерматиту, тому засобом вибору став 1% крем клотримазолу.

Один грам 1% крему клотримазолу містить 10 мг клотримазолу та допоміжні речовини: спирт цетостеариловий, октилдодеканол, полісорбат 60, сорбітанстеарат, воску цетилові ефіри, спирт бензиловий, вода очищена.

Окрім вираженої антимікотичної активності, клотримазол також виявляє вплив на грам-позитивні (стрептококи, стафілококи) та грам-негативні

мікроорганізми (*Bacteroids*). In vitro клотримазол пригнічує розмноження *Corynebacteria* та грам-позитивних коків (за винятком *Enterococci*) у концентрації 0,5–10 мкг/мл субстрату. Клотримазол застосовується при лікуванні хворих з інфекцією шкіри, спричиненої *Malassezia furfur* та *Corynebacterium minutissimum*.

Хворі на себорейний дерматит референтної групи місцево отримували 1% крем клотримазолу два рази на добу.

Пацієнтам основної групи в якості місцевої терапії призначали крем для зовнішнього застосування, до складу якого входили піроктон оламін (октопірокс), нафталан знесмолений, натрію карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, пропіленгліколь, твін 80, вода очищена. Вміст складових 100 г крему: піроктону оламіну 1,0; нафталану знесмоленого 5,0; натрію-карбоксиметилцелюлози 3,0; гліцерину 10,0; твіну 80 2,0; пропіленгліколю 20,0; води очищеної до 100,0. Участь у розробці складу крему брала кафедра шкірних та венеричних хвороб ДДМУ в співпраці з кафедрою технології ліків Запорізького державного медичного університету МОЗ України [10].

Вибір піроктону оламіну (октопіроксу) базувався на тому, що октопірокс наряду з вираженою антимікотичною дією виявляє широкий спектр антибактеріальної активності щодо як грам-позитивних, так і грам-негативних патогенних мікроорганізмів. Октопірокс характеризується гарною переносимістю та безпечністю при зовнішньому застосуванні, а також наявністю дезодоруючого ефекту. Також важливим є поєднання в рецептурі крему для зовнішнього застосування піроктону оламіну з нафталаном знесмоленим. Нафталан знесмолений є натуральною речовиною мінерального походження і володіє десенсибілізуючими, протизапальними, знеболюючими, розсмоктувальними, протисвербіжними, розігрівальними та антибактеріальними властивостями. Композиційний склад піроктону оламіну з нафталаном знесмоленим у кремі для місцевої терапії хворих на себорейний дерматит сприяє нормалізації ліпідної мантії, нормальній кератинізації та десквамації, усуненню свербіжності та запалення уражених шкірних покривів [61, 62, 63].

Всім хворим на себорейний дерматит до комплексного курсового лікування включали також продукти функціонального харчування, а пацієнтам із дисбіотичними порушеннями товстого кишечника першого та другого ступеню призначали лінекс форте по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2-3 тижнів.

2.4 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів описової та аналітичної біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT).

Перевірку гіпотези нормальності розподілу серед досліджуваних кількісних ознак проводили за критерієм Шапіро-Уїлка (SW-W) та критерію Колмогорова-Смірнова (D) з поправкою Ліллефорса, перевірку рівності дисперсій – за допомогою критерію Левіна. Враховуючи переважно асиметричний розподіл кількісних ознак, для їх описання використовувалася медіана (Me) як міра центральної тенденції; інтерквартильний розмах ((25 %;75 %) – 25 та 75 процентилі відповідно Q1 та Q3 – перший та третій квартилі) для описання варіації ознак.

Оцінка достовірності відмінностей середніх для кількісних ознак, враховуючи їх переважно асиметричний розподіл, проводилася за критеріями Манна-Уїтні (U) для незв'язаних вибірок і критерієм Вілкоксона (T) для зв'язаних вибірок.

При нормальному законі розподілу застосовували параметричні характеристики і методи аналізу: середню арифметичну (M), стандартну похибку (m), стандартне відхилення (SD), 95% довірчий інтервал для середньої (95% ДІ), критерій Стьюдента для залежних (T) і незалежних вибірок (t) [6, 143].

Для характеристики відносних величин використовувалися статистичні показники: кількість спостережень (n), відносні величини (%), 95 % довірчий інтервал (ДІ). Довірчі інтервали для відносних величин розраховувалися за методом Вальда з нормальною апроксимацією.

Ймовірність відмінностей відносних показників проводилася з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса на

безперервність для малих частот, значення показника, близьких до 0 або 100 і критерієм Мак-Немара для повторних вимірів.

Продився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). Для аналізу взаємозв'язку між двома підмножинами кількісних ознак використовувався канонічний кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнту канонічної кореляції (R^2), канонічних коренів та їх ваги [170].

Критичне значення рівня статистичної значимості (p) для всіх видів аналізу приймалося $<5\%$ ($p < 0,05$) [94].

РОЗДІЛ №3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ

Для визначення обсягу вибірки, репрезентативності вибіркової сукупності, аналізу результатів дослідження, наукового обґрунтування статистичної значущості висновків нами був застосований метод біостатистичного дослідження.

Обсяг генеральної сукупності розраховувався на підставі даних офіційної статистики щодо чисельності населення та епідеміологічних досліджень розповсюдженості себорейного дерматиту з частотою 2 - 5 % населення (в середньому 3,2 % [216]).

За даними Держкомстату, чисельність постійного дорослого населення (старше 18 років) у Дніпровському регіоні на 1 січня 2021 р. складала 2 569 104 осіб [16]. Тому, з урахуванням розповсюдженості себорейного дерматиту в європейській популяції 3,2 % [216], кількість населення області, що потенційно може страждати на себорейний дерматит (цільова популяція) складає 82 211 особи. До генеральної сукупності можна віднести частку осіб з такою формою перебігу захворювання, яка потребує лікарського втручання та нагляду. Частка таких осіб у популяції складає 6,7 % [168, 214]. Отже, генеральна сукупність дослідження у Дніпровській області складала 5 508 осіб. Дослідження проводилося на вибірковій сукупності, одиниці спостереження (пацієнти) відбиралися з генеральної сукупності.

Репрезентативність вибіркової сукупності забезпечувалася типологічними властивостями вибірки (хворі на себорейний дерматит із визначеними критеріями включення/виключення у дослідження) та розрахунком необхідного обсягу спостережень за формулою М. Bland для відносних величин [94]:

$$n = \frac{15,4 \times p \times q}{w^2} \quad (3.1),$$

де n – необхідна кількість спостережень;

p – очікувана частота результату;

q – величина, зворотна до p ;

W – ширина довірчого інтервалу частоти результату.

Показник очікуваної частоти результату складав $p=3,2\%$ (або $0,032$), тоді $q=100\% - 3,2\% = 96,8\%$ ($0,968$). Ширина довірчого інтервалу частоти результату при похибці I типу $\alpha=5\%$, складала 10% , отже $W=0,1$.

Використовуючи значення змінних, було проведено розрахунок необхідного мінімального розміру вибірки:

$$n = \frac{15,4 \times 0,032 \times 0,968}{0,1^2} = 47,7 \approx 48 \text{ (осіб)} \quad (3.2),$$

Розрахована необхідна кількість спостережень складала 48 осіб. Розрахована потужність дослідження при кількості спостережень з 78 пацієнтів, що були залучені до дослідження, становила 100% при мінімально рекомендованій для медичних досліджень потужності 80% [182].

Отже, фактична кількість спостережень із 78 осіб, що перевищує розраховану (48 спостережень) є достатнім обсягом дослідження для отримання статистично значущих результатів при похибці I типу $\alpha=5\%$ та достатній потужності дослідження – 100% .

На клінічній базі кафедри шкірних та венеричних хвороб ДДМУ під нашим спостереженням перебувало 78 хворих на себорейний дерматит. Вибірка із 78 хворих на себорейний дерматит була розподілена в залежності від використаних методів лікування на основну і групу порівняння. Розподіл хворих на групи дослідження та загальну демографічну характеристику обстежених пацієнтів наведено у таблиці 3.1.

Вік хворих, включених до дослідження, коливався від 18 до 77 років і у середньому складав за медіанним значенням $28,0$ ($22,0; 34,0$) років без статистично значущих розбіжностей між групами ($p=0,652$): $28,0$ ($21,0; 34,0$) та $28,0$ ($23,0; 36,0$) років відповідно у основній групі та групі порівняння (рис. 3.1).

Загальні демографічні характеристики обстежених хворих на СД

Характеристики	Усі обстежені	Основна група	Група порівняння	<i>p</i>
Загальна кількість, <i>n</i> (%)	78 (100,0)	50 (64,1)	28 (35,9)	-
<i>Вік</i>				
до 25 років	28 (35,9)	20 (40,0)	8 (28,6)	0,367
25 - 50 років	47 (60,3)	29 (58,0)	18 (64,3)	
старше 50 років	3 (3,8)	1 (2,0)	2 (7,1)	
<i>Стать, n (%)</i>				
жінки	25 (32,05)	16 (32,0)	9 (32,1)	0,999
чоловіки	53 (67,95)	34 (68,0)	19 (67,9)	

Примітка: *p* – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона

Вік хворих, включених до дослідження коливався від 18 до 77 років і у середньому складав за медіанним значенням 28,0 (22,0; 34,0) років без статистично значущих розбіжностей між групами ($p=0,652$): 28,0 (21,0; 34,0) та 28,0 (23,0; 36,0) років відповідно у основній групі та групі порівняння (рис. 3.1).

За віковим розподілом не було виявлено розбіжностей між групами ($p=0,367$), більшість представлена хворими у віці 25 - 50 років (60,3 % усіх обстежених) та 58,0 % та 64,3 % у основній групі та групі порівняння відповідно: це вік хворих із найбільшою активністю трудової, соціальної та репродуктивної функції.

За статтю більшість обстежених склали чоловіки – 53 особи (67,95 %), решту – жінки, 25 осіб (32,05 %), що відповідає гендерним епідеміологічним особливостям захворювання [207, 209]. Така ж вікова структура спостерігалася у групах дослідження, статистично значущих відмінностей між групами за розподілом обстежених за статтю не виявлено ($p=0,999$).

При аналізі вікового розподілу обстежених хворих за статтю (рис. 3.2) розбіжностей також не було встановлено ($p=0,654$).

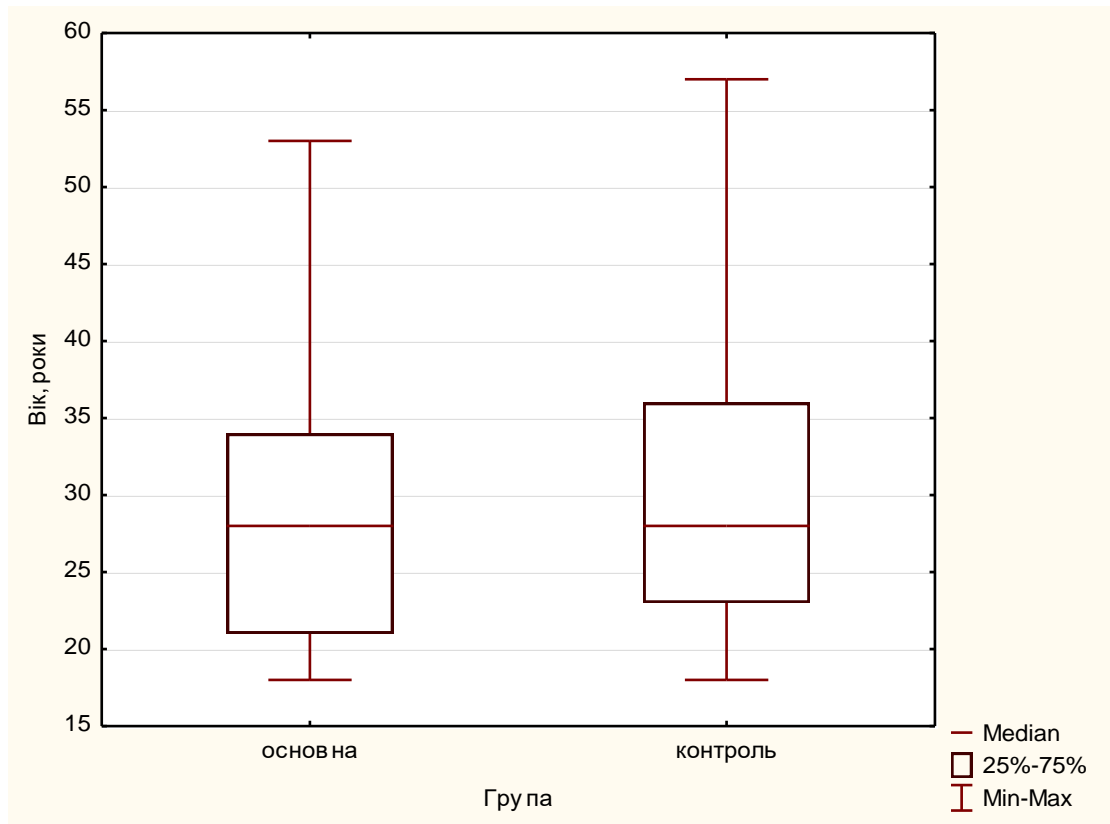


Рис. 3.1. Середній вік обстежених хворих на себорейний дерматит за групами дослідження (медіана з інтерквартильним розмахом, мінімальне та максимальне значення)

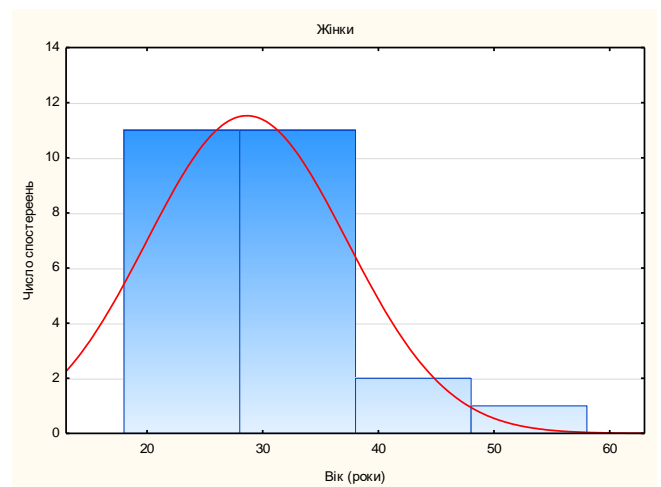
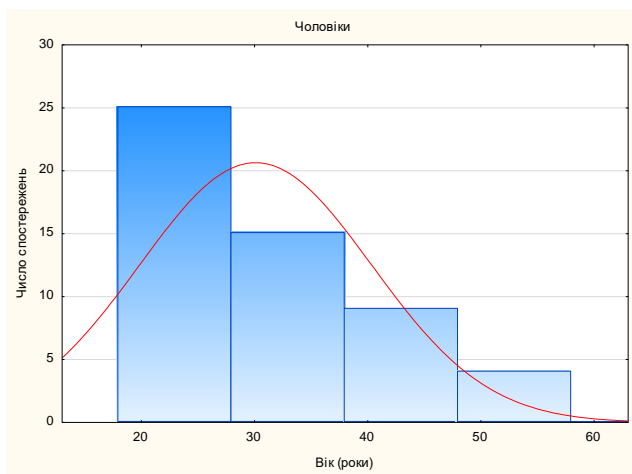


Рис. 3.2. Розподіл віку обстежених груп хворих за статтю (у %)

Проведений порівняльний аналіз показав, що основна і референтна групи істотно не відрізнялися за віко-статевою структурою ($p > 0,05$), що підтверджувало їх однорідність та дозволяло адекватно порівнювати за іншими параметрами.

Соціальна структура досліджуваного контингенту хворих була представлена службовцями (32 - 41,0%), робочими (12 - 15,4%), студентами (15 - 19,2%) та тимчасово непрацюючими особами (19 - 24,4%).

Індекс маси тіла у здорових осіб складав $24,1 \pm 1,1 \text{ кг/м}^2$ та статистично достовірно не відрізнявся від ІМТ у хворих на себорейний дерматит: так, зазначений показник у представників цієї групи становив $25,6 \pm 0,72 \text{ кг/м}^2$.

Клінічний діагноз себорейного дерматиту встановлювався на підставі скарг пацієнтів, ретельного аналізу анамнестичних даних. Під час збору анамнезу звертали увагу на давність виникнення патологічного стану, кількість та частоту рецидивів, перелік тригерних факторів, що сприяли загостренню хвороби, застосування методів лікування хворих та їх ефективність. Під час огляду хворих та опису локального статусу акцентували увагу на локалізації висипки та її характері (еритема, інфільтрація, лущення та його ступінь, наявність розчухувань, суб'єктивні відчуття, які супроводжували висипку та зміна їх інтенсивності протягом доби). Серед 78 хворих на себорейний дерматит, які перебували під нашим спостереженням, різноманітність клінічних проявів дерматозу була пов'язана з топікою ураження (шкіра обличчя, волосяної частини голови та тулуба), характером ефлоресценцій та поширеністю патологічного стану. У більшості хворих на себорейний дерматит клінічні прояви характеризувались еритемо - сквамозними, сквамозними осередками ураження різного ступеню інфільтрації чи без неї, відсутністю чітких меж патологічного шкірного процесу та мозаїчністю суб'єктивних почуттів. В переважній більшості випадків себорейного дерматиту лусочки мали домішку ліпідів, жовтуватий колір та легко відлущувалися. Під час загострення себорейного дерматиту посилювалася інфільтрація шкіри, з'являлися кірочки-лусочки, інколи з геморагічним компонентом, та посилювалось суб'єктивне відчуття свербіж, що приводило до появи розчухувань. Патологічний стан у хворих на себорейний дерматит характеризувався як повільно прогресуючий з

рецидивуючим перебігом. Регрес ефлоресценцій в осередку ураження, який розпочинався з центру, приводив до формування кільцеподібних або химерних обрисів уражень шкіри.

Маніфестація себорейного дерматиту розпочиналася з ураження волосистої частини голови у 56 (71,8%) або інших ділянок шкіри у 22 (28,2%) осіб. Надалі патологічний процес у 30 (38,5%) пацієнтів поширювався на шкіру обличчя, у 26 (33,3%) – на інші ділянки шкірного покриву (міжлопаткову ділянку, грудину та завушну зону) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл хвориз у залежності від первинної локалізації себорейного дерматиту

Локалізація ефлоресценцій	Себорейний дерматит					
	чоловіки		жінки		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Волосиста частина голови	15	19,2	5	6,4	20	25,6
Волосиста частина голови та обличчя	19	24,4	17	21,8	36	46,4
Міжлопаткова та зона грудини	17	21,7	3	3,8	20	25,6
Інші частини шкірного покриву	2	2,5	-	-	2	2,5
Всього	53	70,3	25	29,7	78	100

У хворих на себорейний дерматит запальний процес найчастіше розпочинався з волосистої частини голови та обличчя (табл. 3.2). Відчуття свербіжів різного ступеню відзначало 50 (64,1%) пацієнтів, випадіння волосся – 14 (17,9%). При цьому у хворих із випадінням волосся тривалість захворювання на себорейний дерматит перевищувала чотирьохрічний період.

У 8 (10,3%) хворих на себорейний дерматит патологічний процес локалізувався тільки на волосистій частині голови і не мав проявів гострого запалення. Клінічні симптоми характеризувалися наявністю лущення різного

ступеню вираженості. Усі хворі цієї групи скаржилися на неприємні суб'єктивні відчуття різного характеру та інтенсивності. Переважна більшість хворих на себорейний дерматит вказувала на те, що патологічний процес розпочинався з ураження шкіри чола, брів, повік, значно рідше – підборіддя та носо-губної області. В осередку ураження з'являлося почервоніння, яке не мало чітких меж, і лущення різної інтенсивності. Лусочки мали білий або жовтуватий колір ліпідного характеру, інколи – кірок з геморагічним компонентом.

У хворих на себорейний дерматит з ураженням шкіри тулуба патологічний осередок характеризувався появою еритематозно-сквамозних висипок різного розміру без чітких меж. Жирні лусочки частіше мали жовтуватий колір, а сухі – білий. Лусочки в осередку ураження легко відокремлювалися від поверхні шкіри, не залишаючи будь-яких слідів. У 5 (6,4%) пацієнтів, що були під нашим спостереженням, приєднувалася вторинна інфекція, яка характеризувалася появою пустульозних висипок та незначним болем в осередку ураження.

Збільшення розмірів патологічних осередків ураження, інтенсивності свербіж, посилення почервоніння та лущення, нашарування лусочок-кірочок, поява відчуття жару, інколи – поява мокнуття розцінювалися як прояви активної фази себорейного дерматиту. Формування незначної еритеми, зменшення лущення та інтенсивності свербіж або відсутність суб'єктивних відчуттів було ознакою стабілізації патологічного процесу та переходу до неактивної фази дерматозу. Відповідно до зазначених критеріїв, 49(62,8%) хворих на себорейний дерматит перебували в активній і 29 (37,2%) пацієнтів – у неактивній фазі.

Розвиток себорейного дерматиту у 39 (58,2 %) хворих спостерігався після завершення статевого дозрівання. Серед ймовірних причин виникнення себорейного дерматиту 24 (30,8%) пацієнта зазначали психоемоційний стрес, 11 (14,1%) – перенесені інфекційні захворювання, 11 (14,1%) – застосування технічної води та господарське мило. Не могли вказати причини розвитку себорейного дерматозу 32 (41,0 %) хворих.

В табл. 3.3 відображена тривалість захворювання на себорейний дерматит.

Тривалість захворювання на себорейний дерматит

Тривалість захворювання	Хворі на себорейний дерматит					
	чоловіки		жінки		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 6 місяців	0	0	5	6,4	5	6,4
від 0,5 до 1 року	8	10,3	6	7,7	14	18,0
від 1 до 5 років	27	34,6	7	9	34	43,6
від 5 до 10 років	13	16,7	5	6,4	18	23,1
більше 10 років	5	6,4	2	2,5	7	8,9
Всього	53	68,0	25	32,0	78	100

Найбільш численну групу склали хворі з тривалістю патологічного стану від 1 до 5 років, в якій переважали чоловіки (27 пацієнтів - 34,6%). Група з мінімальною тривалістю захворювання (до 6 місяців) складалася з 5 жінок. Другою за чисельністю групою хворих на себорейний дерматит були пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років, в якій більше ніж в два рази переважали чоловіки над жінками (13 пацієнтів (16,7%) та 5 пацієнок (6,4%) відповідно).

Залежно від тяжкості перебігу себорейного дерматиту виділяли його легку, помірну та важку форму. У осіб з легкою формою ураження шкіри характеризувалося помірною еритемою, покритою лусочками, іноді – з незначною інфільтрацією. На шкірі волосистої частини голови у частини хворих відзначалося напластування дрібних борошноподібних білих лусочок, які інколи мали великий розмір; у цих випадках запальні зміни на шкірі були мінімальними. Хворі висували скарги на виражений свербіж шкіри. В анамнезі такі пацієнти відзначали постійну наявність лупи, що пов'язували з сухістю шкіри, тому вони вважали за краще рідше мити голову, що насправді сприяло подальшому нашаруванню лусочок або збільшенню лупи та надалі супроводжувалося посиленням запальних змін шкіри.

При помірній формі себорейного дерматиту шкіра в місцях ураження була яскраво червоною, а інфільтрація – більш вираженою; іноді були помітні ділянки мацерації, більш виражене скупчення лусочок аж до формування кіркових нашарувань.

При тяжкій формі себорейного дерматиту характерним було поширене ураження шкіри з вираженою гіперемією та інфільтрацією, покритою висівковими лусочками, а також скупчення кірко-лусочок із геморагічним компонентом. При цій формі себорейного дерматиту запальна еритема не визначалася візуально через масивне нашарування лусочок, а на волосистій частині голови – іноді внаслідок формування різко вираженої «кори».

З урахуванням показника SDASI, у 43 (55,1%) хворих на себорейний дерматит встановлено легкий ($1,6 \pm 0,04$ балів), у 30 (38,5%) – помірний ($6,5 \pm 0,05$ балів) і у 5 (6,4%) – тяжкий ($12,0 \pm 0,06$ балів) ступінь перебігу дерматиту. В середньому SDASI у хворих на себорейний дерматит складав $3,83 \pm 0,05$ бала.

Інтенсивність суб'єктивних почуттів мала асоціативну залежність від ступеню тяжкості себорейного дерматиту. В табл. 3.4 проілюстрована залежність ступеню інтенсивності свербіжів (в балах) від тяжкості перебігу дерматозу.

Таблиця 3.4

Залежність ступеню інтенсивності свербіжів від тяжкості перебігу дерматозу

Ступінь тяжкості себорейного дерматиту	Інтенсивність свербіжів, бали							
	1		2		3		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкий	30	38,5	13	16,6	-	-	43	55,1
Помірний	5	6,4	15	19,3	10	12,8	30	38,5
Тяжкий	-	-	1	1,3	4	5,1	5	6,4
Всього	35	44,9	29	37,2	14	17,9	78	100

Серед пацієнтів із легким ступенем тяжкості себорейного дерматиту інтенсивність свербіжів складала $0,71 \pm 0,11$ балів, помірним перебігом - $1,61 \pm 0,33$

бала і з тяжким ступенем $2.50 \pm 0,47$ балів. Середня ступень інтенсивності свербіж у хворих на себорейний дерматит була помірною і становила $1,89 \pm 0,33$ балів.

Частота рецидивів захворювання виникала один-два рази на рік у 44 (56,4%) пацієнтів, більше двох разів – у 11 (14,1%) хворих, які були під нашим спостереженням. У 23 (29,5%) пацієнтів спостерігався часто або безперервно рецидивуючий перебіг себорейного дерматиту (рис. 3.3).

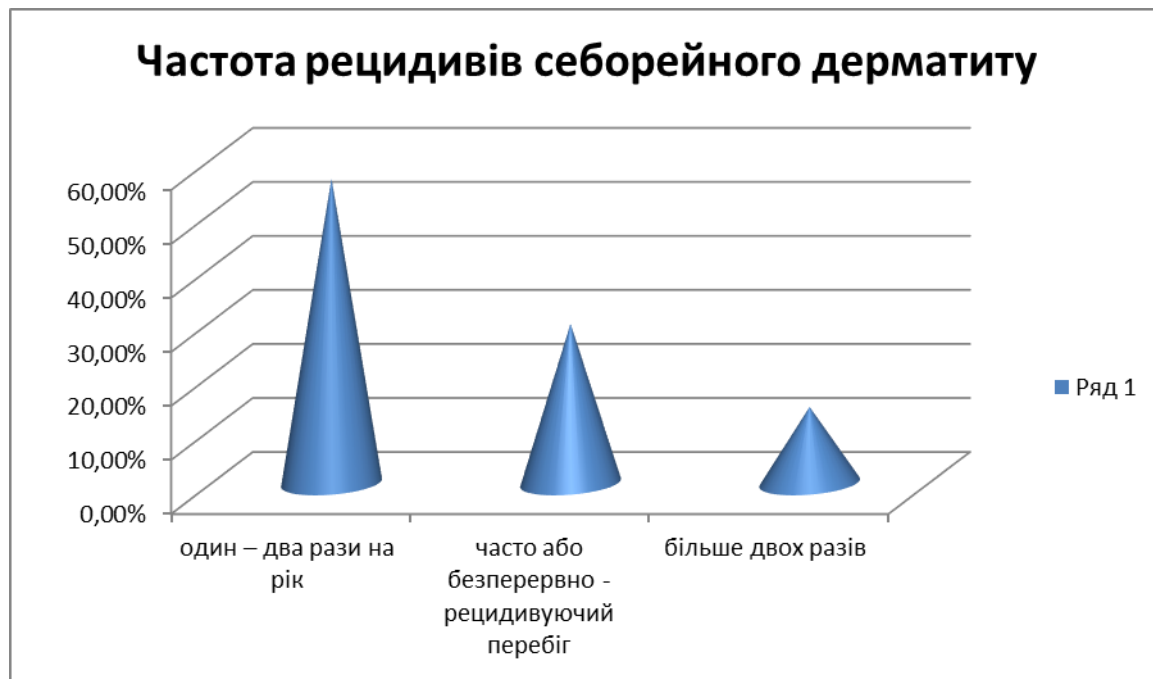


Рис. 3.3. Частота рецидивів себорейного дерматиту

Анамнестичні дані дозволили встановити залежність частоти рецидивів себорейного дерматиту від пори року. Так, у більшості хворих (58) загострення захворювання пов'язані із сезонністю: у 41 хворого (52,6%) виникали восени та взимку, у 17 (21,8%) – навесні та влітку, у 20 хворих (25,4%) не залежали від сезону (табл. 3.5).

Ретельно проведений аналіз анамнестичних даних дозволив нам виявити у хворих на себорейний дерматит численні захворювання, перенесені в минулому. Крім того, після консультації суміжних фахівців також встановлено наявність супутніх захворювань, характеристика яких представлена у табл. 3.6.

Таблиця 3.5

Залежність частоти загострень себорейного дерматиту від сезонності

Пацієнти на себорейний дерматит	Сезонність загострення			Всього
	Осінньо-зимовий	Весняно-літній	Не залежить від сезону	
Абс. цифри	41	17	20	78
Відсоток	52,6	21,8	25,6	100

Таблиця 3.6

Перенесені та супутні захворювання у хворих на себорейний дерматит

Захворювання	Хворі на себорейний дерматит (n=78)			
	Перенесені захворювання		Супутні захворювання	
	n	%	n	%
Застудні (грип, ГРВІ, тонзиліт, бронхіт)	78	100,0	5	6,4
Гнійно-запальні (апендицит, фурункульоз, отит тощо)	25	32,1	-	-
Запальні та паразитарні ураження шкіри	24	30,8	4	5,1
Нервової системи	16	20,5	11	14,1
Шлунково-кишкової системи	39	50,0	48	61,5
Дихальної системи (хронічні бронхіти, пневмонії, бронхіальна астма)	4	5,1	3	3,8
Гінекологічні	7	8,9	4	5,1
Урологічні	9	12,9	4	5,7
Серцево-судинної системи	2	2,6	3	3,8
Ендокринної системи	3	3,8	5	6,4
Вірусні гепатити	2	2,6	-	-

Серед перенесених захворювань превалювали застудні (у 100% хворих), патологія шлунково-кишкової системи – 39 (50%), різні запальні та паразитарні ураження шкіри – 24 (30,8%) та захворювання нервової системи – 16 (20,5%).

Супутня соматична патологія у хворих на себорейний дерматит, які перебували під нашим спостереженням, превалювала з боку шлунково-кишкової системи у 48 (61,5%) випадків, ендокринної системи – 11 (14,1%), нервової системи – 5 (6,4%) та застудні захворювання – 5 (6,4%). Всі хворі на супутню патологію були проконсультовані фахівцями відповідного профілю. За необхідності, такі пацієнти отримували призначене спеціалістом лікування.

Скарги на помірні ниючі, тупі болі у животі відзначали 11 пацієнтів (14,1%), помірні порушення випорожнення у вигляді послаблення – 8 (10,3%), закрепи – 9 (11,5%), чередування порушень випорожнення – 24 (30,8%).

Усім хворим на себорейний дерматит рекомендували звернутися на консультацію до лікаря-гастроентеролога. Під час консультації хворих лікарем-гастроентерологом у 42 (84,0 %) пацієнтів основної групи та 12 (42,9 %) групи порівняння було виявлено інфікування *Helicobacter pylori* ($p < 0,001$). Наявність *Helicobacter pylori* корелювала з наявністю таких мікроорганізмів, як *Micrococcus spp.* ($rs=0,36$; $p < 0,001$), *S. aureus* ($rs=0,24$; $p=0,032$), *S. hominis* ($rs=0,24$; $p=0,032$), *S. haemolyticus* ($rs=0,24$; $p=0,032$), *S. saprofiticus* ($rs=0,24$; $p=0,032$).

У переважної більшості хворих на себорейний дерматит, у яких було виділено *Helicobacter pylori*, клінічних проявів з боку шлунково-кишкової системи не виявлялося. Санація *Helicobacter pylori* проводилась згідно уніфікованому клінічному протоколу № 613 від 03.09.2014 р. під спостереженням лікаря-гастроентеролога. У хворих на себорейний дерматит після санації *Helicobacter pylori* до призначення специфічного лікування спостерігалось як кількісне, так і якісне покращення клінічних проявів себорейного дерматиту.

Ретельно зібраний анамнез morbі дозволив установити, що хворі на себорейний дерматит попередньо неодноразово отримували як амбулаторне, так і стаціонарне лікування. На стійкий позитивний терапевтичний ефект після останнього комплексного лікування вказувало 12 (15,4%) хворих, короткочасний –

58 (74,4%), постійно рецидивуючий перебіг – 2 (2,6%), а у 6 (7,6%) спостерігалася виражена торпідність до проведеної терапії.

Комплексне клінічне обстеження 78 хворих на себорейний дерматит дозволило виявити зміни мікробного складу шкіри та кишечника, які мали певні закономірності. Результати дослідження загального аналізу та біохімічного аналізу крові до і після лікування у обстежених хворих на себорейний дерматит будуть наведені в наступних розділах.

Висновок за розділом

Серед хворих на себорейний дерматит, які перебували під нашим спостереженням, не було виявлено розбіжностей між групами ($p=0,367$) за віковим розподілом: більшість представлена хворими віком 25 - 50 років (60,3% усіх обстежених) та 58,0 % та 64,3 % в основній групі і групі порівняння відповідно. Це вік хворих із найбільшою активністю трудової, соціальної та репродуктивної функції. За статтю більшість серед обстежених пацієнтів склали чоловіки – 53 (67,95 %), решту – жінки, 25 осіб (32,05 %), що відповідає гендерним епідеміологічним особливостям захворювання.

Клінічне проявлення себорейного дерматиту починалося із ураження волосистої частини голови у 56 (71,8%) і інших ділянок шкіри у 22 (28,2%). Надалі патологічний процес у 30 (38,5%) пацієнтів поширювався на шкіру обличчя, у 26 (33,3%) – на інші ділянки шкірного покриву (міжлопаткову ділянку, груди́ну та завушну зону).

Виникнення захворювання на себорейний дерматит у 39 (58,2 %) хворих спостерігалось після статевого дозрівання. Серед ймовірних причин виникнення себорейного дерматиту 24 (30,8%) вказували на психоемоційний стрес, 11 (14,1%) – на перенесені інфекційні захворювання, 11 (14,1%) – на застосування технічної води та господарське мило.

Супутня соматична патологія у хворих на себорейний дерматит, які перебували під нашим спостереженням, превалювала з боку шлунково-кишкової

системи у 48 (61,5%), ендокринної системи – 11 (14,1%), нервової системи – 5 (6,4%) та застудні захворювання – 5 (6,4%).

У хворих на себорейний дерматит встановлені різні клінічні прояви, які формувались в залежності від локалізації, характеру висипки та поширеності патологічного процесу.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ВИДОВОГО СКЛАДУ МІКРОБІОТИ ШКІРИ І ШЛУНКОВО-КИШКОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ

Останнім часом сформувався уявлення про мікробіоценоз організму людини як про ще один орган, який покриває поверхню шкіри та слизових оболонок. Існує безліч обставин, через які мікробіоту людини слід розглядати як індивідуально специфічну [112, 136, 155, 175, 187].

До уявлення про єдність спільноти мікроорганізмів, що мешкають у тілі людини, призвели дослідження екологічних та біотехнологічних мікробних співтовариств. Виявилося, що мікроби, по-перше, «вважають» за краще існувати, будучи прикріпленими до твердої поверхні, ніж вільно плаваючими – як у водному середовищі річок та океану, так і у повітрі. По-друге, вони організовані в так звані біоплівки, збалансовані за видовим складом та функціональним розподілом членів спільноти, що спрямовано на виконання певних функцій. Такі угруповання називають консорціумами мікроорганізмів. Практика довела багаторазове збільшення ефективності роботи мікроорганізмів за такої організації. Мікробіологічні спільноти спеціально створюються для досягнення певної мети. У таких спільнотах визначено кількісні та функціональні властивості кожного члена співтовариства, які повинні бути суворо постійними, інакше мета не буде досягнена. Тому природа спромоглася так організувати мікробне співтовариство, що воно зберігається стабільним протягом усього життя навіть при максимальному коливанні рівня його окремих представників.

За даними молекулярно-генетичних досліджень, склад мікрофлори усередині спільноти генетично пов'язаний і специфічний на штамовому рівні для індивідуума. Мікробіологічний консорціум є надто міцною системою. Однак перевага колективного реагування має і негативний бік: такою спільнотою важко керувати

ззовні. Така організація мікробіологічного консорціуму забезпечує її фізіологічну та функціональну стабільність і є запорукою конкурентного виживання в екологічній ніші. В організмі людини специфічна перевага такої організації полягає в забезпеченні гомеостазу органів, функціональність яких залежить від мікробів, що їх заселяють [113, 175, 196].

Відповідно літературним даним, склад мікроорганізмів біоплівки постійний у здорових людей і змінюється при патологічних станах. Як наслідок, змінюється частка участі мікроорганізмів у фізіологічних процесах на слизових оболонках чи шкірі організму. Виникає дисбаланс та порушується гомеостаз метаболічних процесів, стабільність імунної системи. Якщо зміни перевищують компенсаторні ресурси організму, відбувається непередбачуваний каскад порушень фізіологічних, біохімічних та імунних процесів з клінічно очевидними наслідками. Повідомляється, що кишкові, шкірні, кардіоваскулярні, сечостатеві та інші захворювання за причиною та наслідками пов'язані зі зміною складу мікроорганізмів місцевої локалізації [95, 144, 158, 160, 210, 213].

Тому в чинній роботі ми вважали доцільним проведення дослідження складу мікроорганізмів шкіри і кишечника хворих на себорейний дерматит та оцінку його ймовірної залежності від клінічних проявів захворювання, а також можливість використання отриманих результатів під час діагностики та лікування хворих на себорейний дерматит.

4.1. Видовий склад мікробіоти шкіри хворих на себорейний дерматит

Шкіра людини вважається першою лінією захисту організму від патогенів та впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища. Зовнішній покрив є найбільшим органом людського тіла, який максимально піддається ушкоджуючому впливу зовнішніх чинників. Він є своєрідною системою, тісно пов'язаною з внутрішнім середовищем організму, та екологічною нішою для численних представників мікросвіту. Встановлено, що мікроорганізми з'являються на поверхні шкіри в перші дні життя людини і протягом усього її життєвого циклу формують

мікробний пейзаж певних біотопів організму, які характеризуються відносною сталістю та індивідуальними фенотиповими відмінностями.

Під нормальним мікробним профілем розуміють сукупність численних мікроорганізмів, який характеризується певним складом та займає конкретний біотоп в організмі людини. Формування якісного та кількісного нормального мікробного пейзажу регулюється складними синергічними та антагоністичними відносинами між окремими його представниками в рамках біоценозів. Склад мікроорганізмів шкіри може змінюватися в залежності від віку пацієнта, умов зовнішнього середовища, умов праці, раціону харчування, перенесених захворювань, травм та стресових ситуацій.

Сформувалася концепція постійного та транзиторного складу мікроорганізмів не лише шкіри, а й будь-яких інших біотопів. Кожному органу властивий свій відносно постійний склад мікроорганізмів (резидентний, аутохтонний, індигенний) та додатковий, або випадковий (транзиторний, алохтонний). Якщо резидентні мікроорганізми містять представників, притаманних даному біотопу, то транзиторні – складаються з мікроорганізмів, що занесені ззовні. Постійний склад мікроорганізмів будь-якого біотопу має високу стабільність. При цьому розрізняють дві фракції: облігатну та факультативну. Облігатні мікроорганізми є головною складовою будь-якого мікробіоценозу. Їх частка у складі здорового біоценозу у кілька разів вища, ніж частка факультативної фракції. Факультативні мікроорганізми складають меншу частину постійних мешканців біотопу.

Поглиблене розуміння мікробного складу шкірного покриву є критично необхідним для отримання уявлення про участь мікробів у виникненні та розвитку патологічних станів шкіри людини.

Мікробіологічне дослідження шкіри чола та щік здорових осіб контрольної групи дозволило встановити, що найчастіше висівались змішані колонії сапрофітних мікроорганізмів та в одному випадку – *Malassezia spp.* (табл. 4.1). Із восьми виявлених мікроорганізмів найчастіше ідентифікували *S. capitis* – 23,33% і *S. epidermidis* – 20,00%.

Таблиця 4.1

Мікробний склад поверхні шкіри здорових осіб контрольної групи

<i>Мікроорганізми</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>m_p</i>
Malassezia spp.	30	1	3,33%	2,31%
S. capitis	30	8	23,33%	7,25%
S. epidermidis	30	7	20,00%	6,42%
S. hominis	30	4	13,33%	5,83%
Micrococcus spp	30	3	10,00%	4,06%
S. aureus	30	1	3,33%	2,31%
S. haemolyticus	30	1	3,33%	2,31%
S. saprophyticus	30	3	10,00%	4,06%
Загалом	30	28	93,33%	13,73%

Інші мікроорганізми, які були виявлені у здорових осіб контрольної групи, не виділялись в монокультурі та були представлені мікробними спільнотами.

Згідно даним табл. 4.2 і 4.3, мікробіологічне дослідження хворих на себорейний дерматит основної групи дозволило виявити як сапрофітні, так і патогенні мікроорганізми. Так, у 90% хворих на себорейний дерматит основної групи виявлено Malassezia spp., S. capitis – 82,00%, S. epidermidis – 50,00%, S. hominis – 32,14%, Micrococcus spp. – 36,00%, S. aureus і S. haemolyticus – 8,00%, S. saprophyticus – 6,00%.

Таблиця 4.2

Мікробний склад поверхні шкіри обстежених пацієнтів основної групи

<i>Мікроорганізми</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>m_p</i>
Malassezia spp. до лікування	50	45	90,00%	3,51%
S. capitis до лікування	50	41	82,00%	7,24%
S. epidermidis до лікування	50	25	50,00%	9,42%

S. hominis до лікування	50	16	32,14%	8,83%
Micrococcus spp. до лікування	50	18	36,00%	9,06%
S. aureus до лікування	50	4	8,00%	5,83%
S. haemolyticus до лікування	50	4	8,00%	5,83%
S. saprophyticus до лікування	50	3	6,00%	4,87%
Інші (окрім Malassezia spp.) мікроорганізми до лікування	50	114	228,00%	33,10%
Усі мікроорганізми до лікування	50	159	318,00%	51,79%
Malassezia spp. Після лікування	50	2	4,00%	3,64%
Інші (окрім Malassezia spp.) мікроорганізми після лікування	50	5	10,00%	6,06%

Таблиця 4.3

Мікробний склад поверхні шкіри обстежених пацієнтів групи порівняння

<i>Мікроорганізми</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>m_p</i>
Malassezia spp. до лікування	28	27	96,43%	4,91%
S. capitis до лікування	28	23	82,14%	6,86%
S. epidermidis до лікування	28	15	53,57%	7,07%
S. hominis до лікування	28	9	32,14%	3,84%
Micrococcus spp. до лікування	28	10	35,71%	6,20%
S. aureus до лікування	28	2	7,14%	4,87%
S. haemolyticus до лікування	28	2	7,14%	4,87%
S. saprophyticus до лікування	28	2	7,14%	4,87%

Інші (окрім <i>Malassezia</i> spp.) мікроорганізми до лікування	28	65	232,14%	11,59%
Усі мікроорганізми до лікування	28	90	321,43%	24,75%
<i>Malassezia</i> spp. Після лікування	28	9	32,14%	3,84%
Інші (окрім <i>Malassezia</i> spp.) мікроорганізми після лікування	28	10	35,71%	4,24%

На підставі аналізу даних табл. 4.2 і табл. 4.3 показано, що статистично значимих відмінностей видового та відсоткового складу мікробіоти поверхні шкіри хворих на себорейний дерматит основної і порівняльної груп не спостерігалось ($p > 0,05$). Спільним фактором обох груп є виявлення у 90% *Malassezia* spp. і підвищення частоти умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів.

Дріжджоподібні гриби роду *Malassezia*, раніше відомі як *Pityrosporum*, є ліпофільними організмами, які належить до типу *Basidiomycota* (клас *Malasseziomycetes*), і становлять частину нормальної мікробіоти шкіри людини. Проте вони також демонструють патогенний потенціал, коли за відповідних умов здатні проникати в роговий шар шкіри і призводити до виникнення запального стану.

Частота загального мікробного обсіменіння шкіри (% на 100 осіб) серед обстежених хворих на себорейний дерматит складала 279,49 % (95,0 % ДІ 183,5-280,5) і була дещо нижчою в основній групі дослідження – 318,00% (95,0 % ДІ 227,1-430,1), ніж у референтній групі – 321,43% (95,0 % ДІ % 219,9-313,5) без статистично значущих відмінностей між ними ($p = 0,097$).

Це дозволило коректно порівняти результати лікування у групах спостереження (табл. 4.2, табл. 4.3, табл. 4.4).

Мікробний склад поверхні шкіри всіх обстежених пацієнтів

Мікроорганізми	<i>N</i>	<i>n</i>	%	<i>m_p</i>
Malassezia spp. до лікування	78	70	89,74%	3,44%
S. caritis до лікування	78	64	82,05%	5,23%
S. epidermidis до лікування	78	40	51,28%	5,66%
S. hominis до лікування	78	13	16,67%	4,22%
Micrococcus spp. до лікування	78	23	29,49%	5,16%
S. aureus до лікування	78	2	2,56%	1,79%
Усі мікроорганізми до лікування	78	218	279,49%	23,87%
Усі мікроорганізми до лікування	78	218	279,49%	23,87%
S. haemolyticus до лікування	78	2	2,56%	1,79%
S. saprophyticus до лікування	78	2	2,56%	1,79%
Інші (окрім Malassezia spp.) мікроорганізми до лікування	78	148	189,74%	13,21%
Усі мікроорганізми до лікування	78	218	279,49%	23,87%
Malassezia spp. Після лікування	78	11	14,10%	3,94%
Інші (окрім Malassezia spp.) мікроорганізми після лікування	78	15	19,23%	4,46%

Частота виявлення мікроорганізмів (табл. 4.5; рис. 4.1) у хворих обстежених груп статистично значимо відрізнялася лише за *S. hominis* ($p=0,006$), який частіше спостерігався у групі порівняння. Суттєвих відмінностей між групами дослідження щодо інших видів мікроорганізмів виявлено не було ($p>0,05$).

Частота мікробного ураження у обстежених хворих на себорейний дерматит до лікування (% на 100 хворих та 95 % ДІ)

Рід грибів % (95 % ДІ)	Усі обстежені n=78	Основна група n=50	Група порівняння n=28	<i>p</i>
<i>Malassezia</i> spp.	89,74% (83,01 - 96,48)	96,43% (89,55 - 103,3)	86% (76,38 - 95,62)	0,145
<i>S. capitis</i>	69,23% (58,99 - 79,47)	82,14% (67,96 - 96,33)	62% (48,55 - 75,45)	0,064
<i>S. epidermidis</i>	51,28% (40,19 - 62,37)	53,57% (35,1 - 72,04)	50% (36,14 - 63,86)	0,762
<i>S. hominis</i>	16,67% (8,4 - 24,94)	32,14% (14,84 - 49,44)	8% (0,48 - 15,52)	0,006
<i>Micrococcus</i> spp.	29,49% (19,37 - 39,61)	35,71% (17,97 - 53,46)	26% (13,84 - 38,16)	0,367
<i>S. aureus</i>	2,56% (-0,94 - 6,07)	7,14% (-2,4 - 16,68)	0% (0 - 0)	0,243
<i>S. haemolyticus</i>	2,56% (-0,94 - 6,07)	7,14% (-2,4 - 16,68)	0% (0 - 0)	0,243
<i>S. saprophyticus</i>	2,56% (-0,94 - 6,07)	7,14% (-2,4 - 16,68)	0% (0 - 0)	0,243

Примітка: *p* - відмінності між групами за критерієм χ^2 Пірсона, в т.ч. з поправкою Йейтса

Кількість видів мікроорганізмів на одного хворого варіювала в межах від 1 до 9, в середньому 3,0 (2,0; 4,0) за медіанним значенням. При цьому в обох групах не було виявлено пацієнтів, у яких не зустрічалось б жодного мікроорганізму перед лікуванням. Серед обстежених основної групи від 1 до 3-х мікроорганізмів виявлялося у 76,0 % пацієнтів, у групі порівняння – у 60,7 %.

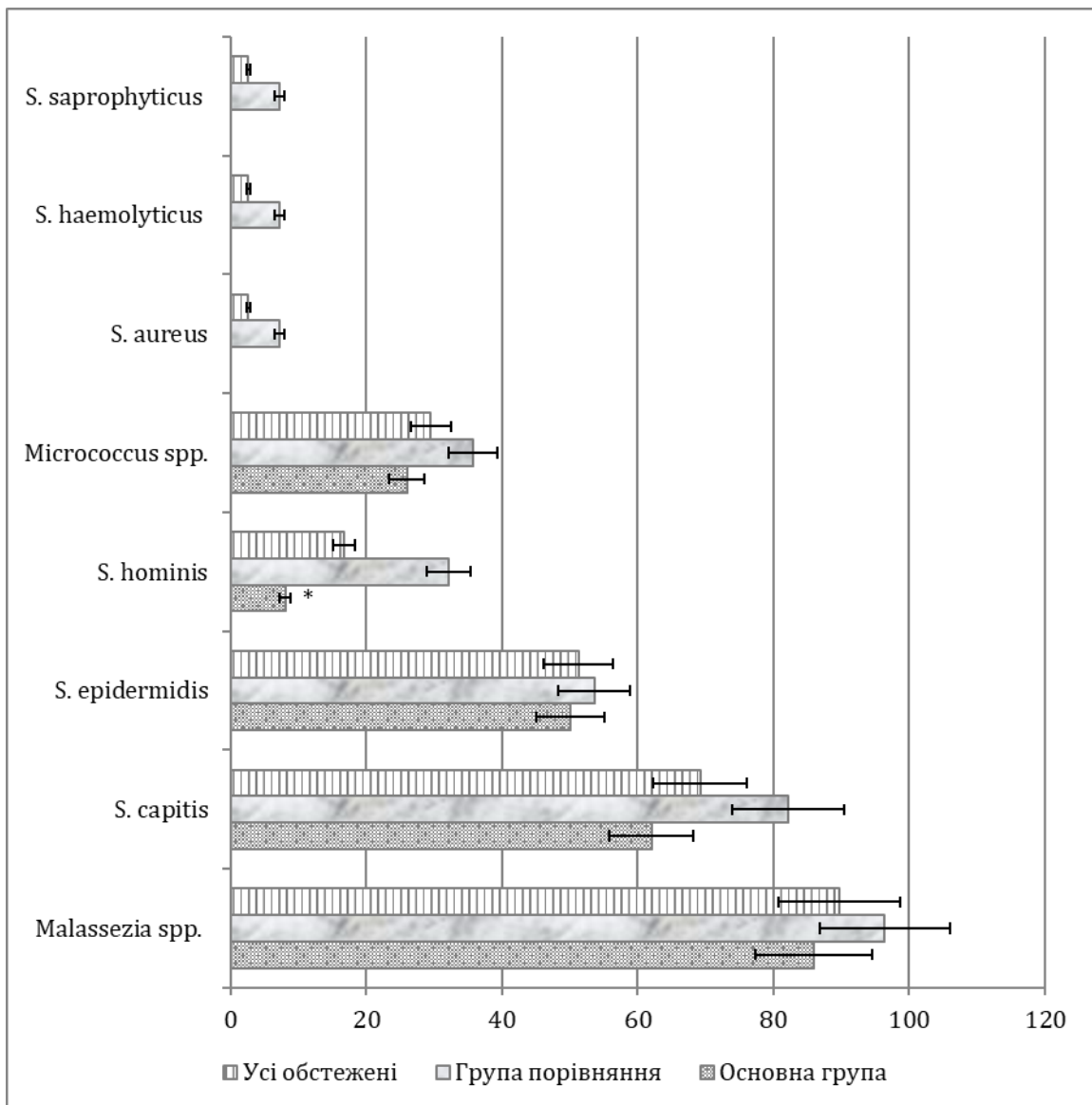


Рис. 4.1. Частота мікробного ураження обстежених хворих на себорейний дерматит до лікування (% на 100 хворих та 95 % ДІ)

Примітка. * – $p=0,006$ порівняно з групою порівняння за критерієм χ^2 Пірсона

На першому місці за частотою серед усіх хворих на себорейний дерматит зустрічалось ураження *Malassezia spp.*, яке виявлено у переважної більшості обстежених, на другому місці знаходилися *S. capitis*, на третьому – *S. epidermidis*. З невеликою частотою зустрічалися *S. aureus*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*.

Якісні та кількісні зміни на шкірі ведуть до руйнування дермального бар'єру та виникнення запальних змін, асоційованих з такими захворюваннями, як себорейний дерматит та деякі інші дерматози.

Натепер підтверджується провідна роль грибів *Malassezia* у виникненні та перебігу себорейного дерматиту. З урахуванням літературних даних та результатів наших досліджень, ми вважаємо, що у комплексне лікування хворих на себорейний дерматит повинні призначатися лікарські засоби, які володіють антимікотичною та антибактеріальною активністю.

Між *Malassezia* spp. та іншими мікроорганізмами до початку лікування не було виявлено кореляційних зв'язків. При цьому максимально виражений кореляційний зв'язок було встановлено між *S. epidermidis* та *Micrococcus* spp. ($r_s=0,52$; $p<0,001$), а найчастіше кореляційні зв'язки реєструвалися з *S. aureus*, зокрема, з *Micrococcus* spp. ($r_s=0,25$; $p=0,027$), *S. hominis* ($r_s=0,49$; $p<0,001$), *S. haemolyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$), *S. saprophyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$).

Між іншими видами бактеріального обсіменіння до початку терапії були виявлені наступні кореляційні зв'язки: *S. capitis* та *S. epidermidis* ($r_s=0,24$; $p=0,035$), *S. hominis* та *S. haemolyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$) і *S. saprophyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$), між *S. haemolyticus* та *S. saprophyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$).

Частота виявлення *Malassezia* spp. після лікування зменшилася в основній групі на 82,0 % (95 % ДІ 66,57-89,62), у групі порівняння – на 64,29 % (95 % ДІ 40,99-78,80) і набула значень 4,0 % (95 % ДІ 1,43-9,43) та 32,14 % (95 % ДІ 14,84-49,44) відповідно зі статистично значущими ($p=0,001$) розбіжностями між групами (табл. 4.6; рис. 4.2).

Таблиця 4.6

Частота мікробного ураження у обстежених хворих на себорейний дерматит до та після лікування (% на 100 хворих та 95 % ДІ)

Род грибів/ період	Усі обстежені n=78	Основна група n=50	Група порівняння n=28	p між групами
Malassezia spp. до лікування	89,74% (83,01 - 96,48)	90,00% (89,55 - 103,3)	89,29% (76,38 - 95,62)	0,145
Malassezia spp. після лікування	14,1% (6,38 - 21,83)	4,0% (1,43 - 9,43)	32,14% (14,84 - 49,44)	0,001

Зменшення частоти <i>Malassezia spp.</i>	75,64% (62,82 - 83,46)	86,00% (40,99 - 88,80)	57,15% (53,57 - 89,62)	-
<i>p</i> у динаміці	<0,001	<0,001	<0,001	-
Інші (окрім <i>Malassezia spp.</i>) мікроорганізми до лікування	176,92% (151,03 - 202,81)	228,00% (167,27 - 297,02)	146,0% (123,28 - 168,72)	0,054
Інші мікроорганізми після лікування	19,23% (10,48 - 27,98)	10,0% (1,68 - 8,32)	35,71% (17,97 - 53,46)	0,006
Зменшення частоти інших мікроорганізми	157,69% (66,39 - 258,03%)	196,43% (12,36 - 381,26)	136,0% (28,95 - 259,22)	-
<i>p</i> у динаміці	<0,001	<0,001	<0,001	-

Примітки: *p* - відмінності між групами за критерієм χ^2 Пірсона, в т.ч. з поправкою Йейтса
p у динаміці - відмінності до та після лікування за критерієм Мак-Немара

Зменшення частоти ураження мікроорганізмами протягом курсу лікування, за винятком *Malassezia spp.*, в основній групі відбулося на 196,43 % (12,36-381,26), у групі порівняння – на 136,0 % (28,95-259,22). При цьому показово, що зменшення частоти мікробного ураження набуло статистично значущого рівня в обох групах дослідження ($p < 0,01$).

Між групами дослідження не було зареєстровано статистично значимих відмінностей до лікування як за частотою ураження *Malassezia spp.*, так і іншими мікроорганізмами (окрім *Malassezia spp.*), тоді як після лікування розбіжності набули статистично значущого рівня з суттєво меншим мікробним ураженням в основній групі порівняно з контролем ($p < 0,01$). Це свідчить про ефективність

використаного нами методу лікування хворих на себорейний дерматит в основній групі.

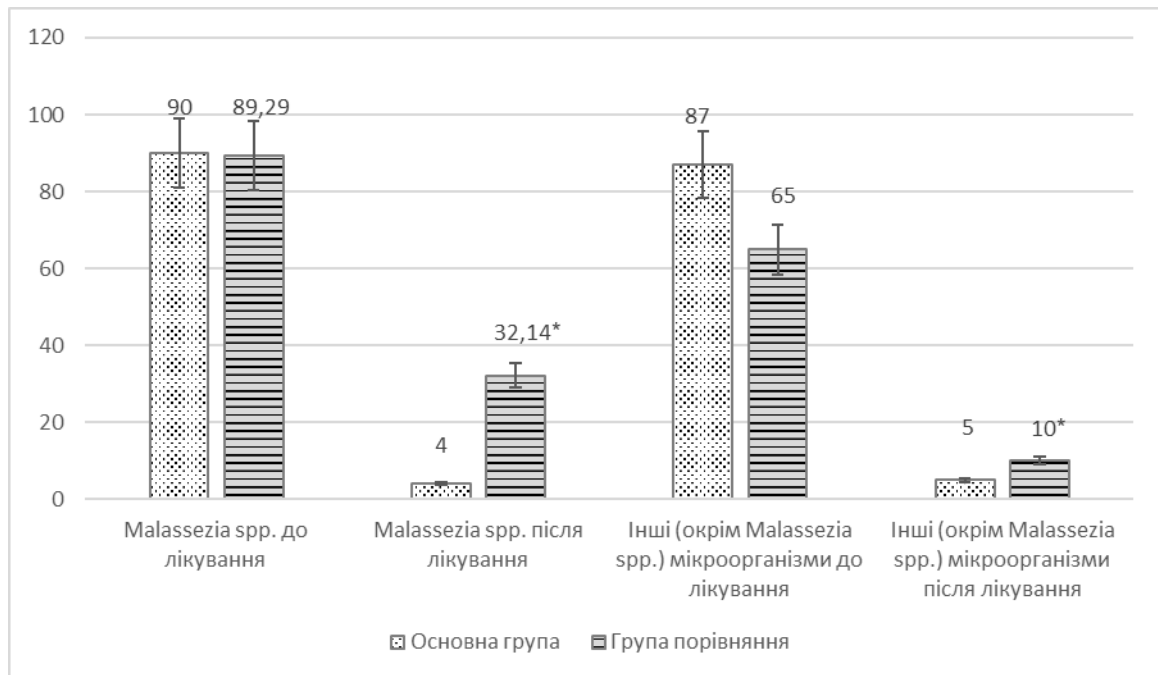


Рис. 4.2 Частота мікробного ураження обстежених хворих на себорейний дерматит до та після лікування (% на 100 хворих та 95 % ДІ)

Примітка. * – $p < 0,01$ порівняно з групою порівняння за критерієм χ^2 Пірсона

4.2. Особливості мікробного складу шлунково-кишкової системи у хворих на себорейний дерматит.

Людина – складна екологічна система, в якій макроорганізм співіснує з мікроорганізмами, котрі заселяють різні біотопи. Мікроорганізми і макроорганізм співіснують в симбіозі. В результаті спільної еволюції макро- і мікроорганізмів цієї екосистеми виникають асоціації нормального складу останніх, котрі виконують ряд необхідних макроорганізму функцій, залежно від яких формується особливий тип мікробіоценозу для кожного з біотопів. Біотопи слизових відкритих порожнин організму виконують бар'єрну функцію, оскільки постійно контактують з чужорідними мікроорганізмами, вірусами чи зазнають впливу несприятливих факторів середовища [169, 171, 187].

Мікробіоценоз кишечника є самостійним додатковим органом, що виконує безліч функцій по підтримці гомеостазу за рахунок участі зовнішніх механізмів в пригніченні або стимуляції різних груп бактерій, що забезпечують високу стабільність його функціонування [19, 68].

Інша важлива сукупність взаємодій мікроб-господар, яка не була достатньо вивченою, складається з віддалених ефектів між мікроорганізмами, зосередженими в одному місці (наприклад, кишечнику), і реакціями господаря в іншому (наприклад, на шкірі).

Гомеостаз мікробіоценозу кишечника є ще одним підтвердженням подібності його складу у людей у нормі та відмінностей – при патологічному стані. Істотні зміни складу мікробних антитіл у крові порівняно зі статистично обґрунтованою нормою виявлені при перитоніті, ендокардиті, перикардиті, лихоманці невідомого походження, запаленнях уrogenітальних органів та при шкірних захворюваннях – атопічному дерматиті, екземах та псоріазі. Тому доцільним є дослідження мікробного складу товстого кишечника, а при виявленні порушень – їх корекція [57, 58, 97].

Традиційно термін "патобіонт" застосовувався до мікроорганізмів, які потенційно могли викликати захворювання, але у більшості випадків при колонізації певних зон вони не спричиняли патологічного стану. Двома відомими кишковими патобіонтами є сегментовані нитчасті бактерії та *Helicobacter pylori*, які колонізують половину людської популяції, проте лише у невеликого відсотка осіб можуть викликати виразкову хворобу та спричинити розвиток аденокарциноми шлунку. Однак за екстремальніших умов при схильності господаря багато інших видів мікробів можуть викликати захворювання. Зокрема, у пацієнтів з первинним імунodefіцитом розвиваються хронічні тяжкі шкірні інфекції, багато з яких викликані нормальними компонентами мікробіоти або мікроорганізмами довкілля. Інакше кажучи, для кожного із захворювань характерні порівнянні у різних пацієнтів зміни мікробного складу – як у осередку запалення, так і у кишечнику [122, 157, 177].

Враховуюючи літературні дані про те, що практично у 50% практично здорових осіб виявляється *Helicobacter pylori*, нами було рекомендовано всім хворим, яких планували залучити до клінічного дослідження, обстежитись у лікаря-гастроентеролога і, при виявленні *Helicobacter pylori*, провести санацію із застосуванням еубіотиків. Із 78 обстежених пацієнтів *Helicobacter pylori* було виявлено в 54 (69,23%) випадках. Клінічних проявів із боку шлунково-кишкової системи у 36 (66,66%) з них не спостерігалось. У 16 (29,62%) хворих на себорейний дерматит реєструвалися клінічні прояви диспепсії та гастритів, а у 2 (3,72%) в анамнезі була виразкова хвороба. Після ерадикації *Helicobacter pylori* 49 (89,09%) хворих на себорейний дерматит відзначали покращення шкірного процесу ще до призначення специфічної терапії.

При вивченні мікробного складу слизової оболонки товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит встановлено зміни в кількісному складі мікроорганізмів у порівнянні з групою здорових осіб (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Мікробний склад товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит
(log КУО/г М±m)**

Мікроорганізми	Кількість хворих у яких log КУО/г		log КУО/г М±m	Контрольна група n=30
	нормальна	знижена		
Bifidobacterium spp.	9 (11,54%)	69 (88,46%)	6,25±1,56*	9,11±1,85
Lactobacillus spp.	6 (7,69%)	72 (92,31%)	4,54±0,88*	7,12±1,52
E. coli (сумарна)	21 (26,92%)	57 (73,08)	5,53±1,38*	7,42±1,44
Enterobacter spp.	27 (34,62%)	57 (65,38%)	4,40±1,1*	7,01±1,23
Citrobacter spp.	26 (33,33%)	52 (66,67)	5,05±0,71*	1,98±0,46
Bacteroides spp.	19 (24,36%)	59 (75,64%)	6,20±1,55*	7,11±1,37
Candida spp.	63 (80,77%)	-	4,79±1,1*	2,04±0,34

Примітка. * - відмінності достовірні щодо контрольної групи при $p < 0,05$.

У хворих на себорейний дерматит, які перебували під нашим спостереженням, встановлено достовірне зниження кількості біфідобактерій, лактобактерій, кишкової палички і бактероїдів при достовірному збільшенні числа дріжджоподібних грибів роду *Candida* та коринебактерій. Достовірних відмінностей у складі мікроорганізмів товстого кишечника між чоловіками та жінками, а також пацієнтами різного віку, хворих на себорейний дерматит, не виявлено.

У табл. 4.8 представлені зміни кількісного складу мікроорганізмів товстого кишечника хворих на себорейний дерматит в залежності від середньостатистичного рівня лактобактерій, біфідобактерій, кишкової палички та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Таблиця 4.8

Ступінь порушень мікробного складу товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит (M±m)

Мікроорганізми	Хворі на себорейний дерматит n=78 (log КУО/г M±m)			Контрольна група n=30
	Еубіоз, n=18 (23,08%)	Ступінь мікробіологічних порушень		
		I, n= 25 (32,05%)	II, n= 35 (44,87%)	
<i>Bifidobacterium</i> spp.	9,24±1,68	7,32±1,56	5,38±0,76	9,11±1,85
<i>Lactobacillus</i> spp.	7,21±1,43	6,28±1,22	4,26±1,18	7,12±1,52
<i>E. coli</i> (сумарна)	7,40±1,44	5,52±0,78	4,12±0,72	7,42±1,44
<i>Enterobacter</i> spp.	5,78±0,82	8,16±1,62	12,15±1,75	7,01±1,23
<i>Citrobacter</i> spp.	1,44±0,36	1,89±0,47	4,87±0,75	1,98±0,46
<i>Bacteroides</i> spp.	6,48±1,34	5,12±0,74	4,35±0,73	7,11±1,37
<i>Candida</i> spp.	1,89±0,47	2,75±0,55	4,16±0,68	2,04±0,34

Аналіз результатів кількісного складу мікроорганізмів товстого кишечника дозволив констатувати у 18 (23,08%) пацієнтів еубіоз, у 25 (32,05%) – перший ступінь, а у 35 (44,87%) – другий ступінь дисбіозу (рис. 4.3).

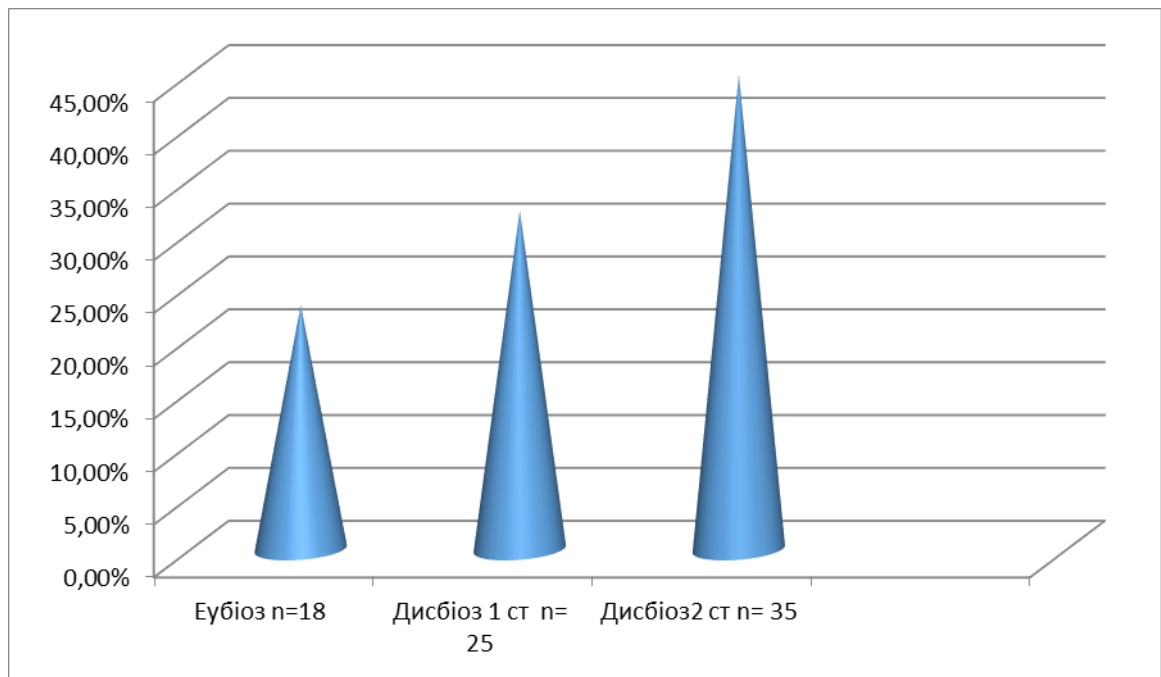


Рис. 4.3. Ступінь порушення мікробного складу товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит

Як свідчать отримані результати, у 25 (32,05%) хворих на себорейний дерматит встановлено зменшення біфідобактерій у середньому до $\log (7,32 \pm 1,56)$ КУО/г, що відповідало першому ступеню дисбіозу. У 35 (44,87%) обстежених спостерігався другий ступінь дисбіозу, за якого рівень біфідобактерій складав $\log (5,38 \pm 0,76)$ КУО/г при фізіологічному значенні показника $\log 9,11 \pm 1,85$ КУО/г. Паралельно спостерігалось зниження рівня лактобацил до $\log (6,28 \pm 1,22)$ КУО/г при першому і $\log (4,26 \pm 1,18)$ КУО/г – другому ступеню дисбіозу. Також встановлено зниження вмісту кишкової палички до $\log (5,52 \pm 0,78)$ КУО/г при першому і до $\log (4,12 \pm 0,72)$ КУО/г – другому ступеню порушень у порівнянні з контрольною групою ($\log 7,42 \pm 1,44$ КУО/г). На тлі зменшення рівня облигатних мікроорганізмів у хворих на себорейний дерматит констатувалося збільшення частки умовно-патогенних представників мікробіоти товстого кишечника. Так, у 25 (32,05%) пацієнтів із першим і у 35 (44,87%) із другим ступенем дисбіозу рівень ентеробактерій складав $\log (8,16 \pm 1,62)$ КУО/г і $\log (12,15 \pm 1,75)$ КУО/г відповідно у порівнянні з контрольною групою ($\log 7,01 \pm 1,23$ КУО/г). Достовірно збільшився рівень грибів

роду *Candida* до $\log (2,75 \pm 0,55)$ КУО/г і $\log (4,16 \pm 0,68)$ КУО/г відповідно при $\log 2,04 \pm 0,34$ КУО/г у контрольній групі.

Висновок за розділом

Отже, у 60 (76,92%) хворих на себорейний дерматит виявлені дисбіотичні порушення товстого кишечника. У 25 (32,05%) констатовано зниження (на 1 або 2 порядки) кількості біфідобактерій, лактобактерій і кишкової палички, що відповідало першому ступеню дисбактеріозу. Виражене зниження кількості біфідобактерій, лактобактерій і кишкової палички при збільшені кількості умовно-патогенних мікроорганізмів, що характеризувало дисбактеріоз другого ступеню, було встановлено у 35 (44,87%) хворих на себорейний дерматит.

Очевидно, зниження кількості біфідобактерій, лактобактерій і кишкової палички у хворих на себорейний дерматит вказує на певну роль цих мікроорганізмів у перебігу захворювання. Аналіз мікробного складу товстого кишечника дозволив також виявити достовірне збільшення обсіменіння умовно-патогенними мікроорганізмами. З урахуванням вищевикладеного, вивчення складу мікроорганізмів товстого кишечника доцільно проводити для вибору адекватних методів корекції дисбіотичних порушень.

РОЗДІЛ 5

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ МІКОТИЧНО- БАКТЕРІАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ ТА ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ

Мікробіом шкіри є сукупністю мікроорганізмів, присутніх на шкірному покриві людини, які підтримують між собою складний симбіотичний взаємозв'язок. Такий зв'язок через комплексні сигнальні системи формує складний бар'єрний орган, який постійно піддається впливу різних ендогенних і екзогенних факторів, що впливають на цю збалансовану систему. Дисбіотичні зміни можуть призвести до різних запальних захворювань шкіри (інфекцій, алергії або аутоімунних захворювань). Ідентифікації та характеристика різних мікроорганізмів, зосереджених на шкірі, дає можливість оцінити відносну кількість бактерій і їх різноманітність, а також характер впливу останнього на стан шкірного покриву (фізіологічний або патологічний) [133, 159].

Дріжджоподібні гриби роду *Malassezia* та ряд мікроорганізмів відіграють важливу роль у розвитку себорейного дерматиту та забезпеченні рецидивів захворювання, з урахуванням чого нами проведено статистичний аналіз взаємозв'язків між мікотично-бактеріальними ураженнями та лабораторними показниками хворих на цю недугу [138, 178, 205].

Враховуючи наявність кореляційних зв'язків між мікотично-бактеріальними ураженнями та лабораторними показниками обстежених, які характеризують роботу гепатобіліарної системи (табл. 5.1), було проведено канонічний кореляційний аналіз для даних груп змінних.

За даними канонічного кореляційного аналізу було отримано статистично значущі результати щодо наявності сильного зв'язку між результатами лабораторного біохімічного дослідження крові хворих на себорейний дерматит та

бактеріальним ураженням (коефіцієнт канонічної кореляції $R^2=0,82$ при $\chi^2=168,4$; $p<0,001$).

Таблиця 5.1

Кореляційні зв'язки між наявністю *Malassezia* - бактерій та біохімічними показниками крові хворих на себорейний дерматит до лікування (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена)

Показники Мікози	АСТ	АЛТ	Загальний білірубін	Прямий білірубін	Непрямий білірубін	Лужна фосфатаза	Креатинін
<i>Malassezia</i> <i>spp.</i>	0,17*	-0,09	-0,09	0,01	-0,08	-0,11	-0,17*
<i>S. capitis</i>	0,04	-0,01	0,1	0,01	0,15	0,11	0,33*
<i>S. epidermidis</i>	-0,01	0,1	0,45*	0,18*	0,41*	-0,02	0,31*
<i>S. hominis</i>	-0,05	0,15	0,23*	0,13	0,23*	-0,1	0,31*
<i>Micrococcus</i> <i>spp.</i>	0,06	0,19*	0,41*	0,19*	0,29*	-0,04	0,11
<i>S. aureus</i>	0,05	0,04	0,13	-0,19*	0,19*	0,24*	-0,1

Примітка. * – статистично значущі коефіцієнти кореляції на рівні $p<0,05$

Результати канонічного кореляційного аналізу наведено у табл. 5.2 та на рис. 5.1.

Отриманий канонічний квадратний корінь витягує 100,0 % дисперсії (формується за рахунок вивчених показників) з лівої множини змінних і 85,9 % – з правої множини змінних. Незалежні канонічні змінні лівої множини (загальний білок, АСТ, АЛТ, загальний білірубін, прямий білірубін, непрямий білірубін, лужна фосфатаза, креатинін) здатні пояснити 100,0 % варіабельність біохімічних показників крові, а показники наявності мікроорганізмів (*Malassezia spp.*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *h*, *Micrococcus spp.*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*) – 85,9 % різноманітності мікотично-бактеріального ураження обстежених пацієнтів.

Оцінка канонічного кореляційного зв'язку між мікотично-бактеріальним ураженням та біохімічними показниками крові, що характеризують роботу гепатобіліарної системи у обстежених хворих на себорейний дерматит

Показники	Канонічні ваги	Структурні коефіцієнти/ Навантаження канонічних факторів	Пояснена дисперсія	Спільна надмірність
<i>Ліва множина показників (результати біохімічного обстеження хворих)</i>				
Загальний білок (г/л)	-0,163	-0,048	100,0 %	27,7 %
АСТ (од/л)	-0,805	-0,696		
АЛТ (од/л)	0,186	0,188		
Загальний білірубін (мкмоль/л)	0,165	0,505		
Прямий білірубін (мкмоль/л)	-0,143	-0,181		
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	0,451	0,580		
Лужна фосфатаза (од/л)	0,023	0,102		
Креатинін (мкмоль/л)	0,097	0,245		
<i>Права множина показників (наявність мікозів)</i>				
Malassezia spp.	-0,177	-0,211	85,9 %	19,5 %
S. capitis	0,102	0,122		
S. epidermidis	0,479	0,558		
S. hominis	0,383	0,182		
Micrococcus spp.	0,009	0,367		
S. aureus	0,489	0,216		
S. haemolyticus	-0,999	-0,448		
S. saprophyticus	0,352	0,162		

Спільна надмірність у одній з груп демонструє, наскільки ця група впливає на іншу множину змінних. Нами встановлено, що результати лабораторного біохімічного обстеження хворих на 27,7 % впливають на наявність мікотично-бактеріальних агентів. В свою чергу, наявне мікотично-бактеріальне ураження на 19,5 % обумовлює значення біохімічних показників крові.

Чим більше абсолютне значення канонічної ваги, тим більший внесок відповідного показника у значення канонічної змінної (своїї групи показників). Показано, що найбільший внесок у групу показників лівої множини (результати біохімічного обстеження хворих) здійснюють АСТ (-0,805) та непрямий білірубін

(0,451); найбільший внесок у групу показників правої множини (наявних мікроорганізмів) – *S. haemolyticus* (-0,999), *S. aureus* (0,489), *S. epidermidis* (0,479), *S. hominis* (0,383).

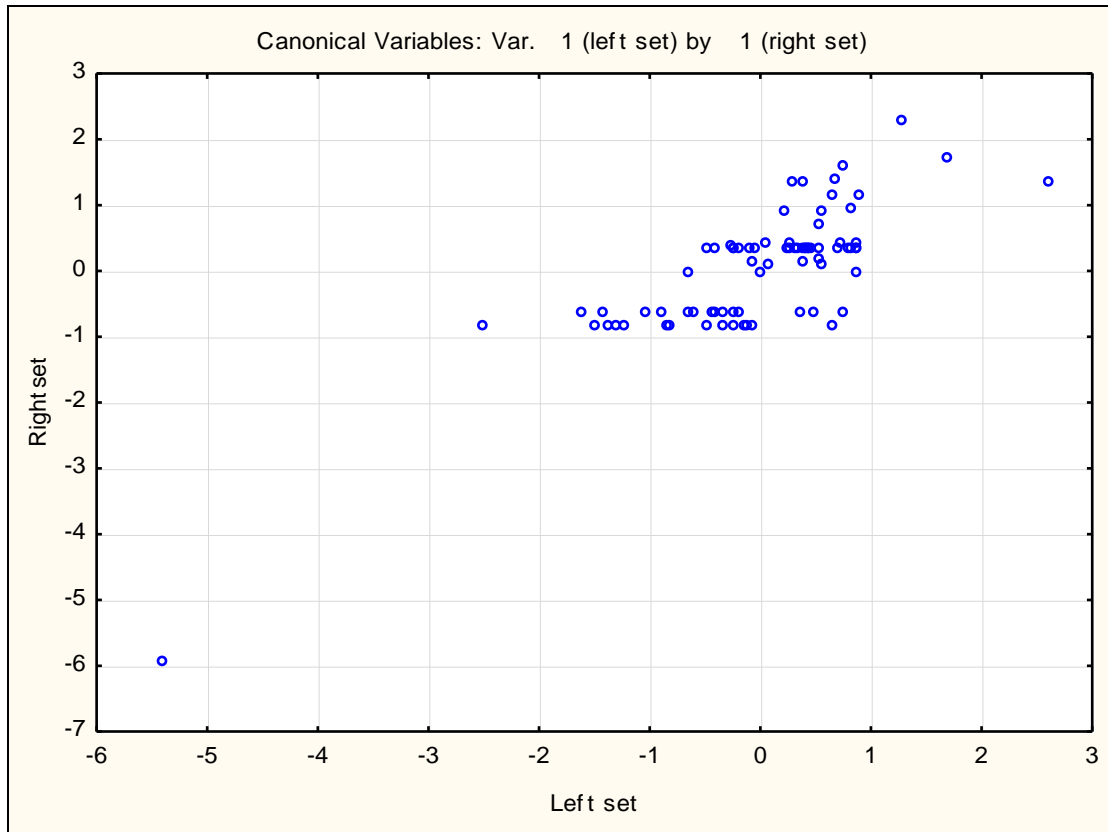


Рис. 5.1. Канонічний кореляційний взаємозв'язок між наявністю мікотично-бактеріальних агентів (права множина показників – *Malassezia spp.*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *Micrococcus spp.*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*) та біохімічними показниками крові хворих на себорейний дерматит (ліва множина показників – загальний білок, АСТ, АЛТ, загальний білірубін, прямий білірубін, непрямий білірубін, лужна фосфатаза, креатинін)

Навантаження канонічних факторів демонструє, які показники з числа досліджених виявляють максимальне навантаження на узагальнений фактор.

З числа біохімічних показників крові, що характеризують роботу гепатобіліарної системи обстежених хворих на себорейний дерматит, найбільше навантаження на узагальнений фактор наявності мікотично-бактеріальних агентів

виявляють АСТ (-0,696), непрямий білірубін (0,580) та загальний білірубін (0,505); далі у порядку впливу розташувалися – креатинін, АЛТ, лужна фосфатаза, загальний білок та прямий білірубін.

Серед досліджених мікотично-бактеріальних агентів (правої множини показників) найсильніше корелюють з канонічною змінною показників крові, що характеризують роботу гепатобіліарної системи обстежених хворих на себорейний дерматит, *S. epidermidis* (0,558), *S. haemolyticus* (-0,448) та *Micrococcus spp.* (0,367). Далі у порядку зменшення впливу розташувалися *S. aureus*, *Malassezia spp.*, *S. saprophyticus*, *S. capitisma S. hominis*.

Висновок за розділом

На підставі проведеного канонічного кореляційного аналізу можна констатувати, що наявне мікотично-бактеріальне ураження хворих на себорейний дерматит (перш за все, за рахунок *Malassezia spp.*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *Micrococcus spp.*, *S. aureus*) впливає на роботу гепатобіліарної системи обстежених хворих, що відображається на біохімічних показниках крові, насамперед – АСТ, непрямого та загального білірубіну, креатиніну, АЛТ. *Malassezia spp.* та зазначені бактерії здатні пояснити 19,5 % змінності вивчених біохімічних показників крові, які в свою чергу на 27,7 % обумовлюють наявлене мікробне ураження.

Це дозволяє легко застосовувати модель в клінічній практиці. Зокрема, з урахуванням змін рівня АСТ, непрямого та загального білірубіну, креатиніну і АЛТ можна прогнозувати ступінь дисемінації шкіри мікотично-бактеріальними агентами та ефективність терапії.

РОЗДІЛ 6

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕНОЇ ТЕРАПІЇ

Себорейний дерматит – мультифакторне хронічне запальне захворювання шкіри з рецидивуючим перебігом. Оскільки етіопатогенез себорейного дерматиту остаточно не з'ясований, виникають значні складнощі під час вибору тактики лікування хворих. Для себорейного дерматиту характерна висока резистентність до існуючих методів терапії та часте рецидивування захворювання.

Клінічні прояви з ураженням відкритих ділянок шкіри та часто рецидивуючий перебіг себорейного дерматиту призводять до погіршення психоемоційного стану хворих, знижують їх соціальну активність та якість життя, сприяють розвитку комплексу неповноцінності. Уявлення про власну зовнішню непривабливість спричиняє розвиток дисморфофобії – хворобливого стану психіки, що супроводжується побоюваннями чи переконаннями в уявній зовнішній потворності. Пацієнти стають замкнутими, легко дратуються, виникають складнощі адаптації у соціальній та інтимній сферах.

6.1 Обґрунтування комплексного лікування хворих на себорейний дерматит

Існуючі методи лікування хворих на себорейний дерматит нерідко малоефективні, а результат, що досягається, як правило, короткочасний. Тому пошук нових фармакологічних підходів до терапії хворих на себорейний дерматит залишається актуальним. Головним завданням терапії хворих на себорейний вважається швидке усунення клінічних проявів та збереження тривалої ремісії або повневиліковування. Натепер існує великий вибір лікарських засобів для лікування пацієнтів на себорейний дерматит.

Усім хворих на себорейний дерматит, які перебували під нашим спостереженням, призначали загальноприйняті методи лікування, що включали: чітке дотримання дієти з обмеженням споживання тваринних жирів, вуглеводів, продуктів, що містять багато холестерину, солі, екстрактивних речовин, спецій, консервантів. Раціональний підхід до дієти та ретельний підбір засобів догляду за шкірою та волоссям забезпечував тривалу підтримку сприятливого результату лікування [73, 83, 89].

З метою нормалізації процесів кератинізації, мембраної стабілізації та антиоксидантної і протекторної дії на ендотелій призначався АЕвіт по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1-2 місяців: вітамін А володіє тропізмом до малодиференційованих базальних себоцитів. Під дією ретинолу відбувається посилення їх проліферації та інгібування термінальної диференціації, що на органному рівні виражається в зменшенні розмірів сальних залоз і зниженні їх активності як продуцентів кожного сала. Також хворим на себорейний дерматит, які перебували під нашим спостереженням, призначали вітаміни В1 і В6 за загальноприйнятими методиками. Вітамін В1, або тіамін, регенерує нервові волокна, забезпечує енергетичні процеси в нервових клітинах, знижує нервові збудження, виявляє гангліоблокуючі властивості. Вітамін В6, або піридоксин, підтримує синтез білків у центральній частині нервового волокна, має антиоксидантну дію, бере участь в обміні триптофану, цистеїну, гістаміну. Крім того, в комплексне лікування хворих на себорейний дерматит включали препарат квертин (по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 15-30 днів). Квертин - флавоноїд кверцетин, є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину. Фармакологічні властивості кверцетину зумовлені вираженою антиоксидантною активністю препарату. Завдяки капіляростабілізуючим властивостям, пов'язаним з антиоксидантною, мембраностабілізуючою дією, препарат знижує проникність капілярів. Кверцетин виявляє протизапальний ефект, що зумовлено блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Для нормалізації функцій вегетативної нервової системи призначали калмавіс по 1-2 таблетки на день,

переважно у другій половині дня. Калмавіс - комбінований седативний засіб, що складається з комплексу лікарських рослин (екстракт кореня валеріани, ромашки лікарської, листя меліси лікарської, ешольції каліфорнійської, цвіту липи серцелистої, квіток лаванди, страстоцвіту), амінокислоти L-триптофану і магнію, зменшує прояви тривоги, психічної напруги, врівноважує нервову систему та забезпечує гарне самопочуття.

Виявлені порушення кількісного складу мікроорганізмів товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит потребували адекватної терапевтичної корекції одночасно з усуненням виявлених причин дисбіозу та дотриманням дієти [3, 4, 89, 179].

Лікувальна тактика хворих на дисбіотичні порушення товстого кишечника може бути одно- або двохетапною. Одноетапне лікування має бути спрямованим на відновлення нормального мікробного складу за допомогою пробіотиків та пребіотиків. При двохетапній терапії, крім пробіотиків і пребіотиків, необхідно включати селективну деконтамінацію патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів із застосуванням кишкових антисептиків або антибактеріальних препаратів, що мають виражену селективну спрямованість. При першому або другому ступені тяжкості дисбіозу кишечника використовують продукти функціонального харчування та призначають пробіотики.

Комплексне обстеження 78 хворих на себорейний дерматит дозволило констатувати у 60 (76,92%) дисбіотичні порушення товстого кишечника: у 25 (32,05%) пацієнтів – першого, а у 35 (44,87%) – другого ступеню. 18 (23,08%) хворим на себорейний дерматит, у яких були відсутні значні зміни у кількісному складі мікроорганізмів товстого кишечника, до комплексного лікування також включали продукти функціонального харчування.

Метою дієти при кишковому дисбіозі є забезпечення організму необхідною кількістю енергії, пластичних та регуляторних компонентів, нормалізація мікробіоценозу кишечника, нормалізація процесу травлення та всмоктування харчових інгредієнтів. Дієта повинна бути фізіологічно повноцінною: енергетична цінність раціону призначається з урахуванням маси тіла. Хворим на себорейний

дерматит рекомендували страви із м'яса птиці, кролика, риби, яєць (невеликими порціями) з додаванням пряних трав, лимона, яблучного оцту, гранатового соку; супи на овочевому відварі або німецькому курячому, телячому, рибному бульйонах; хліб пшеничний підсушений, сухарики, сухе печиво; каші із рисової, гречаної, вівсяної круп, вермішель; молочнокислі продукти (кефір, йогурт, ацидофілін), м'який сир в невеликій кількості, сир у запіканках із вермішеллю, рисом та фруктами; різноманітні овочі в сирому вигляді та у вигляді рагу, овочевих котлет та запіканок; рослинні олії (бажано суміш оливкової, соняшnikової та соєвої олій); ягоди та фрукти; чай; фруктові та овочеві соки; відвар шипшини.

До комплексного лікування 60 (76,92%) хворим на себорейний дерматит із дисбіотичними порушення товстого кишечника першого та другого ступеню призначали лінекс форте по 1 капсулі 2 рази на добу на протязі 2-3 тижнів.

1 капсула призначеного еубіотика містить не менше 1×10^9 КУО *Lactobacillus acidophilus* (LA-5), 1×10^9 КУО *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12. Обидві молочнокислі бактерії є частиною нормального мікробного складу товстого кишечника людини. *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) - це грам-позитивні бактерії, що продукують молочну кислоту, які становлять основну частину нормальної мікрофлори кишечника людей і тварин і відіграють важливу роль у стійкості до колонізації екзогенними, потенційно патогенними організмами. Молочна кислота, що утворюється внаслідок ферментації пробіотичних організмів, знижує рН кишечника і тим самим створює середовище, котре є несприятливим для росту патогенних кишкових організмів, які віддають перевагу лужному середовищу.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 - один із найбільш вивчених штамів біфідобактерій. Його представники є грам-позитивними нерухомими анаеробними бактеріями, які продукують молочну кислоту і не мають каталазної активності. BB-12 мають паличкоподібну форму, не утворюють спорів і є одними з найпоширеніших бактерій. Здатність протистояти механізмам, що захищають кишечник від бактеріальних патогенів, дозволяє біфідобактеріям BB-12 проходити всі відділи шлунково-кишкового тракту, залишаючись життєздатними та активними, і впливати на баланс кишкової мікрофлори, скорочуючи кількість окремих

потенційно патогенних бактерій. Згідно з результатами протеомного аналізу, штам ВВ-12 може продукувати позаклітинні білки, що зв'язують олігосахариди, амінокислоти та іони магнію, а також ферменти, здатні метаболізувати бактеріальні клітинні стінки, і близько двох десятків білків, здатних взаємодіяти з клітинами епітелію кишечника і здійснювати регулювання роботи його імунної системи.

Існує кілька механізмів, завдяки яким LA-5 і ВВ-12 виявляють притаманний їм протекторний і терапевтичний ефект. Вони інгібують ріст патогенних бактерій, впливаючи на зниження рН у кишковому тракті (завдяки здатності LA-5 продукувати молочну кислоту, а ВВ-12 – продукувати також, крім молочної, оцтову та бурштинову кислоти); утворюють метаболіти, які є токсичними для патогенних бактерій (продукція H_2O_2); продукують антибактеріальні речовини, бактеріони (LA-5 виділяє ацидоцин, бактерицин широкого спектру дії, який інгібує зріст бактерій і грибів); конкурують з патогенними бактеріями за поживні речовини; блокують адгезивні рецептори і, тим самим, інгібують колонізацію інших, потенційно патогенних мікроорганізмів. Вони також стимулюють специфічну і неспецифічну імунну систему. Порушення балансу кишкової мікробіоти можуть спричинити порушення травлення (диспепсичні явища, метеоризм, діарею, запор тощо).

Комплексне лікування хворих на себорейний дерматит складається з призначення як системних, так і топічних лікарських засобів. Найчастіше на першому етапі лікування хворих на себорейний дерматит застосовуються місцеві лікарські засоби, які дуже швидко спричиняють усунення клінічних проявів захворювання та одужання. Перевага топічного лікування хворих полягає в тому, що лікарський засіб діє на мікроорганізми селективно в зоні ураження і не впливає на функцію шлунково-кишкової та гепатобіліарної систем.

Обґрунтування підходів до місцевого антимікотичного лікування хворих на себорейний дерматит зводиться в основному до двох концепцій. Відповідно до першої з них, причиною виникнення цього захворювання є гриби з роду *Malassezia*, які виявляються в осередках ураження. Відповідно до другої концепції, присутність в себорейних осередках ураження ліофільних грибів роду *Malassezia* є вторинним. В себорейних зонах *Malassezia*, як під час розмноження, так і під час розпаду

виділяють каскад метаболітів, які запускають реакції запалення. Запальний процес при себорейному дерматиті клінічно проявляється у вигляді еритеми, лущення, інколи інфільтрації і дуже часто супроводжується суб'єктивними відчуттями [172, 188, 195]. Незалежно від того, якої концепції ми дотримуємося, включення у комплексну терапію хворих на себорейний дерматит антимікотичних і протимікробних засобів буде етіопатогенетично обґрунтованим.

При обстеженні 78 хворих на себорейний дерматит у 89,74% пацієнтів виявлено *Malassezia spp.*. Серед інших мікроорганізмів превалювали *S. capitis* у 82,05%, *S. epidermidis* – 51,28%, *S. hominis* – 16,67%, *Micrococcus spp.* – 29,49%, *S. aureus* і *S. haemolyticus* – 2,56%, *S. hominis* і *S. saprophyticus* – 2,56% випадках спостереження.

Високий відсоток виявлення *Malassezia spp.* підтверджує, що однією з причин розвитку себорейного дерматиту є ліпофільні гриби роду *Malassezia*. В комплексній терапії хворих на себорейний дерматит застосовуються антимікотики або препарати, які володіють протизапальною та антибактеріальною дією і мають фунгістатичні властивості. Найбільш ефективними протигрибковими засобами, які застосовують для санації маласезійної інфекції шкіри, вважаються лікарські засоби, що відносяться до групи імідазолів, тому хворим на себорейний дерматит порівняльної групи ми призначали клотримазол 1% крем двічі на добу. Клотримазол належить до групи протигрибкових засобів широкого спектра дії. Активна речовина препарату - похідне імідазолу клотримазол діє на дерматофіти (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporium spp*, *Trichophyton spp.*), дріжджові та цвілеві гриби.

Хворим на себорейний дерматит основної групи місцево призначали екстемпорально приготовлений композиційний лікарських засіб у вигляді мазі, яка містила піроктон оламін, нафталан знесмолений і допоміжні речовини [10].

Враховуючи актуальність розробки нових методів терапії хворих на себорейний дерматит, спільно з кафедрою технології ліків Запорізького медичного університету була проведена робота по формуванню пропису лікарського засобу для топічного лікування даної категорії пацієнтів. Під час формування пропису м'якої лікарської форми ми дотримувалися принципу поєднання максимальної

терапевтичної активності з мінімальним рівнем небажаних реакцій. Доклінічні дослідження нешкідливості і специфічної активності дерматологічної лікарської форм для зовнішнього застосування проводилися кафедрою технології ліків ЗМУ [32, 62, 80, 81].

Співробітники кафедри технології ліків ЗМУ застосовували фізико-хімічні, фармакотехнологічні, реологічні, біофармацевтичні та біологічні методи дослідження, що дозволило провести об'єктивний аналіз однорідності мазі, її колоїдності і термостабільності, структурно-механічних властивостей та дати кількісну оцінку плинності мазі, специфічної активності і терміну придатності запропонованого пропису [59, 60].

Застосування дериватографічного аналізу в процесі проведення комплексних досліджень по створенню м'яких лікарських засобів дає можливість об'єктивно оцінити ризики перетворень складових інгредієнтів топічних препаратів в широкому температурному діапазоні [63, 64, 80, 81].

На підставі результатів проведених експериментальних досліджень і фізико-хімічних властивостей інгредієнтів була запропонована технологія виготовлення мазі для зовнішнього застосування з піроктоном оламіном (октопіроксом) і нафталаном знесмоленим в умовах екстемпорального виробництва і розроблена технологічна схема її отримання для фармацевтичних підприємств відповідно до вимог ГНД 09-001-98 [15].

До складу мазі для зовнішнього застосування, що виготовляється екстемпорально як лікарський засіб, входять піроктон оламін (октопірокс), нафталан знесмолений, натрію карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, пропіленгліколь, твін 80, вода очищена в наступних співвідношеннях (на 100 грамів мазі): піроктон оламін 1,0; нафталан знесмолений 5,0; натрію-карбоксиметилцелюлоза 3,0; гліцерин 10,0; твін 80 2,0; пропіленгліколь 20,0; вода очищена до 100,0.

Основним діючим компонентом запропонованої мазі був піроктон оламін (Piroctone Olamine) – октопірокс (Octopirox) 1-гідрокси-4-метил-6-(2,4,4-триметилпентіл)-2(1H)-піридон; суміш з 2-аміно-етанолом (1:1). Октопірокс - білий або злегка жовтувато-білий порошок з легким характерним запахом. Легко

розчинний в спирті етиловому і метиловому спирті, хлороформі, пропіленгліколі, розчинний в поліетиленоксиді-400 (при нагріванні), помірно розчинний в 0,1 М розчині натрію гідроксиду і диметилсульфоксиді, при нагріванні в гліцерині, твіні-80, касторовій олії.

Нафталан знесмолений - продукт кислотно-лужно-контактного очищення нафталанської нафти. Знесмолений нафталан має властивість самоігріву, високу в'язкість і маслянистість, завдяки чому легко абсорбується шкірою і робить її м'якою і еластичною, покращує обмін речовин і одночасно стимулює процеси регенерації, покращує показники білкового і азотистого обміну [26]. Натрій-карбоксиметилцелюлоза і гліцерин – структуроутворювачі та емульгатори. Пропіленгліколь використовувався в якості розчинника і емоленга.

Композиційний склад піроктону оламіну з нафталаном знесмоленим в мазі для місцевої терапії хворих на себорейний дерматит сприяє нормалізації ліпідної мантії, кератинізації, десквамації, усуненню свербіжності та запалення уражених шкірних покривів, тому комбіновані препарати із широким спектром дії вважаються найбільш ефективними у лікуванні хворих на себорейний дерматит.

Піроктон оламін (октопірокс) разом з вираженою антимікотичною дією має широкий спектр антибактеріальної активності відносно як до грам-позитивних, так і грам-негативних патогенних мікроорганізмів. Октопірокс характеризується гарною переносимістю та нешкідливістю при зовнішньому застосуванні, а також наявністю дезодоруючого ефекту. Нафталан знесмолений є натуральною речовиною мінерального походження і володіє десенсибілізуючими, протизапальними, знеболюючими, розсмоктуючими, протисвербіжними, розігрівуючими та антибактеріальними властивостями. Тому поєднання піроктону оламіну з нафталаном знесмоленим є перспективною рецептурою мазі для зовнішнього застосування, яка призначається в комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит.

6.2 Результати ефективності проведеної терапії хворих на себорейний дерматит

Результати ефективності проведеної терапії оцінювали за динамікою таких симптомів, як інтенсивність еритеми, лущіння та свербіж. Обстеження проводилося до лікування, через два тижні та через місяць – після. Виразність симптомів визначали у балах – від 0 до 3.

Для оцінки впливу захворювання на якість життя проводилося анкетування хворих із визначенням дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ, або The Dermatology Life Quality Index – DLQI). Анкетування проводили у всіх хворих до, безпосередньо після та через місяць після лікування. ДІЯЖ використовувався і як критерій оцінки тяжкості стану пацієнта, і як критерій ефективності терапії. На кожне питання пацієнт мав вибрати відповідь із чотирьох запропонованих, яка відображала ступінь негативного впливу себорейного дерматиту на якість життя: дуже сильний, сильний, несильний, не впливає – 3, 2, 1, 0 балів відповідно. Сума балів із десяти питань характеризувала ДІЯЖ хворого на даний відрізок часу. Максимальна кількість балів – 30, мінімальна – 0: чим вищий ДІЯЖ, тим більш негативний вплив патологічного шкірного процесу на якість життя. Зниження ДІЯЖ у процесі лікування означало покращення якості життя хворого.

Результати обстеження хворих за дерматологічним індексом якості життя показали, що середній показник ДІЯЖ серед усіх обстежених до лікування складав 18,0 (14,0; 22,0) балів: у основній групі – 18,5 (15,0; 22,0) балів, що статистично не відрізнялося ($p=0,093$) в порівнянні з групою контролю – 16,0 (11,5; 21,5) балів (табл. 6.1; рис. 6.1).

Оцінка дерматологічного індексу якості життя у групах після лікування показала, що ДІЯЖ достовірно зменшився ($p<0,001$) як серед усіх обстежених – в середньому на 16,0 (13,0; 19,0) балів, так і серед хворих основної групи і групи порівняння – на 16,0 (14,0; 19,0) балів та на 14,5 (10,5; 19,5) балів відповідно.

Враховуючи те, що мінімальна клінічно важлива різниця для зміни ДІЯЖ становить 4 бали для запальних захворювань шкіри [89], можна стверджувати, що обрані підходи до лікування дозволили досягти в обох групах порівняння як

статистично, так і клінічно значущого ефекту від призначеної терапії. Однак слід зазначити, що клінічно значущий ефект впливу лікування на ДІЯЖ було отримано у 100 % хворих основної групи і 92,9 % групи контролю ($p=0,243$).

Таблиця 6.1

Оцінка рівня та розподілу дерматологічного індексу якості життя у обстежених хворих на себорейний дерматит у різні періоди лікування

ДІЯЖ, бали Me (25 %; 75 %)	Усі обстежені n=78	Основна група n=50	Група порівняння n=28	<i>p</i> між групами
До лікування	18,0 (14,0; 22,0)	18,5 (15,0; 22,0)	16,0 (11,5; 21,5)	$p=0,093$
<i>Розподіл ДІЯЖ за рівнем впливу до лікування, n (%)</i>				
Відсутність впливу (0 - 1 бал)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	$p^*=0,013$
Незначний вплив (2 - 5 балів)	3 (3,9)	0 (0)	3 (10,7)	
Помірний вплив (6-10 балів)	5 (6,4)	1 (2,0)	4 (14,3)	
Дуже сильний вплив (11-20 балів)	45 (57,7)	32 (64,0)	13 (46,4)	
Надзвичайно сильний вплив (21-30 балів)	25 (32,1)	17 (34,0)	8 (28,6)	
Після лікування	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	1,0 (0; 2,5)	$p=0,032$
<i>Розподіл ДІЯЖ за рівнем впливу після лікування, n (%)</i>				
Відсутність впливу (0 - 1 бал)	33 (42,3)	18 (36,0)	15 (53,6)	$p^*=0,145$
Незначний вплив (2 - 5 балів)	41 (52,6)	28 (56,0)	13 (46,4)	
Помірний вплив (6-10 балів)	4 (5,1)	4 (8,0)	0 (0)	
Дуже сильний вплив (11-20 балів)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Надзвичайно сильний вплив (21-30 балів)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Через 1 місяць лікування	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	1,0 (0; 2,0)	$p=0,003$

Розподіл ДІЯЖ за рівнем впливу через 1 місяць лікування, n (%)				
Відсутність впливу (0 - 1 бал)	36 (46,2)	18 (36,0)	18 (64,3)	$p^*=0,052$
Незначний вплив (2 - 5 балів)	39 (50,0)	30 (60,0)	9 (32,1)	
Помірний вплив (6-10 балів)	3 (3,8)	2 (4,0)	1 (3,6)	
Дуже сильний вплив (11-20 балів)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Надзвичайно сильний вплив (21-30 балів)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Примітки: p - розбіжності між групами за критерієм критерій Манна-Уїтні (U);

p^* - розбіжності між розподілами за критерієм χ^2 Пірсона

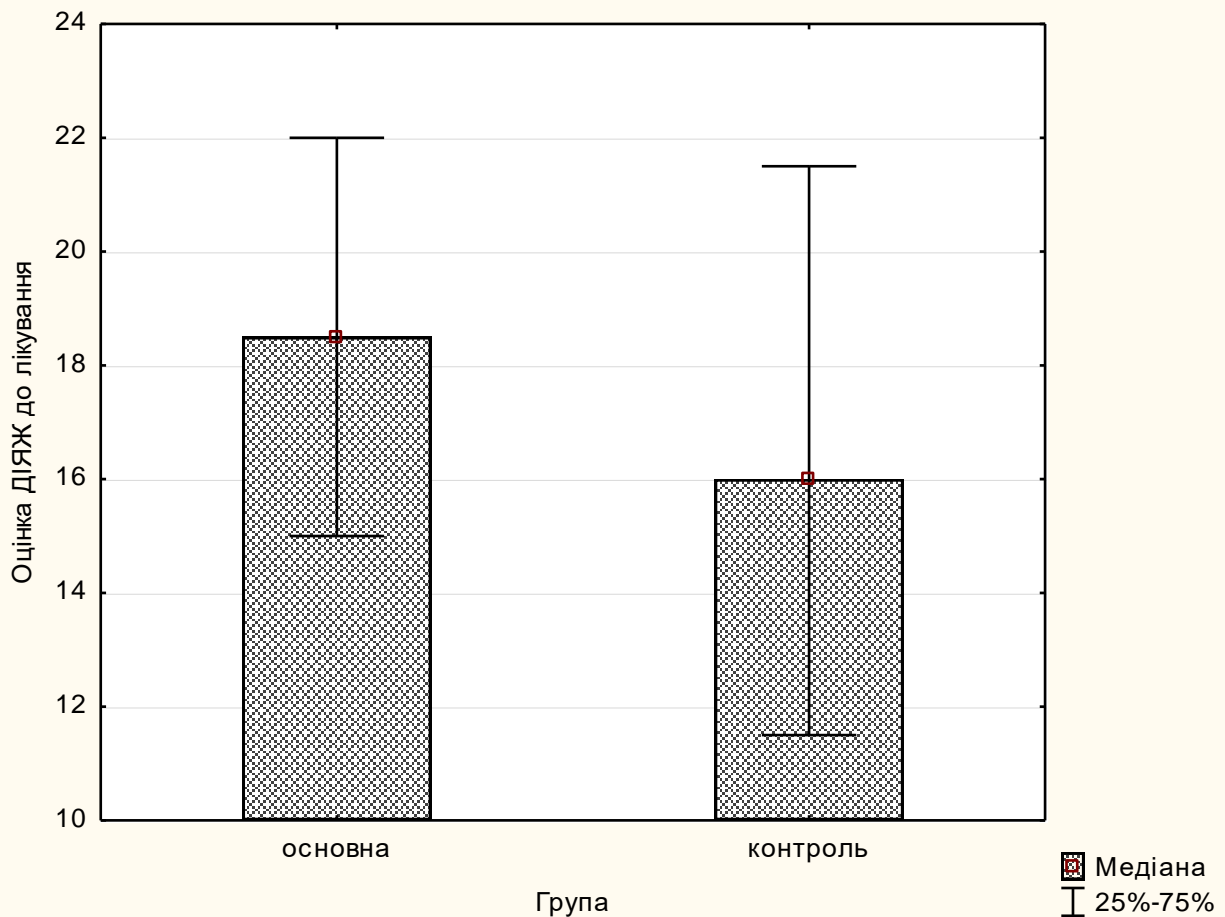


Рис. 6.1. Середні бали дерматологічного індексу якості життя у групах дослідження до лікування (медіана та інтерквартильний розмах)

Оцінка ДІЯЖ після лікування показала (рис. 6.2), що його середній рівень серед усіх обстежених складав 2,0 (1,0; 4,0) бали, а між групами дослідження були визначені статистично значущі відмінності із переважанням показників у основній групі дослідження: 2,0 (1,0; 4,0) бали порівняно з 1,0 (0; 2,5) балами відповідно ($p=0,032$). Таке переважання пояснюється вищим рівнем ДІЯЖ в основній групі до лікування. При цьому слід зазначити, що за ступенем змін показника між групами відмінностей виявлено не було ($p=0,217$).

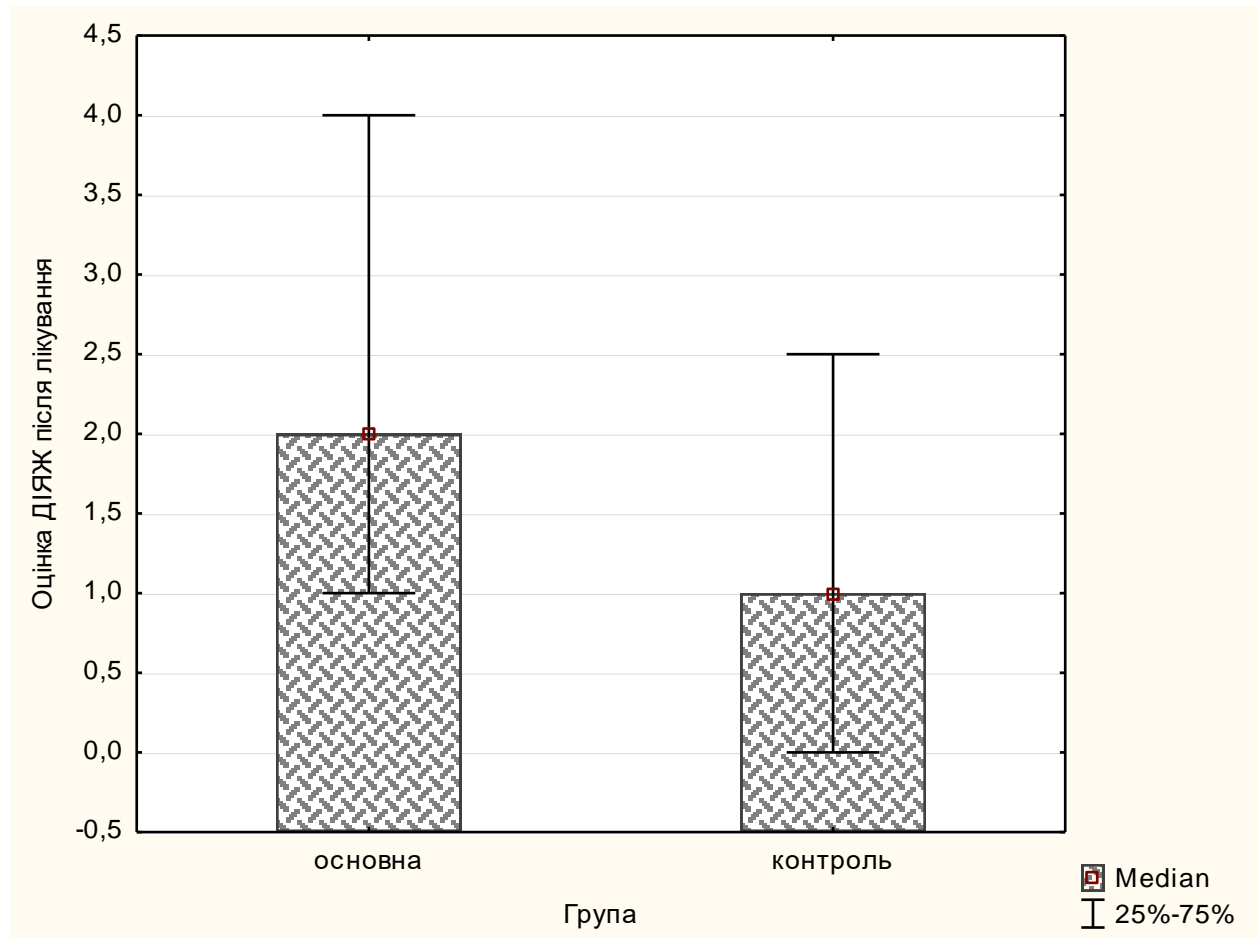


Рис. 6.2. Середні бали дерматологічного індексу якості життя у групах дослідження після лікування (медіана та інтерквартильний розмах)

Оцінка динаміки дерматологічного індексу якості життя у групах дослідження через місяць після лікування (рис. 6.3) показала, що за цей період зберігся позитивний ефект від призначеної терапії: значення ДІЯЖ практично не змінювалося в обох групах.

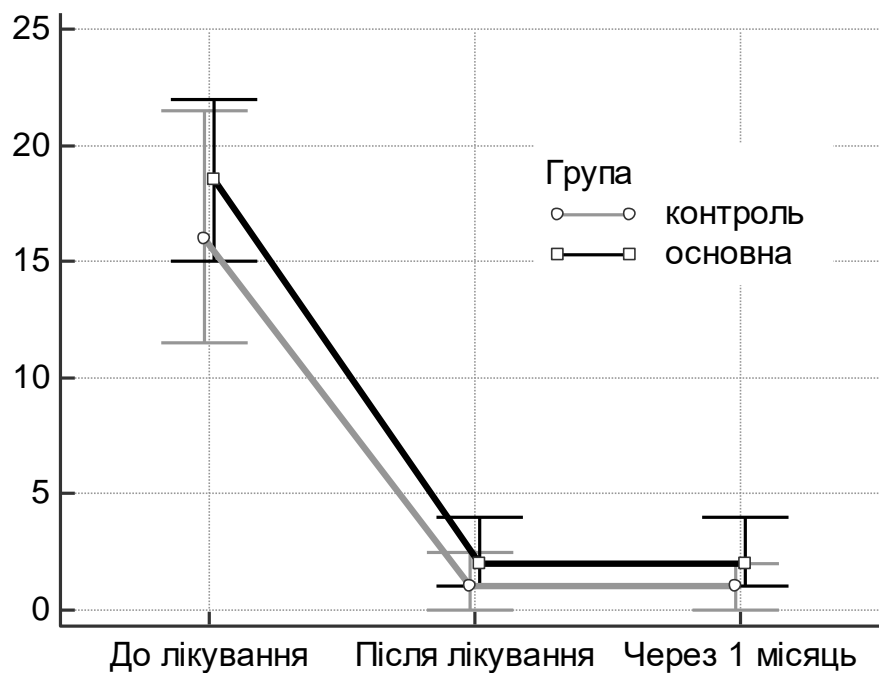


Рис. 6.3 Середні бали дерматологічного індексу якості життя у групах дослідження у динаміці до та через 1 місяць після лікування (медіана та інтерквартильний розмах)

При аналізі результатів оцінки якості життя використовувався запропонований закордонними фахівцями підхід щодо трактування ДІЯЖ: 0-1 бал за шкалою DLQI – відсутність впливу дерматологічного захворювання на життя пацієнта; 2-5 балів – незначний вплив на життя пацієнта; 6-10 балів – помірний вплив на життя пацієнта; 11-20 балів – дуже сильний вплив на життя пацієнта; 21-30 балів – надзвичайно сильний вплив на життя пацієнта [130].

Розподіл оцінок дерматологічного індексу якості життя у групах дослідження наведено у табл. 6.1 та на рис. 6.4.

Слід зазначити, що до лікування в основній групі була статистично значимо ($p=0,005$) більшою частка осіб з дуже сильним та надзвичайно сильним впливом шкірного захворювання на життя пацієнта (98,0 %), тоді як у групі порівняння таких пацієнтів було значно менше (75,0 %). Безпосередньо після та через місяць після лікування відмінностей між групами за розподілом впливу ДІЯЖ на життя пацієнтів

не відзначалося ($p>0,05$), дуже сильного та надзвичайно сильного впливу дерматологічного захворювання на якість життя пацієнтів взагалі не було зафіксовано. Через 1 місяць після лікування у основній групі було 2 особи (4,0 %) з помірним впливом ДІЯЖ на життя пацієнтів, у групі порівняння – 1 особа (3,6 %), у решти обстежених – зафіксовано незначний вплив або його відсутність.

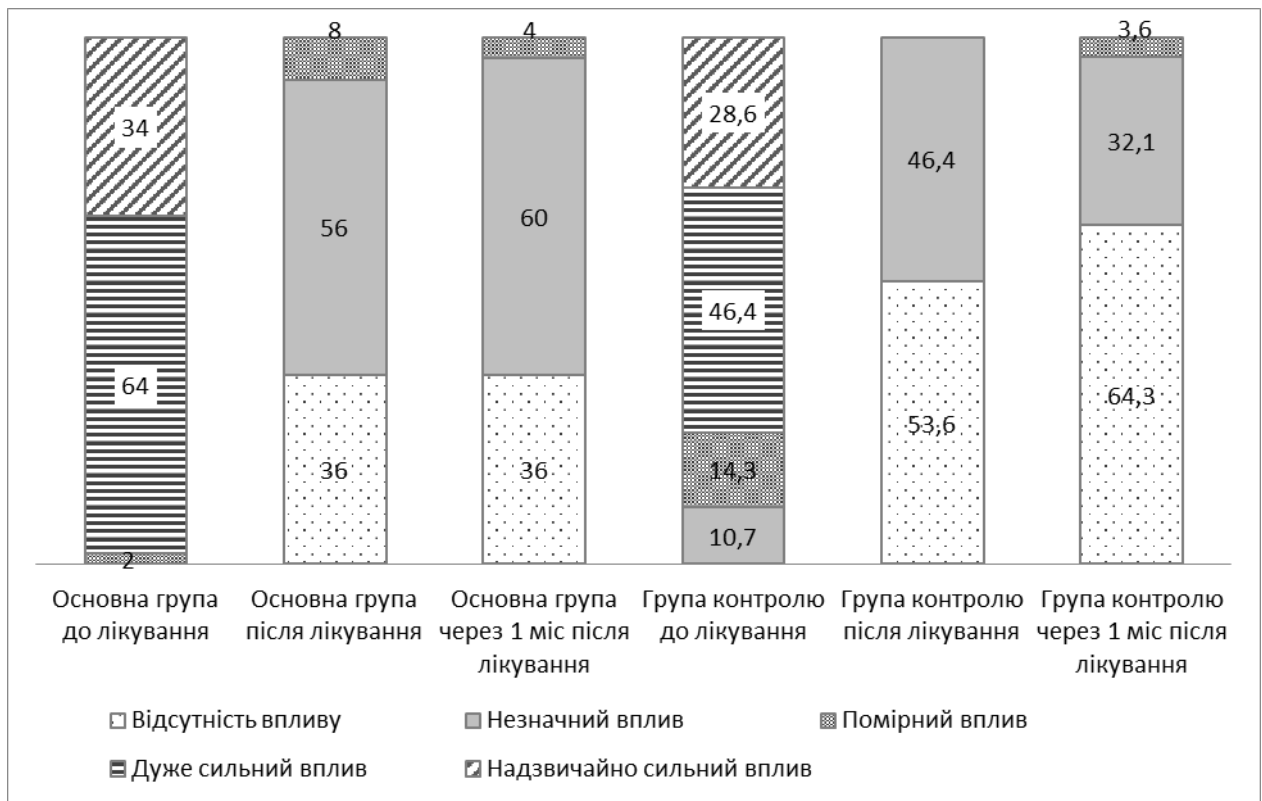


Рис. 6.4 Розподіл обстежених хворих за рівнем впливу ДІЯЖ на життя пацієнтів у різні періоди лікування (%)

Отже, при більшому ступені впливу себорейного дерматиту на якість життя пацієнтів в основній групі до лікування негативна дія захворювання нівелювалася за рахунок курсу терапії призначеними препаратами. Довготривалий позитивний вплив курсу терапії на якість життя пацієнтів спостерігався і через місяць після лікування.

Зміни ДІЯЖ корелювали зі змінами лабораторних показників, зокрема, зі змінами ШОЕ ($r_s=-0,22$; $p=0,047$) та змінами рівня загального білірубіну після лікування ($r_s=-0,26$; $p=0,022$).

Оцінкою ефективності терапії за показниками тривалості лікування продемонстровано суттєву перевагу підходів, застосованих у основній групі, оскільки тривалість курсу в ній була на 2,0 (95 % ДІ 2,0 – 4,0) дні меншою ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю (тривалість лікування у всіх обстежених 14 днів) і складала в середньому 11,0 (10,0; 14,0) днів.

6.3 Результати лабораторного обстеження хворих на себорейний дерматит до і після проведеної терапії

Результати дослідження загального аналізу крові у обстежених хворих на себорейний дерматит наведено у табл. 6.2.

До початку лікування не спостерігалось розбіжностей між основною групою та групою порівняння за усіма показниками ($p > 0,05$). Відсутність відмінностей пояснюється рандомним підходом до формування груп спостереження, тобто випадковим потраплянням пацієнтів у основну групу та групу порівняння.

Аналіз показників у динаміці курсової терапії показав, що відбувалися статично значущі ($p < 0,05$) зміни за рівнем еозінофілів та паличкоядерних нейтрофілів після лікування (рис. 6.5) як в основній групі дослідження, так і в групі порівняння, що вказувало на позитивний вплив призначених препаратів. При цьому рівень лімфоцитів достовірно підвищився у основній групі ($p = 0,022$) та не змінився в групі порівняння ($p = 0,097$).

Після курсу лікування між групами дослідження не було виявлено статистично значимих відмінностей за усіма показниками загального аналізу крові ($p > 0,05$). При цьому в групі контролю без достовірних розбіжностей спостерігалися нижчі значення рівнів гемоглобіну, лейкоцитів, еозінофілів, паличкоядерних нейтрофілів та вищі значення рівню лімфоцитів.

За показниками медіанних значень рівень гемоглобіну в основній групі підвищився на 3,5 %, тоді як у групі порівняння зменшився на 1,04 %; ШОЕ після лікування зменшилося в основній групі на 25,0 %, тоді як у групі порівняння взагалі не змінилося; рівень паличкоядерних нейтрофілів після лікування в основній групі зменшився на 33,3 %, тоді як у референтній групі лише на 16,7 %.

Результати загального аналізу крові у обстежених хворих на себорейний дерматит до та після лікування (середні значення - Me (25 %;75 %))

Показники Me (25 %; 75 %)	Усі обстежені n=78		Основна група n=50		Група порівняння n=28		<i>p</i> між гру- пами
	До лікуванн я	Після лікування	До лікуванн я	Після лікування	До лікуванн я	Після лікування	
Гемоглобін (г/л)	143,0 (132,0; 152,0)	147,0 (131,0; 153,0)	142,0 (132,0; 151,0)	147,0 (131,0; 154,0)	144,5 (131,5; 153,5)	143,0 (130,0; 150,0)	$p_{\text{до}}=0,643$ $p_{\text{після}}=0,237$
<i>p</i> у динаміці	0,145		0,070		0,889		-
Еритроцити ($\times 10^{12}$)	3,9 (3,9; 4,0)	3,9 (3,9; 4,0)	3,9 (3,9; 4,0)	3,9 (3,9; 4,0)	3,9 (3,8; 4,0)	3,9 (3,8; 4,0)	$p_{\text{до}}=0,658$ $p_{\text{після}}=0,155$
<i>p</i> у динаміці	0,877		0,879		0,601		-
КП	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 0,9)	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 0,95)	0,9 (0,9; 0,98)	0,9 (0,9; 0,9)	$p_{\text{до}}=0,767$ $p_{\text{після}}=0,231$
<i>p</i> у динаміці	0,052		0,263		0,074		-
Лейкоцити ($\times 10^9$)	6,2 (5,6; 6,9)	6,1 (5,7; 7,0)	6,2 (5,7; 6,8)	6,1 (5,7; 6,8)	6,3 (5,35; 7,1)	6,2 (5,6; 7,0)	$p_{\text{до}}=0,909$ $p_{\text{після}}=0,938$
<i>p</i> у динаміці	0,668		0,828		0,699		-
ШОЕ (мм/год)	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (2,0; 8,0)	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 7,0)	3,0 (2,5; 7)	3,0 (2,0; 8,0)	$p_{\text{до}}=0,880$ $p_{\text{після}}=0,909$
<i>p</i> у динаміці	0,585		0,919		0,459		-
Еозинофіли (%)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	$p_{\text{до}}=0,988$ $p_{\text{після}}=0,239$
<i>p</i> у динаміці	<0,001		0,001		0,013		-
Палочко- ядерні (%)	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 5,0)	2,5 (2,0; 3,0)	$p_{\text{до}}=0,432$ $p_{\text{після}}=0,346$
<i>p</i> у динаміці	<0,001		0,002		0,006		-
Сегменто- ядерні (%)	59,0 (57,0; 61,0)	59,0 (58,0; 61,0)	60,0 (57,0; 61,0)	59,0 (58,0; 61,0)	59,0 (56,5; 60,0)	59,0 (56,0; 61,5)	$p_{\text{до}}=0,767$ $p_{\text{після}}=0,963$
<i>p</i> у динаміці	0,471		0,521		0,667		-
Лімфоцити (%)	33,0 (30,0; 35,0)	34,0 (33,0; 36,0)	33,0 (30,0; 35,0)	34,0 (33,0; 35,0)	33,5 (31,0; 35,0)	34,0 (31,5; 36,0)	$p_{\text{до}}=0,946$ $p_{\text{після}}=0,628$
<i>p</i> у динаміці	0,005		0,022		0,097		-
Моноцити (%)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	$p_{\text{до}}=0,512$ $p_{\text{після}}=0,195$
<i>p</i> у динаміці	0,702		0,804		0,855		-

*Примітка: p між групами - розбіжності між групами порівняння за U критерієм Манна-Уїтні; $p_{\text{до}}$ – до лікування, $p_{\text{після}}$ – після лікування;
p у динаміці - розбіжності за критерієм Вілкоксона порівняно з рівнем до лікування*

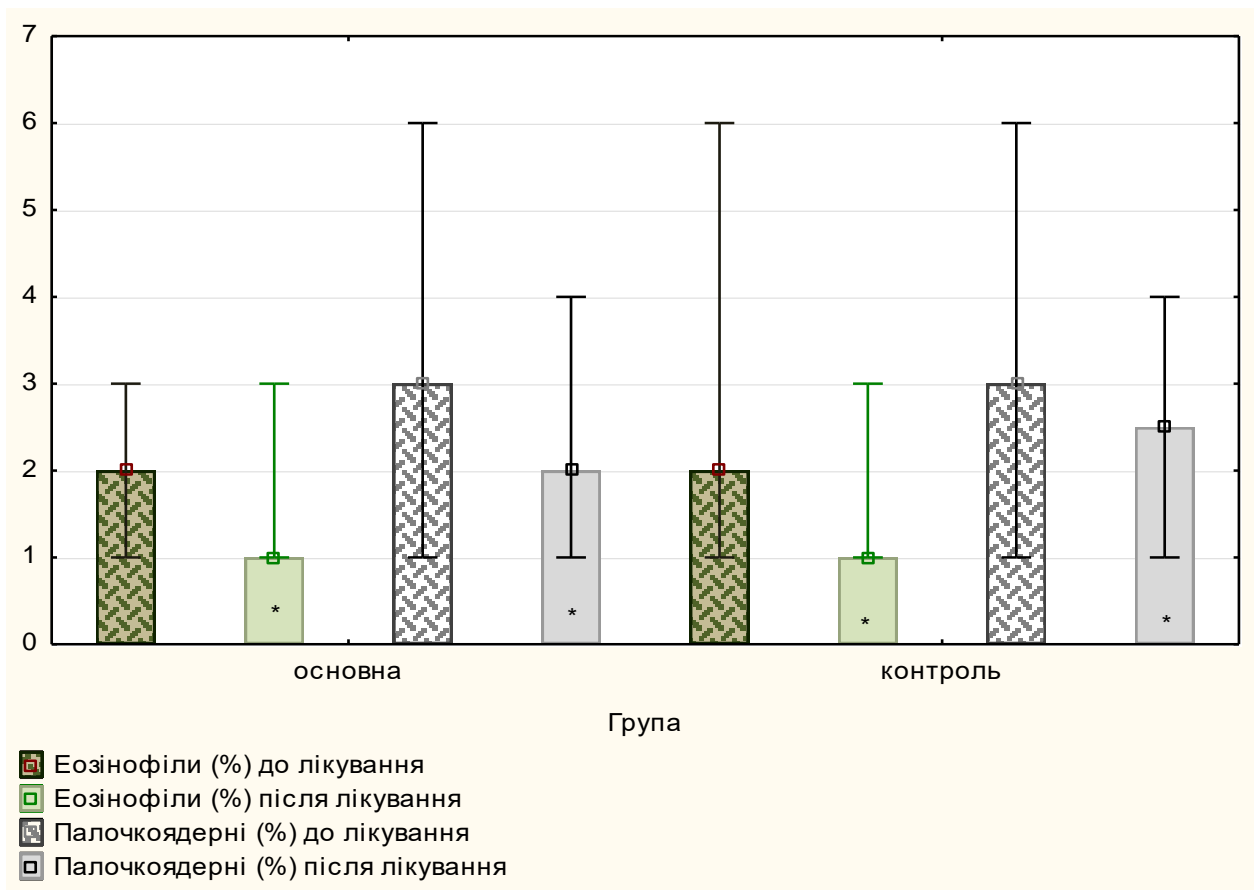


Рис. 6.5. Середні значення рівнів еозінофілів та палочкоядерних нейтрофілів до та після лікування хворих на себорейний дерматит (медіана та інтерквартильний розмах)

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з рівнем до лікування за критерієм Вілкоксона

Як свідчать результати порівняльного аналізу отриманих показників та їх референтних значень у здорових осіб, до початку лікування нижчим фізіологічної норми норми був рівень гемоглобіну у 3-х (6,0 %) пацієнтів основної групи та у 2-х (7,1 %) – групи порівняння, а після курсу терапії – у 1-го (2,0 %) пацієнта основної групи та у 4-х (14,3 %) групи порівняння відповідно ($p=1,000$ за критерієм Мак-Немара). Крім того, нижчим норми реєструвався КП у 5-ти (10,0 %) пацієнтів основної групи та у 3-х (10,7 %) – групи порівняння до початку лікування, а після курсової терапії – у жодного з пацієнтів основної групи та у 2-х (7,1 %) – групи порівняння ($p=0,450$).

За більшістю інших показників загального аналізу крові до початку лікування не спостерігалось суттєвих відхилень по відношенню до їх нормативних значень, а

після лікування практично всі показники відновилися до рівнів фізіологічної норми.

Результати біохімічного аналізу крові до та після лікування у обстежених хворих на себорейний дерматит наведено у табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Результати біохімічного аналізу крові у обстежених хворих на себорейний дерматит до та після лікування (середні значення - Me (25 %;75 %))

Показники Me (25 %; 75 %)	Усі обстежені n=78		Основна група n=50		Група порівняння n=28		p між гру- пами
	До ліку- вання	Після лікування	До ліку- вання	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Загальний білок (г/л)	72,5 (68,0; 78,0)	74,5 (70,0; 80,0)	73,5 (69,0; 79,0)	75,0 (70,0; 80,0)	71,0 (66,0; 76,5)	73,0 (68,5; 78,0)	$p_0=0,163$ $p_n=0,274$
p у динаміці	<0,001		<0,001		<0,001		-
АСТ (од/л)	24,0 (23,6; 24,3)	24,2 (23,8; 28,6)	24,0 (23,5; 24,2)	24,1 (23,7; 24,6)	24,2 (23,7; 24,5)	28,6 (24,4; 29,6)	$p_0=0,031$ $p_n=0,001$
p у динаміці	<0,001		0,007		0,006		-
АЛТ (од/л)	28,4 (27,6; 28,7)	28,4 (27,9; 34,0)	28,1 (27,2; 28,7)	28,2 (27,9; 29,1)	28,7 (28,0; 28,8)	30,8 (27,9; 40,1)	$p_0=0,031$ $p_n=0,047$
p у динаміці	<0,001		0,001		0,002		-
Загальний білірубін (мкмоль/л)	18,0 (16,0; 18,4)	22,0 (18,0; 24,8)	18,0 (15,2; 18,0)	19,5 (16,0; 24,4)	18,0 (18,0; 18,7)	24,1 (21,3; 25,4)	$p_0=0,006$ $p_n=0,001$
p у динаміці	<0,001		<0,001		<0,001		-
Прямий білірубін (мкмоль/л)	3,4 (3,2; 3,8)	4,2 (3,5; 5,2)	3,4 (3,2; 3,7)	4,0 (3,4; 4,4)	3,5 (3,2; 4,0)	4,9 (4,1; 6,4)	$p_0=0,270$ $p_n<0,001$
p у динаміці	<0,001		<0,001		<0,001		-
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	14,4 (12,8; 14,8)	17,2 (14,2; 19,6)	14,0 (12,0; 14,8)	14,9 (12,6; 18,2)	14,6 (14,0; 15,1)	18,4 (16,0; 20,0)	$p_0=0,009$ $p_n=0,002$
p у динаміці	<0,001		<0,001		<0,001		-
Лужна фосфатаза (од/л) (%)	86,1 (82,3; 89,3)	86,4 (83,0; 90,0)	86,3 (83,1; 89,4)	86,4 (83,6; 90,0)	85,2 (80,7; 87,7)	83,5 (79,3; 88,5)	$p_0=0,346$ $p_n=0,019$
p у динаміці	0,395		0,881		0,215		-
Креатинін (мкмоль/л) (%)	81,0 (79,0; 84,0)	82,0 (80,0; 83,0)	80,0 (78,0; 83,0)	82,0 (80,0; 83,0)	82,5 (79,5; 84,5)	82,0 (80,0; 83,0)	$p_0=0,115$ $p_n=0,884$
p у динаміці	0,155		0,028		0,346		-

Примітка: p між групами - розбіжності між групами порівняння за U критерієм Манна-Уїтні; p_0 – до лікування, p_n – після лікування;
p у динаміці - розбіжності за критерієм Вілкоксона порівняно з рівнем до лікування

До початку лікування між групами дослідження спостерігалися статистично значущі розбіжності за показниками АСТ, АЛТ, загального та непрямого білірубіну ($p < 0,05$), які були вищими у групі контролю.

Після проведеного курсу терапії встановлено наявність статистично значущих відмінностей між групами дослідження за показниками АСТ, АЛТ, загального, прямого та непрямого білірубіну, які були достовірно нижчими в основній групі порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), що свідчило про ефективність лікування, призначеного в основній групі.

Рівень лужної фосфатази після лікування був вищим у основній групі порівняно з контролем ($p = 0,019$). За рівнями загального білку крові та креатиніну не було встановлено суттєвих розбіжностей між порівнюваними групами як до початку, так і після закінчення лікування ($p > 0,05$).

Статистично значущі зміни показників після лікування порівняно з рівнем до початку лікування відзначалися як у основній групі, так і у групі контролю за показниками загального білку крові, АСТ, АЛТ, загального, прямого та непрямого білірубіну ($p < 0,01$).

Про ефективність вибраного підходу до лікування свідчить, зокрема, рівень загального білірубіну (рис. 6.6), який майже не відрізнявся у групах до початку лікування (виявлені статистично значущі розбіжності пов'язані із варіативністю ознаки), проте після закінчення курсу терапії суттєво змінився в обох групах ($p < 0,001$) та мав статистично значимо ($p = 0,001$) менший рівень у основній групі – 18,0 (18,0; 18,7) мкмоль/л порівняно з групою контролю – 24,1 (21,3; 25,4) мкмоль/л.

Про ступінь відмінностей зміни стану пацієнтів основної групи порівняно з контролем доцільно судити за аналізом різниці медіанних значень показників до початку та після закінчення лікування (табл. 6.4).

На підставі проведеного аналізу можна стверджувати, що після курсу терапії, призначеного в основній групі, ступінь підвищення загального та прямого білірубіну був достовірно нижчим ($p < 0,05$) у порівнянні з базовою терапією: рівень загального білірубіну зростав у групі порівняння на 33,9 %, тоді як в основній – на 8,1 %; прямого білірубіну в групі порівняння на 42,0 %, тоді як в основній – на 6,1 %.

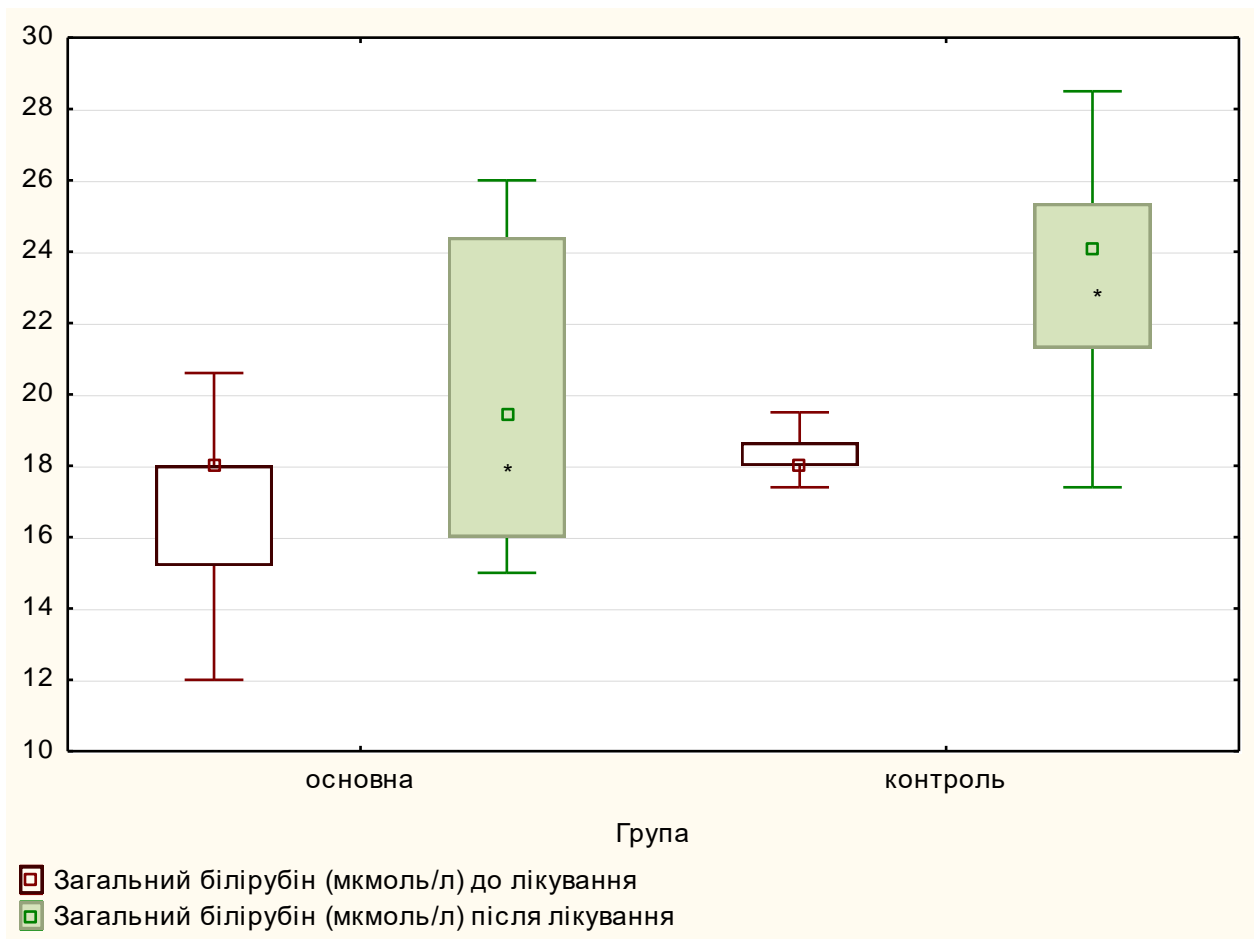


Рис. 6.6. Середній рівень креатиніну (мкмоль/л) до та після лікування хворих на СД (медіана, інтерквартильний розмах та мінімальне і максимальне значення)

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з рівнем до лікування за критерієм Вілкоксона

Показано, що до початку лікування та після призначеного курсу терапії за більшістю лабораторних біохімічних показників у хворих груп дослідження отримані результати знаходилися в межах нормативних значень: як до, так і після лікування в рамках референтних значень реєструвалися показники АСТ, АЛТ, прямого білірубіну, лужної фосфатази та креатиніну.

У деяких пацієнтів груп спостереження нижчим норми був рівень загального білка крові як до лікування (8,0 % хворих основної групи та 25,0 % контролю), так і після (2,0 % та 10,7 % відповідно), при цьому зміни зазначеного показника у динаміці мали статистично значущий характер ($p < 0,001$).

Динаміка змін біохімічних показників крові у обстежених хворих на СД до та після лікування

Показники	Основна група n=50		Група порівняння n=28		розбіжності різниці медіан <i>p</i> *
	Різниця Ме (25%;75%)	+/- % до Ме початкової	Різниця Ме (25 %;75 %)	+/- % до Ме початкової	
Загальний білок (г/л)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0	2,0 (1,0; 3,0)	2,8	0,485
АСТ (од/л)	0,1 (-0,2; 1,0)	0,4	4,0 (-0,85; 5,6)	18,4	0,158
АЛТ (од/л)	0,4 (-0,3; 4,9)	0,5	3,3 (-0,4; 11,3)	7,3	0,237
Загальний білірубін (мкмоль/л)	2,7 (0,4; 6,1)	8,1	6,0 (2,2; 7,2)	33,9	0,017
Прямий білірубін (мкмоль/л)	0,3 (0; 1,0)	17,6	1,2 (0,3; 2,9)	42,0	0,007
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	2,0 (0,3; 4,1)	6,1	3,7 (1,7; 5,8)	26,0	0,079
Лужна фосфатаза (од/л) (%)	-0,2 (-3,5; 2,6)	0,2	-2,0 (-5,8; 3,2)	-2,0	0,195
Креатинін (мкмоль/л) (%)	0,05 (-3,0; 5,0)	2,5	-1,0 (-3,0; 0)	-0,6	0,135

Примітка. * – розбіжності між групами за різницею медіанних значень до та після лікування за критерієм U Манна-Уїтні

Після лікування спостерігалися достовірно значимі відмінності між групами ($p < 0,05$) щодо розподілу відносно значень фізіологічної норми за показниками загального та непрямого білірубину (рис. 6.7). Частка хворих з показниками загального та непрямого білірубину вище нормативних значень в основній групі складала 44,09 % та 20,0 % відповідно, тоді як в групі порівняння – 82,1 % та 46,4 % відповідно.

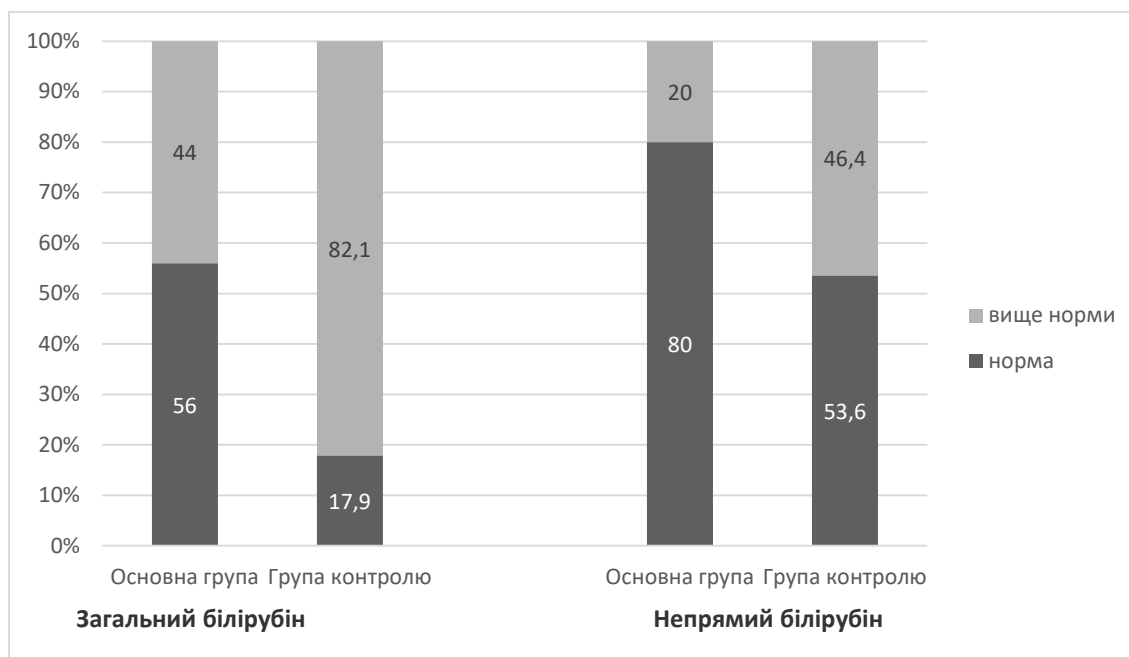


Рис. 6.7 Розподіл показників загального та непрямого білірубіну (мкмоль/л) відносно значень фізіологічної норми після лікування в основній та контрольній групах

Примітка. $p < 0,05$ розподілом між групами за критерієм χ^2 Пірсона

Ранговий кореляційний аналіз показав наявність статистично значущих зв'язків призначення нової методики лікування в основній групі зі зміною рівнів загального ($r_s=0,27$; $p=0,016$) та непрямого білірубіну ($r_s=0,31$; $p=0,005$).

Висновок за розділом

Переважна більшість лабораторних біохімічних параметрів у хворих обох груп дослідження знаходилася в межах нормативних показників. Як до, так і після лікування в рамках референтних значень реєструвалися показники АСТ, АЛТ, прямого білірубіну, лужної фосфатази та креатиніну. Ці дані вказують на відсутність токсичного впливу запропонованого нами лікарського засобу з піроктону оламіном (октопіроксом) та нафталаном знесмоленим, який виготовляється екстемпорально.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Себорейний дерматит позиціонується як хронічне захворювання шкіри, що характеризується еритематозно-сквамозним ураженням різних ділянок шкірного покриву з переважною локалізацією осередків висипання на волосистій частині голови, за вушними раковинами, на чолі, скроневих зонах, нососічних складках, передній поверхні грудей та в міжлопатковій області [2, 8, 70].

Поширеність себорейного дерматиту у дорослих становить, за різними даними, від 3% до 20% популяції. Вважається, що легка форма себорейного дерматиту зустрічається у 15-25% населення, проте хворі цього когтингенту досить часто не звертаються до лікарів для отримання спеціалізованої медичної допомоги. Збільшення кількості хворих, які страждають на себорейний дерматит реєструють серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, хворобою Паркінсона, алкоголізмом, хронічним панкреатитом, гепатитами, депресіями та іншими патологічними станами [65, 124, 125, 188].

Особливості локалізації патологічного процесу, наявність вираженої суб'єктивної симптоматики у хворих на себорейний дерматит сприяють постійному психоемоційному навантаженню, зниженню якості життя пацієнтів та формуванню проблем соціальної адаптації [69,76].

Агресивна дія на людину несприятливих умов життя - стреси, екологічні фактори, недоброякісні продукти харчування, неякісна вода, а також наявність у значної частини населення випадків преморбідного фону (хронічні захворювання, спадковість тощо) призводить до певних змін мікробного гомеостазу організму. Ці зміни носять як явний, так і прихований характер без виражених симптомів захворювань, що часто є додатковим фактором ризику під час виникнення та розвитку основного захворювання.

Захисно-адаптаційною основою організму вважається природна резистентність, яка визначає загальний стан організму і його здатність до опору впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища. Стан резистентності організму визначає ступінь активності патологічного процесу, а також може відображати ефективність проведеного лікування. Отже, визначення стану системи загальної можливості організму чинити опір і її корекція в процесі лікування має велике практичне значення [135, 147].

Особливе місце в структурі резистентності займає дисбаланс мікробіоценозу різних органів і систем людського організму. Як відомо, всі мікроорганізми, що мешкають в тому чи іншому біотопі, знаходяться між собою в складних симбіотичних взаєминах, які пов'язані з формуванням різних факторів адаптації та антагоністичної активності. Наукові досягнення та клінічні спостереження вітчизняних і зарубіжних дослідників у вивченні мікробіому свідчать про те, що мікробіоценоз макроорганізму є своєрідним екстракорпоральним органом, який відіграє важливу роль у фізіології людини. Будь-яка зміна в балансі між мікробіотою і макроорганізмом може призвести до захворювання [128, 150].

Останніми роками визначаються біологічні області, в яких від складу мікробіоти та ступеню її порушень безпосередньо залежав успіх при проведенні лікування основного захворювання [192, 215].

У патогенезі себорейного дерматозу велике значення має активація умовно патогенних мікроорганізмів – дріжджоподібних ліпофільних грибів роду *Malassezia*, а також нейроендокринні розлади, патологія органів травлення, алкоголізм, недотримання правил особистої гігієни тощо. Є дані про розвиток клінічних проявів себорейного дерматиту при дефіциті цинку і нікотинової кислоти [2, 174, 184].

Патологічний процес при себорейному дерматиті майже завжди має хронічний перебіг. У хворих на себорейний дерматит немає тієї гостроти процесу, яка властива гострим дерматозам. Для себорейного дерматиту гострі прояви не характерні.

Розглядається декілька факторів, які обумовлюють розвиток себорейного дерматиту. Перш за все, це гриби роду *Malassezia*, які в значній кількості колонізують себорейні зони, оскільки для підтримки життєдіяльності цих

мікроорганізмів необхідна достатня кількість ліпідів. *Malassezia* є постійним компонентом нормального мікробного складу шкіри, але за певних умов (гіперфункція сальних залоз, дефіцит цинку, імунодефіцитні стани тощо) відбувається посилення ліпофільних властивостей грибів, що супроводжується зростанням їх патогенності та виникненням запальної реакції шкіри [201, 205].

У людини найбільша щільність колонізації шкіри дріжджоподібними грибами відзначається в ділянках з великою кількістю сальних залоз. Гриби роду *Malassezia* віддають перевагу цим ділянкам завдяки своїй унікальній ліпофільності. *Malassezia* не здатні до синтезу ліпідів, тому для них необхідна певна кількість екзогенних жирних кислот, які важливі як в якості джерела енергії, так і для мембранного синтезу. Наявність насичених і ненасичених вільних жирних кислот необхідна для життєдіяльності гриба. Головними ліпідами на шкірі людини є тригліцериди і вільні жирні кислоти, які продукуються сальними залозами, а також холестерол і холестеролові ефіри, що утворюються після розпаду кератиноцитів. При поєднанні ряду ендогенних і екзогенних факторів організм втрачає здатність контролювати ріст дріжджоподібних грибів і утримувати їх у сапрофітному стані, в результаті чого спостерігається їх бурхливе розмноження, підвищення ліпазної активності і розвиток запального процесу [193, 219].

Більшість прихильників грибкової етіології себорейного дерматиту до факторів ризику відносять нейроендокринні і генетичні особливості організму. При цьому відзначається, що у пацієнтів, які страждають на вегетативний дисбаланс, виявляються підвищена екскреція шкірного сала, пітливість, що необхідно для росту грибів *Malassezia*. Відзначено також, що у пацієнтів, які страждають такими неврологічними захворюваннями, як хвороба Паркінсона, клінічні прояви себорейного дерматиту характеризуються більш гострим початком і залученням до патологічного процесу великої площі ураження [82, 188].

Вважається, що ліпофільні дріжджоподібні гриби здатні викликати запалення, підтримувати сенсibilізацію та розвиток алергічних реакцій. Фактори, які спонукають до розвитку грибкової інфекції, можуть бути як місцевими, так і загальними. До останніх відносять, перш за все, гормональний гомеостаз, ранній

дитячий вік, стресові стани, первинний і вторинний імунодефіцит, тривалу імуносупресивну, гормональну та променевою терапію. Серед локальних причин, що викликають активацію дріжджоподібних грибів, виділяють порушення бар'єрної функції шкіри [140, 169, 170, 202].

Слід зазначити, що поряд з ліпофільними дріжджоподібними грибами в етіопатогенезі себорейного дерматиту мають значення і бактеріальні мікроорганізми. Встановлено певну роль представників роду *Micrococcus*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus* у формуванні набряку, почервонінні, свербіжжю, підвищенні секреції сала і виникненні та розвитку себорейного дерматиту [142, 195].

Себорейний дерматит також слід розглядати через призму генетичної детермінації. Це обумовлено тим, що у геномі будь-якої людини із 30 тисяч генів є щонайменше до 10 дефектних, які забезпечують схильність до розвитку різного роду патології під впливом ряду чинників, які впливають на захисно-бар'єрні можливості макроорганізму [154, 203].

Запальні явища, які спостерігаються у хворих на себорейний дерматит, є фактором вторинної активації імунної системи. Так, для відновлення мікробіоценозу шкіри в осередку ураження організмом залучаються різні імунні структури, що відповідають за пригнічення умовних і облигатних патогенних мікроорганізмів. Наявність запальної реакції свідчить не тільки про надмірне зростання мікроорганізмів, але й про імунну відповідь організму хворого на себорейний дерматит [75, 84].

Узагальнюючи дані літератури з питань етіології захворювання, слід констатувати, що більшість зарубіжних авторів схиляються до інфекційної природи себорейного дерматиту. В етіології і патогенезі себорейного дерматиту та його ускладнень, крім дріжджоподібних ліпофільних грибів, певну роль відіграють і бактеріальні мікроорганізми. Про це свідчить більш висока частота обсіменіння уражених ділянок волосистої частини голови при себорейному дерматиті *S. capitis*, *Micrococcus spp.* і *Acinetobacter spp.* - так званих випадкових видів мікроорганізмів шкіри здорових людей. Зазначені вище мікроорганізми активно продукують гістидиндекарбоксилазу і вільний гістамін, які при взаємодії з гістаміновими H1- і

H2-рецепторами в шкірі викликають набряк, почервоніння, свербіж, підвищують секрецію сальних залоз [119, 120, 138].

Автори роблять висновки про те, що патогенетичною основою себорейного дерматиту є стереотипна реакція за механізмом гіперчутливості уповільненого типу, що характерно для багатьох дерматозів, при яких агент, що приймає участь у пошкодженні, активує дендритні клітини в епідермісі. В подальшому дендритні клітини транспортуються в регіональні лімфатичні вузли, де формується популяція ефекторних клітин з використанням рецепторів LHR, що забезпечує елімінацію патологічного агента при повторному впливі на організм. Подібна реакція може повторюватися багаторазово, сприяючи хронізації процесу. Зміни імунологічного стану хворих на себорейний дерматит підтверджують інфекційну теорію виникнення і розвитку патологічного стану.

У хворих на себорейний дерматит простежується взаємозв'язок патологічного стану зі станом шлунково-кишкової системи, оскільки, з одного боку, природа цієї патології може бути обумовлена розладом з боку вищої нервової діяльності, з іншого – причиною більш ніж 90% всіх патологічних станів від стравоходу до дванадцятипалої кишки є інфекція *Helicobacter pylori* [209, 218, 219].

Наводяться дані про етіопатогенез себорейного дерматиту, де показано зв'язок розвитку цього захворювання з порушенням мікробіоценозу кишечника. Вивчено склад мікрофлори товстої кишки у себорейним дерматитом і відзначається зниження кількості лактобактерій та біфідобактерій.

Під нашим спостереженням знаходилося 78 хворих на себорейний дерматит. Вік хворих, включених до дослідження, коливався від 18 до 77 років і у середньому складав за медіанним значенням 28,0 (22,0; 34,0) років без статистично значущих розбіжностей між групами ($p=0,652$): 28,0 (21,0; 34,0) та 28,0 (23,0; 36,0) років у основній групі та групі порівняння відповідно. Більшість обстежених склали чоловіки – 53 особи (67,95 %), решту – жінки, 25 осіб (32,05 %), що відповідає гендерним епідеміологічним особливостям захворювання. Усім хворим, які перебували під нашим спостереженням, було призначено комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно наказу МОЗ України №312 від 08.05.2009 року

«Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання».

Соціальна структура досліджуваного контингенту хворих була представлена службовцями (32 - 41,0%), робочими (12 - 15,4%), студентами (15 – 19,2%) та тимчасово непрацюючими особами (19 – 24,4%).

Індекс маси тіла у здорових осіб складав $24,1 \pm 1,1 \text{ кг/м}^2$ та статистично достовірно не відрізнявся від ІМТ у хворих на себорейний дерматит: так, зазначений показник у представників цієї групи становив $25,6 \pm 0,72 \text{ кг/м}^2$.

Маніфестація себорейного дерматиту розпочиналася з ураження волосистої частини голови у 56 (71,8%), а інших ділянок шкіри – у 22 (28,2%). Надалі патологічний процес у 30 (38,5%) пацієнтів поширювався на шкіру обличчя, у 26 (33,3%) – на інші ділянки шкірного покриву (міжлопаткову ділянку, грудиноутвору та завушну зону).

Відчуття свербіжy різного ступеню відзначало 50 (64,1%) пацієнтів, випадіння волосся – 14 (17,9%). У хворих із випадінням волосся тривалість захворювання на себорейний дерматит перевищувала чотирьохрічний період.

Виникнення захворювання на себорейний дерматит у 39 (58,2 %) хворих спостерігалось після статевого дозрівання. Серед ймовірних причин виникнення себорейного дерматиту 24 (30,8%) пацієнти зазначали психоемоційний стрес, 11 (14,1%) – перенесені інфекційні захворювання, 11 (14,1%) – застосування технічної води та господарське мило. Не могли вказати на причину розвитку себорейного дерматозу 32 (41,0 %) хворих.

Найбільш численну групу склали хворі з тривалістю патологічного стану від 1 до 5 років, в якій переважали чоловіки (27 пацієнтів - 34,6%). Група з мінімальною тривалістю захворювання (до 6 місяців) складалася з 5 жінок. Другою за чисельністю групою хворих на себорейний дерматит були пацієнти з тривалістю захворювання від 5 до 10 років, в якій більше ніж в два рази переважали чоловіки над жінками (13 пацієнтів (16,7%) та 5 пацієнок (6,4%) відповідно).

Серед пацієнтів із легким ступенем тяжкості себорейного дерматиту інтенсивність свербіжy складала $0,71 \pm 0,11$ балів, помірним перебігом - $1,61 \pm 0,33$

бала і з тяжким ступенем $2,50 \pm 0,47$ балів. Середня ступень інтенсивності свербіж у хворих на себорейний дерматит була помірною і складала $1,89 \pm 0,33$ балів.

Частота рецидивів захворювання виникала один-два рази на рік у 44 (56,4%) пацієнтів, більше двох разів – у 11 (14,1%) хворих, які були під нашим спостереженням. У 23 (29,5%) пацієнтів спостерігався часто або безперервно рецидивуючий перебіг себорейного дерматиту.

Анамнестичні дані дозволили встановити залежність рецидивів себорейного дерматиту від пори року. Так, у більшості хворих (58) загострення захворювання пов'язані із сезонністю: у 41 хворого (52,6%) виникали восени та взимку, у 17 (21,8%) – навесні та влітку, у 20 хворих (25,4%) не залежали від сезону.

Серед перенесених захворювань превалювали застудні (у 100% хворих), патологія шлунково-кишкової системи – 39 (50%), різні запальні та паразитарні ураження шкіри – 24 (30,8%) та захворювання нервової системи – 16 (20,5%).

Супутня соматична патологія у хворих на себорейний дерматит, які перебували під нашим спостереженням, превалювала з боку шлунково-кишкової системи у 48 (61,5%) випадків, ендокринної системи – 11 (14,1%), нервової системи – 5 (6,4%) та застудні захворювання – 5 (6,4%). Всі хворі на супутню патологію були проконсультовані фахівцями відповідного профілю. За необхідності, такі пацієнти отримували призначене спеціалістом лікування.

Усім хворим на себорейний дерматит рекомендували звернутися за консультацією до лікаря-гастроентеролога. Під час консультації хворих лікарем-гастроентерологом у 42 (84,0 %) пацієнтів основної групи та 12 (42,9 %) групи порівняння було виявлено *Helicobacter pilory* ($p < 0,001$). Наявність *Helicobacter pilory* корелювала з виявленням *Micrococcus spp.* ($rs = 0,36$; $p < 0,001$), *S. aureus* ($rs = 0,24$; $p = 0,032$), *S. hominis* ($rs = 0,24$; $p = 0,032$), *S. haemoliticus* ($rs = 0,24$; $p = 0,032$), *S. saprofiticus* ($rs = 0,24$; $p = 0,032$).

Мікробіологічне дослідження хворих на себорейний дерматит основної групи дозволило виявити як сапрофітні, так і патогенні мікроорганізми. Так, у 90% хворих на себорейний дерматит основної групи виявлено *Malassezia spp.*, *S. capitis* у 82,00%,

S. epidermidis - 50,00%, *S. hominis* - 32,14%, *Micrococcus spp.* - 36,00%, *S. aureus* і *S. haemolyticus* у 8,00%, *S. saprophyticus* у 6,00%

У здорових осіб контрольної групи рівень виявлених мікроорганізмів був нижчим і складав *Malassezia spp.* 3,33%, *S. hominis* у 13,33%, *Micrococcus spp* та *S. saprophyticus* у 10,00%, *S. hominis* 6,67%, а *Malassezia spp.* та *S. haemolyticus* у 3,33%.

В осередках ураженої шкіри хворих на себорейний дерматит основної і референтної груп видовий та відсотковий склад статистично не відрізнявся ($p > 0,05$). Спільним фактором було виявлення у 90% *Malassezia spp.* та підвищення кількості умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів.

Частота загального мікробного обсіменіння шкіри (% на 100 осіб) серед обстежених хворих на себорейний дерматит складала 279,49 % (95,0 % ДІ 183,5-280,5) і була дещо нижчою в основній групі дослідження – 318,00% (95,0 % ДІ 227,1-430,1), ніж у референтній групі – 321,43% (95,0 % ДІ % 219,9-313,5) без статистично значущих відмінностей між ними ($p = 0,097$).

Кількість видів мікроорганізмів на одного хворого варіювала в межах від 1 до 9, в середньому 3,0 (2,0; 4,0) за медіанним значенням. При цьому в обох групах не було виявлено пацієнтів, у яких не зустрічалось б жодного мікроорганізму перед лікуванням. Серед обстежених основної групи від 1 до 3-х мікроорганізмів виявлялося у 76,0 % пацієнтів, у групі порівняння – у 60,7 %.

На першому місці за частотою серед усіх хворих на себорейний дерматит зустрічалось ураження *Malassezia spp.*, яке виявлено у переважної більшості обстежених, на другому місці знаходилися *S. capitis*, на третьому – *S. epidermidis*. З невеликою частотою зустрічалися *S. aureus*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*.

Якісні та кількісні зміни на шкірі ведуть до руйнування дермального бар'єру та виникнення запальних змін, асоційованих з такими захворюваннями, як себорейний дерматит та деякі інші дерматози.

Натепер підтверджується провідна роль грибів *Malassezia* у виникненні та перебігу себорейного дерматиту. З урахуванням літературних даних та результатів

наших досліджень, ми вважаємо, що у комплексне лікування хворих на себорейний дерматит повинні призначатися лікарські засоби, які володіють антимікотичною та антибактеріальною активністю.

Між *Malassezia spp.* та іншими мікроорганізмами до початку лікування не було виявлено кореляційних зв'язків. При цьому максимально виражений кореляційний зв'язок було встановлено між *S. epidermidis* та *Micrococcus spp.* ($r_s=0,52$; $p<0,001$), а найчастіше кореляційні зв'язки реєструвалися з *S. aureus*, зокрема, з *Micrococcus spp.* ($r_s=0,25$; $p=0,027$), *S. hominis* ($r_s=0,49$; $p<0,001$), *S. haemolyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$), *S. saprophyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$).

Між іншими видами бактеріального обсіменіння до початку терапії були виявлені наступні кореляційні зв'язки: *S. capitis* та *S. epidermidis* ($r_s=0,24$; $p=0,035$), *S. hominis* та *S. haemolyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$) і *S. saprophyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$), між *S. haemolyticus* та *S. saprophyticus* ($r_s=0,49$; $p<0,001$).

При вивченні мікробного складу слизової оболонки товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит встановлено зміни в кількісному складі мікроорганізмів у порівнянні з групою здорових осіб.

У хворих на себорейний дерматит, які перебували під нашим спостереженням, встановлено достовірне зниження кількості біфідобактерій, лактобактерій, кишкової палички і бактероїдів при достовірному збільшенні числа дріжджоподібних грибів роду *Candida* та коринебактерій. Достовірних відмінностей у складі мікроорганізмів товстого кишечника між чоловіками та жінками, а також пацієнтами різного віку, хворих на себорейний дерматит, не виявлено.

Як свідчать отримані результати, у 25 (32,05%) хворих на себорейний дерматит встановлено зменшення біфідобактерій у середньому до $\log (7,32\pm 1,56)$ КУО/г, що відповідало першому ступеню дисбіозу. У 35 (44,87%) обстежених спостерігався другий ступінь дисбіозу, за якого рівень біфідобактерій складав $\log (5,38\pm 0,76)$ КУО/г при фізіологічному значенні показника $\log 9,11\pm 1,85$ КУО/г. Паралельно спостерігалось зниження рівня лактобацил до $\log (6,28\pm 1,22)$ КУО/г при першому і $\log (4,26\pm 1,18)$ КУО/г – другому ступеню дисбіозу. Також встановлено зниження вмісту кишкової палички до $\log (5,52\pm 0,78)$ КУО/г при першому і до \log

(4,12±0,72) КУО/Г – другому ступеню порушень у порівнянні з контрольною групою ($\log 7,42\pm 1,44$ КУО/Г). На тлі зменшення рівня облигатних мікроорганізмів у хворих на себорейний дерматит констатовалося збільшення частки умовно-патогенних представників мікробіоти товстого кишечника. Так, у 25 (32,05%) пацієнтів із першим і у 35 (44,87%) із другим ступенем дисбіозу рівень ентеробактерій складав $\log (8,16\pm 1,62)$ КУО/Г і $\log (12,15\pm 1,75)$ КУО/Г відповідно у порівнянні з контрольною групою ($\log 7,01\pm 1,23$ КУО/Г). Достовірно збільшився рівень грибів роду *Candida* до $\log (2,75\pm 0,55)$ КУО/Г і $\log (4,16\pm 0,68)$ КУО/Г відповідно при $\log 2,04\pm 0,34$ КУО/Г у контрольній групі.

Зниження біфідобактерій, лактобактерій і кишкової палички у хворих на себорейний дерматит вказує на певну роль цих мікроорганізмів у розвитку і перебігу захворювання. Аналіз мікробного складу товстого кишечника дозволив також виявити достовірне збільшення обсіменіння умовно-патогенними мікроорганізмами.

Дріжджіподібні гриби роду *Malassezia* та ряд мікроорганізмів відіграють важливу роль у розвитку себорейного дерматиту та забезпеченні рецидивів захворювання, з урахуванням чого нами проведено статистичний аналіз взаємозв'язків між мікотично-бактеріальними ураженнями та лабораторними показниками хворих на цю недугу [138, 178, 205].

Враховуючи наявність кореляційних зв'язків між мікотично-бактеріальними ураженнями та лабораторними показниками обстежених, які характеризують роботу гепатобіліарної системи, було проведено канонічний кореляційний аналіз для даних груп змінних.

За даними канонічного кореляційного аналізу було отримано статистично значущі результати щодо наявності сильного зв'язку між результатами лабораторного біохімічного дослідження крові хворих на себорейний дерматит та бактеріальним ураженням (коефіцієнт канонічної кореляції $R^2=0,82$ при $\chi^2=168,4$; $p<0,001$).

Отриманий канонічний квадратний корінь витягує 100,0 % дисперсії (формується за рахунок вивчених показників) з лівої множини змінних і 85,9 % – з правої множини змінних. Незалежні канонічні змінні лівої множини (загальний

білок, АСТ, АЛТ, загальний білірубін, прямий білірубін, непрямий білірубін, лужна фосфатаза, креатинін) здатні пояснити 100,0 % варіабельність біохімічних показників крові, а показники наявності мікроорганізмів (*Malassezia spp.*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *h*, *Micrococcus spp.*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*) – 85,9 % різноманітності мікотично-бактеріального ураження обстежених пацієнтів.

Спільна надмірність у одній з груп демонструє, наскільки ця група впливає на іншу множину змінних. Нами встановлено, що результати лабораторного біохімічного обстеження хворих на 27,7 % впливають на наявність мікотично-бактеріальних агентів. В свою чергу, наявне мікотично-бактеріальне ураження на 19,5 % обумовлює значення біохімічних показників крові.

Чим більше абсолютне значення канонічної ваги, тим більший внесок відповідного показника у значення канонічної змінної (своєї групи показників). Показано, що найбільший внесок у групу показників лівої множини (результати біохімічного обстеження хворих) здійснюють АСТ (-0,805) та непрямий білірубін (0,451); найбільший внесок у групу показників правої множини (наявних мікроорганізмів) – *S. haemolyticus* (-0,999), *S. aureus* (0,489), *S. epidermidis* (0,479), *S. hominis* (0,383).

З числа біохімічних показників крові, що характеризують роботу гепатобіліарної системи обстежених хворих на себорейний дерматит, найбільше навантаження на узагальнений фактор наявності мікотично-бактеріальних агентів виявляють АСТ (-0,696), непрямий білірубін (0,580) та загальний білірубін (0,505); далі у порядку впливу розташувалися – креатинін, АЛТ, лужна фосфатаза, загальний білок та прямий білірубін.

На підставі проведеного канонічного кореляційного аналізу можна констатувати, що наявне мікотично-бактеріальне ураження хворих на себорейний дерматит (перш за все, за рахунок *Malassezia spp.*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *Micrococcus spp.*, *S. aureus*) впливає на роботу гепатобіліарної системи обстежених хворих, що відображається на біохімічних показниках крові, насамперед – АСТ, непрямого та загального білірубину, креатиніну, АЛТ. *Malassezia spp.* та зазначені

бактерії здатні пояснити 19,5 % змінності вивчених біохімічних показників крові, які в свою чергу на 27,7 % обумовлюють наявне мікробне ураження.

Це дозволяє легко застосовувати модель в клінічній практиці. Зокрема, з урахуванням змін рівня АСТ, непрямого та загального білірубину, креатиніну і АЛТ можна прогнозувати ступінь дисемінації шкіри мікотично-бактеріальними агентами та ефективність терапії.

Раціональний підхід до дієти та ретельний підбір засобів догляду за шкірою та волоссям забезпечував тривалу підтримку сприятливого результату лікування.

З метою нормалізації процесів кератинізації, мембраної стабілізації та антиоксидантної і протекторної дії на ендотелій призначався АЕвіт по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1-2 місяців. Для забезпечення енергетичних процесів у нервових клітинах та зниження нервового збудження призначали вітаміни В1 і В6 за загальноприйнятими методиками. З метою стабілізації клітинних мембран і мікроциркуляторного русла та антиоксидантного впливу призначали квертин по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 15-30 днів. В якості седативного засобу призначали калмавіс, що складається з комплексу лікарських рослин (екстракт кореня валеріани, ромашки лікарської, листя меліси лікарської, ешольції каліфорнійської, цвіту липи серцелистої, квіток лаванди, страстоцвіту), амінокислоти L-триптофану і магнію, зменшує прояви тривоги, психічної напруги, врівноважує нервову систему та забезпечує гарне самопочуття.

Комплексне обстеження 78 хворих на себорейний дерматит дозволило констатувати у 60 (76,92%) дисбіотичні порушення товстого кишечника: у 25 (32,05%) пацієнтів – першого, а у 35 (44,87%) – другого ступеню. 18 (23,08%) хворим на себорейний дерматит, у яких були відсутні значні зміни у кількісному складі мікроорганізмів товстого кишечника, до комплексного лікування також включали продукти функціонального харчування.

Метою дієти при кишковому дисбіозі є забезпечення організму необхідною кількістю енергії, пластичних та регуляторних компонентів, нормалізація мікробіоценозу кишечника, нормалізація процесу травлення та всмоктування харчових інгредієнтів. Дієта повинна бути фізіологічно повноцінною: енергетична

цінність раціону призначається з урахуванням маси тіла. Хворим на себорейний дерматит рекомендували страви із м'яса птиці, кролика, риби, яєць (невеликими порціями) з додаванням пряних трав, лимона, яблучного оцту, гранатового соку; супи на овочевому відварі або німецькому курячому, телячому, рибному бульйонах; хліб пшеничний підсушений, сухарики, сухе печиво; каші із рисової, гречаної, вівсяної круп, вермішель; молочнокислі продукти (кефір, йогурт, ацидофілін), м'який сир в невеликій кількості, сир у запіканках із вермішеллю, рисом та фруктами; різноманітні овочі в сирому вигляді та у вигляді рагу, овочевих котлет та запіканок; рослинні олії (бажано суміш оливкової, соняшnikової та соєвої олій); ягоди та фрукти; чай; фруктові та овочеві соки; відвар шипшини.

До комплексного лікування 60 (76,92%) хворим на себорейний дерматит із дисбіотичними порушеннями товстого кишечника першого та другого ступеню призначали лінекс форте по 1 капсулі 2 рази на добу на протязі 2-3 тижнів.

1 капсула призначеного еубіотика містить не менше 1×10^9 КУО *Lactobacillus acidophilus* (LA-5), 1×10^9 КУО *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12. Обидві молочнокислі бактерії є частиною нормального мікробного складу товстого кишечника людини. *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) - це грам-позитивні бактерії, що продукують молочну кислоту, які становлять основну частину нормальної мікрофлори кишечника людей і тварин і відіграють важливу роль у стійкості до колонізації екзогенними, потенційно патогенними організмами. Молочна кислота, що утворюється внаслідок ферментації пробіотичних організмів, знижує рН кишечника і тим самим створює середовище, котре є несприятливим для росту патогенних кишкових організмів, які віддають перевагу лужному середовищу.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 - один із найбільш вивчених штамів біфідобактерій. Його представники є грам-позитивними нерухомими анаеробними бактеріями, які продукують молочну кислоту і не мають каталазної активності. BB-12 мають паличкоподібну форму, не утворюють спорів і є одними з найпоширеніших бактерій. Здатність протистояти механізмам, що захищають кишечник від бактеріальних патогенів, дозволяє біфідобактеріям BB-12 проходити всі відділи шлунково-кишкового тракту, залишаючись життєздатними та активними,

і впливати на баланс кишкової мікрофлори, скорочуючи кількість окремих потенційно патогенних бактерій. Згідно з результатами протеомного аналізу, штам ВВ-12 може продукувати позаклітинні білки, що зв'язують олігосахариди, амінокислоти та іони магнію, а також ферменти, здатні метаболізувати бактеріальні клітинні стінки, і близько двох десятків білків, здатних взаємодіяти з клітинами епітелію кишечника і здійснювати регулювання роботи його імунної системи.

Існує кілька механізмів, завдяки яким LA-5 і ВВ-12 виявляють притаманний їм протекторний і терапевтичний ефект. Вони інгібують ріст патогенних бактерій, впливаючи на зниження рН у кишковому тракті (завдяки здатності LA-5 продукувати молочну кислоту, а ВВ-12 – продукувати також, крім молочної, оцтову та бурштинову кислоти); утворюють метаболіти, які є токсичними для патогенних бактерій (продукція H_2O_2); продукують антибактеріальні речовини, бактеріони (LA-5 виділяє ацидоцин, бактерицин широкого спектру дії, який інгібує зріст бактерій і грибів); конкурують з патогенними бактеріями за поживні речовини; блокують адгезивні рецептори і, тим самим, інгібують колонізацію інших, потенційно патогенних мікроорганізмів. Вони також стимулюють специфічну і неспецифічну імунну систему. Порушення балансу кишкової мікробіоти можуть спричинити порушення травлення (диспепсичні явища, метеоризм, діарею, запор тощо).

В комплексній терапії хворих на себорейний дерматит застосовуються антимікотики або препарати, які володіють протизапальною та антибактеріальною дією і мають фунгістатичні властивості. Найбільш ефективними протигрибковими засобами, які застосовують для санації маласезійної інфекції шкіри, вважаються лікарські засоби, що відносяться до групи імідазолів, тому хворим на себорейний дерматит порівняльної групи ми призначали клотримазол 1% крем двічі на добу. Клотримазол належить до групи протигрибкових засобів широкого спектра дії. Активна речовина препарату - похідне імідазолу клотримазол діє на дерматофіти (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp*, *Trichophyton spp.*), дріжджові та цвілеві гриби.

Хворим на себорейний дерматит основної групи місцево призначали екстемпорально приготовлений композиційний лікарських засіб у вигляді мазі, яка містила піроктон оламін, нафталан знесмолений і допоміжні речовини.

До складу мазі для зовнішнього застосування, що виготовляється екстемпорально як лікарський засіб, входять піроктон оламін (октопірокс), нафталан знесмолений, натрію карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, пропіленгліколь, твін 80, вода очищена в наступних співвідношеннях (на 100 грамів мазі): піроктон оламін 1,0; нафталан знесмолений 5,0; натрію-карбоксиметилцелюлоза 3,0; гліцерин 10,0; твін 80 2,0; пропіленгліколь 20,0; вода очищена до 100,0.

Основним діючим компонентом запропонованої мазі був піроктон оламін (Piroctone Olamine) – октопірокс (Octopirox) 1-гідрокси-4-метил-6-(2,4,4-триметилпентіл)-2(1H)-піридон; суміш з 2-аміно-етанолом (1:1). Октопірокс - білий або злегка жовтувато-білий порошок з легким характерним запахом. Легко розчинний в спирті етиловому і метиловому спирті, хлороформі, пропіленгліколі, розчинний в поліетиленоксиді-400 (при нагріванні), помірно розчинний в 0,1 М розчині натрію гідроксиду і диметилсульфоксиді, при нагріванні в гліцерині, твіні-80, касторовій олії.

Нафталан знесмолений - продукт кислотно-лужно-контактного очищення нафталанської нафти. Знесмолений нафталан має властивість самозігріву, високу в'язкість і маслянистість, завдяки чому легко абсорбується шкірою і робить її м'якою і еластичною, покращує обмін речовин і одночасно стимулює процеси регенерації, покращує показники білкового і азотистого обміну [26]. Натрій-карбоксиметилцелюлоза і гліцерин – структуроутворювачі та емульгатори. Пропіленгліколь використовувався в якості розчинника і емоленга.

Композиційний склад піроктону оламіну з нафталаном знесмоленим в мазі для місцевої терапії хворих на себорейний дерматит сприяє нормалізації ліпідної мантії, кератинізації, десквамації, усуненню свербезу та запалення уражених шкірних покривів, тому комбіновані препарати із широким спектром дії вважаються найбільш ефективними у лікуванні хворих на себорейний дерматит.

Піроктон оламін (октопірокс) разом з вираженою антимікотичною дією має широкий спектр антибактеріальної активності відносно як до грам-позитивних, так і грам-негативних патогенних мікроорганізмів. Октопірокс характеризується гарною переносимістю та нешкідливістю при зовнішньому застосуванні, а також наявністю дезодоруючого ефекту. Нафталан знесмолений є натуральною речовиною мінерального походження і володіє десенсибілізуючими, протизапальними, знеболюючими, розсмоктуючими, протисвербіжними, розігриваючими та антибактеріальними властивостями. Тому поєднання піроктону оламіну з нафталаном знесмоленим є перспективною рецептурою мазі для зовнішнього застосування, яка призначається в комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит.

Композиційний склад піроктону оламіну з нафталаном знесмоленим в мазі для місцевої терапії хворих на себорейний дерматит сприяє нормалізації ліпідної мантії, кератинізації, десквамації, усуненню свербіжності та запалення уражених шкірних покривів, тому комбіновані препарати із широким спектром дії вважаються найбільш ефективними у лікуванні хворих на себорейний дерматит, що підтверджено в наших дослідженнях.

Частота виявлення *Malassezia spp.* після лікування композиційним складом зменшилася в основній групі на 82,0 % (95 % ДІ 66,57-89,62), у групі порівняння – на 64,29 % (95 % ДІ 40,99-78,80) зі статистично значущими ($p=0,001$) розбіжностями між групами. Зменшення частоти ураження мікроорганізмами протягом курсу лікування, за винятком *Malassezia spp.*, в основній групі відбулося на 196,43 % (95 % ДІ 12,36-381,26), у групі порівняння – на 136,0 % (95 % ДІ 28,95-259,22). Між групами дослідження не було зареєстровано статистично значимих відмінностей до лікування як за частотою ураження *Malassezia spp.*, так і іншими мікроорганізмами (окрім *Malassezia spp.*), тоді як після лікування розбіжності набули статистично значущого рівня з суттєво меншим мікробним ураженням в основній групі порівняно з контролем ($p<0,01$). Це свідчить про ефективність використаного нами методу лікування хворих на себорейний дерматит в основній групі.

Результати ефективності проведеної терапії оцінювали за динамікою таких симптомів, як інтенсивність еритеми, лущіння та свербіж. Обстеження проводилося до лікування, через два тижні та через місяць – після. Виразність симптомів визначали у балах – від 0 до 3.

Для оцінки впливу захворювання на якість життя проводилося анкетування хворих із визначенням дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ, або The Dermatology Life Quality Index – DLQI). Анкетування проводили у всіх хворих до, безпосередньо після та через місяць після лікування. ДІЯЖ використовувався і як критерій оцінки тяжкості стану пацієнта, і як критерій ефективності терапії.

Результати обстеження хворих за дерматологічним індексом якості життя показали, що середній показник ДІЯЖ серед усіх обстежених до лікування складав 18,0 (14,0; 22,0) балів: у основній групі – 18,5 (15,0; 22,0) балів, що статистично не відрізнялося ($p=0,093$) в порівнянні з групою контролю – 16,0 (11,5; 21,5) балів.

Оцінка дерматологічного індексу якості життя у групах після лікування показала, що ДІЯЖ достовірно зменшився ($p<0,001$) як серед усіх обстежених – в середньому на 16,0 (13,0; 19,0) балів, так і серед хворих основної групи і групи порівняння – на 16,0 (14,0; 19,0) балів та на 14,5 (10,5; 19,5) балів відповідно.

Враховуючи те, що мінімальна клінічно важлива різниця для зміни ДІЯЖ становить 4 бали для запальних захворювань шкіри [89], можна стверджувати, що обрані підходи до лікування дозволили досягти в обох групах порівняння як статистично, так і клінічно значущого ефекту від призначеної терапії. Однак слід зазначити, що клінічно значущий ефект впливу лікування на ДІЯЖ було отримано у 100 % хворих основної групи і 92,9 % групи контролю ($p=0,243$).

Оцінка ДІЯЖ після лікування показала, що його середній рівень серед усіх обстежених складав 2,0 (1,0; 4,0) бали, а між групами дослідження були визначені статистично значущі відмінності із переважанням показників у основній групі дослідження: 2,0 (1,0; 4,0) бали порівняно з 1,0 (0; 2,5) балами відповідно ($p=0,032$). Таке переважання пояснюється вищим рівнем ДІЯЖ в основній групі до лікування. При цьому слід зазначити, що за ступенем змін показника між групами відмінностей виявлено не було ($p=0,217$).

Оцінка динаміки дерматологічного індексу якості життя у групах дослідження через місяць після лікування показала, що за цей період зберігся позитивний ефект від призначеної терапії: значення ДІЯЖ практично не змінювалося в обох групах.

Слід зазначити, що до лікування в основній групі була статистично значимо ($p=0,005$) більшою частка осіб з дуже сильним та надзвичайно сильним впливом шкірного захворювання на життя пацієнта (98,0 %), тоді як у групі порівняння таких пацієнтів було значно менше (75,0 %). Безпосередньо після та через місяць після лікування відмінностей між групами за розподілом впливу ДІЯЖ на життя пацієнтів не відзначалося ($p>0,05$), дуже сильного та надзвичайно сильного впливу дерматологічного захворювання на якість життя пацієнтів взагалі не було зафіксовано. Через 1 місяць після лікування у основній групі було 2 особи (4,0 %) з помірним впливом ДІЯЖ на життя пацієнтів, у групі порівняння – 1 особа (3,6 %), у решти обстежених – зафіксовано незначний вплив або його відсутність.

Отже, при більшому ступені впливу себорейного дерматиту на якість життя пацієнтів в основній групі до лікування негативна дія захворювання нівелювалася за рахунок курсу терапії призначеними препаратами. Довготривалий позитивний вплив курсу терапії на якість життя пацієнтів спостерігався і через місяць після лікування.

В результатах загального аналізу крові у обстежених хворих на себорейний дерматит до початку лікування не спостерігалось розбіжностей між основною групою та групою порівняння за усіма показниками ($p>0,05$). Відсутність відмінностей пояснюється рандомним підходом до формування груп спостереження, тобто випадковим потраплянням пацієнтів у основну групу та групу порівняння.

Аналіз показників у динаміці курсової терапії показав, що відбувалися статично значущі ($p<0,05$) зміни за рівнем еозінофілів та паличкоядерних нейтрофілів після лікування (рис. 6.5) як в основній групі дослідження, так і в групі порівняння, що вказувало на позитивний вплив призначених препаратів. При цьому рівень лімфоцитів достовірно підвищився у основній групі ($p=0,022$) та не змінився в групі порівняння ($p=0,097$).

Після курсу лікування між групами дослідження не було виявлено статистично значимих відмінностей за усіма показниками загального аналізу крові

($p > 0,05$). При цьому в групі контролю без достовірних розбіжностей спостерігалися нижчі значення рівнів гемоглобіну, лейкоцитів, еозінофілів, паличкоядерних нейтрофілів та вищі значення рівню лімфоцитів.

За показниками медіанних значень рівень гемоглобіну в основній групі підвищився на 3,5 %, тоді як у групі порівняння зменшився на 1,04 %; ШОЕ після лікування зменшилося в основній групі на 25,0 %, тоді як у групі порівняння взагалі не змінилося; рівень паличкоядерних нейтрофілів після лікування в основній групі зменшився на 33,3 %, тоді як у референтній групі лише на 16,7 %.

Як свідчать результати порівняльного аналізу отриманих показників та їх референтних значень у здорових осіб, до початку лікування нижчим фізіологічної норми був рівень гемоглобіну у 3-х (6,0 %) пацієнтів основної групи та у 2-х (7,1 %) – групи порівняння, а після курсу терапії – у 1-го (2,0 %) пацієнта основної групи та у 4-х (14,3 %) групи порівняння відповідно ($p = 1,000$ за критерієм Мак-Немара). Крім того, нижчим норми реєструвався КП у 5-ти (10,0 %) пацієнтів основної групи та у 3-х (10,7 %) – групи порівняння до початку лікування, а після курсової терапії – у жодного з пацієнтів основної групи та у 2-х (7,1 %) – групи порівняння ($p = 0,450$).

За більшістю інших показників загального аналізу крові до початку лікування не спостерігалось суттєвих відхилень по відношенню до їх нормативних значень, а після лікування практично всі показники відновилися до рівнів фізіологічної норми.

До початку лікування між групами дослідження спостерігалися статистично значущі розбіжності за показниками АСТ, АЛТ, загального та непрямого білірубину ($p < 0,05$), які були вищими у групі контролю.

Після проведеного курсу терапії встановлено наявність статистично значущих відмінностей між групами дослідження за показниками АСТ, АЛТ, загального, прямого та непрямого білірубину, які були достовірно нижчими в основній групі порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), що свідчило про ефективність лікування, призначеного в основній групі.

Рівень лужної фосфатази після лікування був вищим у основній групі порівняно з контролем ($p = 0,019$). За рівнями загального білку крові та креатиніну не

було встановлено суттєвих розбіжностей між порівнюваними групами як до початку, так і після закінчення лікування ($p > 0,05$).

Статистично значущі зміни показників після лікування порівняно з рівнем до початку лікування відзначалися як у основній групі, так і у групі контролю за показниками загального білку крові, АСТ, АЛТ, загального, прямого та непрямого білірубіну ($p < 0,01$).

Про ефективність вибраного підходу до лікування свідчить, зокрема, рівень загального білірубіну, який майже не відрізнявся у групах до початку лікування (виявлені статистично значущі розбіжності пов'язані із варіативністю ознаки), проте після закінчення курсу терапії суттєво змінився в обох групах ($p < 0,001$) та мав статистично значимо ($p = 0,001$) менший рівень у основній групі – 18,0 (18,0; 18,7) мкмоль/л порівняно з групою контролю – 24,1 (21,3; 25,4) мкмоль/л.

На підставі проведеного аналізу можна стверджувати, що після курсу терапії, призначеного в основній групі, ступінь підвищення загального та прямого білірубіну був достовірно нижчим ($p < 0,05$) у порівнянні з базовою терапією: рівень загального білірубіну зростав у групі порівняння на 33,9 %, тоді як в основній – на 8,1 %; прямого білірубіну в групі порівняння на 42,0 %, тоді як в основній – на 6,1 %.

АСТ та АЛТ практично не змінилися в основній групі під час лікування, тоді як у групі порівняння збільшилися відповідно на 18,4 % та 7,3 % без статистично значущих розбіжностей змін між групами ($p > 0,05$).

Показано, що до початку лікування та після призначеного курсу терапії за більшістю лабораторних біохімічних показників у хворих груп дослідження отримані результати знаходилися в межах нормативних значень: як до, так і після лікування в рамках референтних значень реєструвалися показники АСТ, АЛТ, прямого білірубіну, лужної фосфатази та креатиніну.

У деяких пацієнтів груп спостереження нижчим норми був рівень загального білка крові як до лікування (8,0 % хворих основної групи та 25,0 % контролю), так і після (2,0 % та 10,7 % відповідно), при цьому зміни зазначеного показника у динаміці мали статистично значущий характер ($p < 0,001$).

Після лікування спостерігалися достовірно значимі відмінності між групами ($p < 0,05$) щодо розподілу відносно значень фізіологічної норми за показниками загального та непрямого білірубіну (рис. 6.7). Частка хворих з показниками загального та непрямого білірубіну вище нормативних значень в основній групі складала 44,09 % та 20,0 % відповідно, тоді як в групі порівняння – 82,1 % та 46,4 % відповідно.

Ранговий кореляційний аналіз показав наявність статистично значущих зв'язків призначення нової методики лікування в основній групі зі зміною рівнів загального ($r_s = 0,27$; $p = 0,016$) та непрямого білірубіну ($r_s = 0,31$; $p = 0,005$).

Переважає більшість лабораторних біохімічних параметрів у хворих обох груп дослідження знаходилася в межах нормативних показників. Як до, так і після лікування в рамках референтних значень реєструвалися показники АСТ, АЛТ, прямого білірубіну, лужної фосфатази та креатиніну. Ці дані вказують на відсутність токсичного впливу запропонованого нами лікарського засобу з піроксону оламіном (октопіроксом) та нафталаном знесмоленним і його високу терапевтичну активність при лікуванні хворих на себорейний дерматит.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення сутності себорейного дерматиту і нове вирішення наукової задачі підвищення ефективності лікування хворих на цю недугу шляхом призначення комплексної диференційованої терапії з урахуванням мікробіоти шкіри та мікробного складу товстого кишечника.

1. Себорейний дерматит характеризується високим рівнем захворюваності у молодому, соціально активному віці: більшість обстежених нами хворих (60,3 %) були особами віком 25 - 50 років. Особливості локалізації патологічного процесу, наявність вираженої суб'єктивної симптоматики, тривалий перебіг, дуже часті рецидиви, постійне психоемоційне навантаження, зниження якості життя пацієнтів та формування проблем соціальної адаптації обумовлюють застосування комплексного лікування хворих, яке забезпечує швидкий і виражений терапевтичний ефект та тривалу ремісію.

2. Підтвердженням провідної ролі грибів *Malassezia* у виникненні та перебігу себорейного дерматиту є результати мікробіологічного дослідження зішкребів шкірних покривів в осередку патологічного процесу: при обстеженні 78 хворих на себорейний дерматит у 89,74% пацієнтів виявлені *Malassezia spp.*, а також *S. capitis* (82,00%), *S. epidermidis* (50,00%), *S. hominis* (32,14%), *Micrococcus spp.* (36,00%), *S. aureus* і *S. haemolyticus* (8,00%), *S. hominisi* і *S. saprophyticus* (6,00%). Результати мікробіологічного дослідження зішкребів шкіри в осередках ураження є одним із методів обґрунтування терапевтичного підходу до топічної терапії хворих на себорейний дерматит.

3. При вивченні мікробіоти товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит встановлено зміни в кількісному складі мікроорганізмів у порівнянні з групою здорових осіб, які проявлялися достовірним зниженням кількості біфідобактерій, лактобактерій, кишкової палички і бактероїдів при статистично значимому збільшенні дріжджоподібних грибів роду *Candida* та коринебактерій. Аналіз результатів кількісного складу мікроорганізмів товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит дозволяє констатувати у 18 (23,08%) пацієнтів еубіоз, у 25

(32,05%) – першу, а у 35 (44,87%) – другу ступінь дисбіозу, що потребує адекватної диференційованої корекції.

4. У 69,23% хворих на себорейний дерматит, які були обстежені у лікаря-гастроентеролога, було виявлено *Helicobacter pylori*. В 66,66% випадків виявлення *Helicobacter pylori* клінічних проявів патології шлунково-кишкової системи не спостерігалось. Після ерадикації *Helicobacter pylori* у 89,09% хворих на себорейний дерматит відзначалось покращення шкірного процесу ще до призначення місцевої терапії, що вказує на певний вплив даного мікроорганізму на перебіг патологічного процесу.

5. До початку лікування та після призначеного курсу терапії за більшістю лабораторних біохімічних показників у хворих груп дослідження отримані результати знаходилися в межах фізіологічної норми: як до, так і після лікування в рамках референтних значень реєструвалися показники АСТ, АЛТ, прямого білірубіну, лужної фосфатази та креатиніну. Ці дані вказують на стабільність гепатобіліарної системи та відсутність токсичного впливу запропонованого нами лікарського засобу з піроктоном оламіном (октопіроксом) та нафталаном знесмоленим в комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит.

6. Запропонований нами алгоритм комплексної терапії хворих на себорейний дерматит включає загальноприйняте лікування, продукти функціонального харчування, корекцію дисбіотичних порушень, а також локальне призначення композиційної лікарської форми піроктону оламіну з нафталаном знесмоленим. Оцінкою ефективності запропонованої нами схеми терапії за показниками тривалості лікування продемонстровано суттєву перевагу застосованих підходів, оскільки тривалість курсу в ній була на 2,0 (95 % ДІ 2,0 – 4,0) дні меншою ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю і складала в середньому 11,0 (10,0; 14,0) днів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Під час обстеження хворих на себорейний дерматит слід ретельно проводити дослідження мікробного складу шкіри в осередку ураження. Для підвищення ефективності лікування хворих на себорейний дерматит та досягнення швидкого і вираженого терапевтичного ефекту, а також тривалої ремісії доцільно в алгоритм терапії включати запропоновану нами композиційну м'яку лікарську форму піроктону оламіну з нафталаном знесмоленим для місцевого застосування, яка чинить антимікотичну дію та характеризується широким спектром антибактеріальної активності.

2. Враховуючи високий відсоток коморбідної хелікобактерної інфекції при себорейному дерматиті, яка у більшості випадків протікає без виражених клінічних проявів, доцільно всім хворим на СД рекомендувати консультацію гастроентеролога з метою виявлення зазначеної інфекції та її адекватної санації.

3. До комплексного обстеження хворих на себорейний дерматит необхідно включати методики, які спрямовані на вивчення мікробного складу товстого кишечника. В залежності від виявлених дисбіотичних порушень товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит потрібно проводити диференційовану корекцію, починаючи від включення продуктів функціонального харчування до призначення лікарських засобів, що нормалізують мікробний склад.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Альбанова В. Малассезия: роль при себорейном дерматите и акне. Эстетическая медицина. 2017. № 4. С. 495-502.
2. Альбанова В. И., Калинина О. В. Себорейный дерматит волосистой части головы: роль *Malassezia* // Успехи медицинской микологии. 2016. № 14. С. 11–14.
3. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. Медицинский Совет. 2015;(13):94-99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-94-99/>
4. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5 (117). – С. 13-50.
5. Белоусова Т. А., Каиль-Горячкина М. В. Персонализированный подход к выбору средств базовой терапии при сухой коже. Consilium Medicum. 2017. № 2. С. 38-42.
6. Біостатистика: підручник для студентів [Грузева Т.С., Лехан В.М., Огнев В.А. та ін.]; за ред. Т.С. Грузевої. Вінниця: Нова Книга, 2020. 384 с.
7. Болотна Л. А., Нарожна М. В. Статус вітаміну D у хворих на себорейний дерматит. Медицина сьогодні і завтра. 2017. № 2 (75). С. 78-83.
8. Болотная Л. А., Нарожная М. В. Роль кателицидина LL-37 при себорейном дерматите. Дерматологія та венерологія. 2018. № 1 (79). С. 16-20.
9. Борда Л. Х., Викраманаяке Т.С. Себорейный дерматит и перхоть. Трихология. 2018. № 1-2. С. 128-143.
10. Виготовлення мазі для зовнішнього застосування з діючою речовиною піроктон оламін в умовах аптеки / Солодовник В. А., Гладишев В. В., Дюдюн А. Д., Лисянська А. П. Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. К. : Укрмедпатентінформ, 2019. Вип. з проблеми «Фармація», № 210-2019. 4 с.

11. Використання ефірних олій в екстемпоральних прописах / Н. П. Половко та ін. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. Х., 2017. С. 168-171.
12. Власова А.В., Исаков В.А., Пилипенко В.И., Шевелева С.А., Маркова Ю.М., Полянина А.С. и др. Methanobrevibacter smithii при синдроме раздраженного кишечника: клиничко-молекулярное исследование // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 8. С. 47-51. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000383>.
13. Галлямова Ю. А. Теоретические и практические аспекты применения препаратов серы в дерматологии. Лечащий врач. 2017. № 9. С.44-47.
14. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 750 с.
15. ГНД 09-001-98. Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламент виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження. На заміну ОТ 42У-9-92, Введ. 27.05.98. К. : Держкоммедбіопром, 1998. 75 с.
16. Державна служба статистики України. Населення України за 2020 рік. Статистичний збірник. За ред. Тімоніної М. Київ: Держкомстат, 2021. 184с. URL:http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2021/zb/10/dem_2020.pdf
17. Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту / В. А. Солодовник, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 249-253.
18. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту / С. В. Заїка та ін. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2018. Т. 4, № 3. С. 69-79.
19. Егшатын Л.В., Ткачева О.Н., Алексеев Д.Г., Тяхт А.В., Попенко А.С., Кострюкова Е.С. и др. Особенности микробиоты кишечника у пациентов с различной массой тела // Клиническая микробиология и антимикробная

- химиотерапия. 2016. Т. 18, №3. С. 212-225.
URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mikrobioty-kishechnika-u-patsientov-s-razlichnoy-massoy-tela> (дата обращения: 15.05.2020).
20. Эпштейн-Литвак Р. В., Вильшанская Ф. А.. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Метод. Рекомендации. М., 1977. –22 с
 21. Затевалов А.М., Селькова Е.П., Гудова Н.В., Оганесян А.С. Возрастная динамика продукции КЦЖК кишечной микробиотой у пациентов, не имеющих гастроэнтерологических заболеваний // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, № 2. С. 109–117. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-109-117>.
 22. Изучение реологических свойств антимикотических композиционных мягких лекарственных форм для наружного применения / В. В. Луць и др. Рецепт. 2018. № 1 (21). С. 49-56.
 23. Карлос Лифшиц, Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Влияние кишечного микроба в норме и патологии. Медицинский совет. 2017. № 1. С. 155-159.
 24. Кльосова К. Г., Бушуева І. В., Гладишева С. А. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв. Фармацевтичний журнал. 2020. Т. 75, № 4. С. 88-93.
 25. Костинська Н. Є., Костинський Г. Б. Механізми дії активованого цинку піритіону. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2018. № 4. С. 53-56.
 26. Кравченко И. В., Орловецкая Н. Ф., Данькевич О. С. Нефть нафталанская и её применение в медицинской практике. Хабаршысы (Вестник) Южно-Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии. 2018. № 4 (84). С. 4-5.
 27. Круглова Л. С., Жукова О. В., Понич Е. С., Бабушкин А.М. Дифференцированный подход к терапии себорейного дерматита с локализацией на волосистой части головы / Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т. 14. № 6. С. 74-80.

28. Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г., Богородская С. Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61. № 10. С. 723-726.
29. Курмангулов А. А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д. Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме // Ожирение и метаболизм. 2016;13(1):16-19. DOI: 10.14341/ОМЕТ2016116-19.
30. Кутасевич Я. Ф., Олійник І. О., Джораева С. К., Мангушева В.Ю. Ступінчаста ентеросорбція як оптимальний метод корекції мікробіоценозу кишечника у хворих на алергодерматози / Дерматологія та венерологія. 2016. С. 79-87.
31. Липова Е. В., Яковлев А. Б. Адьювантная терапия хронических дерматозов, протекающих на фоне патологии желудочно-кишечного тракта. Клиническая дерматология и венерология. 2015. № 5. С.146-151.
32. Локарев А. В., Огай М. А. Разработка и исследование гидрофобной мягкой лекарственной формы с коллагеназой. Биомедицина и социология. 2018. Т. 3, № 2. С. 29-33
33. Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2017. № 5 (254). Выпуск 37. С. 22-33.
34. Нарожна М. В. Особливості терапії себорейного дерматиту. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 08 квітня 2016 р. Харків, 2016. С. 142.
35. Нарожна М. В. Показники системного імунітету та біоценозу кишечника у хворих на себорейний дерматит. Новітні тенденції лікування та профі-лактики дерматовенерологічних проблем у рамках доказової медицини : матері-али наук.-практ. конф., 15 квітня 2016 р. Львів, 2016. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2016. № 1 (60). С. 106.
36. Нарожна М. В. Фактори вродженого імунітету у хворих на себорейний дерматит. Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини : матеріали

- наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 01-02 червня 2017 р. Чернівці, 2017. С. 91-92.
37. Нарожная М. В. Антимикробные пептиды при себорейном дерматите. Дерматовенерология в розробках молодих науковців : матеріали наук.-практ. школи, 16-17 листопада 2017 р., м. Київ, 2017. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017. № 6 (103). С. 51.
38. Нарожная М. В. Влияние витамина D на течение себорейного дерматита : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України, 23 березня 2018 р. Журнал НАМН України. Спеціальний випуск, 2018. Київ, 2018. С. 62.
39. Нарожная М. В. Клинические особенности себорейного дерматита с учетом статуса витамина D. Святогірські дерматовенерологічні дні: новітні методи діагностики і лікування в дерматовенерології та косметології : матеріали Всеукр. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 25-26 травня 2017 р. Святогір'я, 2017. Журн. дерматовенерології та косметології імені М. О. Торсуєва. 2017. № 1 (37). С. 73.
40. Нарожная М. В. Комплексное лечение себорейного дерматита. Медицина XXI століття : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 23 листопада 2017. Харків, 2017. С. 67-68.
41. Нарожная М. В. Пробиотики в лечении себорейного дерматита. Дерматовенерология. Косметология і Сексопатология. 2017. № 1-2 (5). С. 55-57.
42. Нарожная М. В. Состояние микробиоценоза толстого кишечника у больных себорейным дерматитом. Міжнародний медичний журнал. 2018. Т. 24. № 1 (93). С.73-79.
43. Новикова В. В. Поиск новых антимикотических средств. Основные тенденции и проблемы. Человек и его здоровье. 2020. № 1. С. 75-83.
44. Одінцова І. В. Особливості мікробного пейзажу слизової товстого кишечника у хворих на себорейний дерматит. Матеріали наукової конференції присвяченої 145-річчю професора Гімеля І.М. «Актуальні питання дерматології, венерології та віл/снід-інфекції» м. Харків 2019. С.73-75.

45. Одинцова І. В., Дюдюн А. Д., Поліон Н. М., Молокова В. І. Причини виникнення і розвитку себорейного дерматиту та загальні принципи лікування хворих. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2018. № 1-4. С. 81-86.
46. Одинцова І. В., Дюдюн А.Д., Гладишев В.В., Поліон Н.М. Себорейний дерматит і *Malassezia spp.* *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 3 (85). С. 31-33.
47. Одинцова І. В., Дюдюн А. Д., Поліон Н. М. Стан функціональної активності печінки у хворих на себорейний дерматит. Тези доповідей X міжнародний медичний конгрес та II міжнародний конгрес з лабораторної медицини «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» Київ 25–27 травня 2021 року.
48. Одинцова І. В., Поліон Н. М., Дюдюн А. Д. Патогенетичні аспекти, клінічні форми та терапія хворих на себорейний дерматит. Матеріали наукової конференції присвяченої 190-річчю професора О.Я.Бруєва Актуальні питання дерматології, венерології та віл/снід-інфекції. Харків 2021. с. 37-44.
49. Олисова О. Ю. Патогенез и лечение себорейного дерматита // *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2016. № 1–2. С. 38–42.
50. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т.:/Под ред. Дж.Хоулта, Н.Крига, П.С. Нита и др.:Пер с англ.-М.,:Мир, 1997.
51. Пашинян А. Г., Джаваева Д. Г., Молчанова О. В. Себорейный дерматит в практике врача-косметолога. Клинические проявления. Диагностика. Лечение. Метаморфозы. 2018. № 24. С. 12-16.
52. Погожева А. В., Шевелева С. А., Маркова Ю. М. Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека // *Лечащий врач*. 2017. № 5. С. 67-72. URL: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436730>.
53. Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению // *Клиническая дерматология и венерология* 2020, Т. 19, №4, с. 451-458 <https://doi.org/10.17116/klinderma202019041451>

- 54.Режим доступу: <http://www.thedailyrecords.com/2018-2019-2020-2021/world-famous-top-10-list/highest-selling-brands-products-companies-reviews/best-anti-dandruff-shampoo-brands-india-ayurvedic-hair-fall/14741/>.
- 55.Режим доступу: <http://www.thedailyrecords.com/2018-2019-2020-2021/world-famous-top-10-list/highest-selling-brands-products-companies-reviews/best-anti-dandruff-shampoo-brands-india-ayurvedic-hair-fall/14741/>
- 56.Режим доступу: <https://koloro.ua/blog/issledovaniya/Ukrainski-runok-sredstv-po-uhodu-za-volosami.html>
57. Себорейный дерматит: роль микробиоты кожи и кишечника / Л. А. Карякина и др. *Medicine: theory and practice*. 2020. Т. 4, № 1. С. 95-101.
58. Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т. Н., Радченко В. Г. и др. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 1. С. 8-30. DOI: <https://www.nogr.org/jour/article/view/359>.
59. Солодовник В. А., Гладышев В. В., Лисянская А. П. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29).С. 36-41.
60. Солодовник В. А., Гладышева С. А. Вивчення реологічних характеристик мазей з октопіроксом для трихологічної практики. Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів : збірник наукових праць, вип. 3. X., 2019. С. 208-209.
61. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Вивчення впливу основи-носія на біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми октопироксу. Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині : матеріали III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 19 квіт. 2019 р. X., 2019. С. 65.
62. Солодовник В. А., Количева Н. Л. Дослідження мікробіологічної чистоти комбінованої мазі для лікування себорейного дерматиту. Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні : матеріали Всеукраїнської

- науково-практичної конференції з міжнародною участю, 25 січ. 2020 р. Х., 2020. С. 157.
63. Солодовник В. А., Гладишева С. А., Пухальська І. О. Вивчення впливу температурного режиму виготовлення мазі з піроктон оламіном на стабільність інгредієнтів лікарської форми. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 верес. 2020 р. Т., 2020. С.125-126.
64. Солодовник В. А., Бурлака Б. С., Гладишев В. В. Термогравіметричні дослідження м'якої лікарської форми з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленим. Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова, 25 берез. 2020 р. Х., 2020. С. 218-220.
65. Стан здоров'я населення України та результати діяльності закладів охорони здоров'я (щорічна доповідь, 2017 р.) – К.: Центр медичної статистики МОЗ України, 2018. – 33 с.
66. Хасавнех Ахмад Раед Конституциональные и психологические особенности себорейного дерматита (анализ научной литературы) // Вісник Вінницького національного медичного університету, 2019, Т. 23, №4 с.740 -744.
67. Храмова Т. Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: от диагностики к лечению. Иркутск: ГБОУ ВПО ИГМУ МЗ РФ, 2016. 46 с.
68. Шевелева С. А., Куваева И. Б., Ефимочкина Н. Р., Маркова Ю. М., Просяников М.Ю. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии. Вопросы питания. Том 89 № 4. 2020. С. 35-51.
69. Шукуров И. Б., Яхшиева М. Ф., Рустамов М. К. Характеристика себорейного дерматита. Научный журнал. 2018. № 1-2. С. 109-110.
70. Шукуров И. Б., Яхшиева М.Ф., Рустамов М.К. Оптимальные подходы к наружной терапии у больных себорейным дерматитом. Новый день в медицине. 2019. № 4 (28). С. 361-364.

71. Abdeljawad K, Wehbeh A, Qayed E. Low Prevalence of Clinically Significant Endoscopic Findings in Outpatients with Dyspepsia. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:3543681. doi:10.1155/2017/3543681. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28210269; PMCID: PMC5292197.
72. Abdulrahman B.B., Elethawi A.M.D., Abdullah H.M. 2020. Assessment of lipid profile among patients with seborrheic dermatitis. *Bali Medical Journal* 9(3): 952-958. DOI: 10.15562/bmj.v9i3.1959
73. Agarwal K, Das S. Metabolic syndrome—the underbelly of Dermatology. *Gulf J Dermatol Venereol*. 2019;26(2):1-10.
74. Ahern P.P., Maloy K.J. Understanding immune–microbiota interactions in the intestine // *Immunology*. 2019. Vol. 159, N 1.P. 4–14. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13150>.
75. Alan M. O’Neill, Teruaki Nakatsuji, Asumi Hayachi, Michael R. Williams, Robert H. Mills, David J. Gonzalez and Richard L. Gallo Identification of a Human Skin Commensal Bacterium that Selectively Kills *Cutibacterium acnes* *Journal of Investigative Dermatology* (2020) 140, 1619e1628; doi:10.1016/j.jid.2019.12.026
76. Ali İ. Gül, Özgül Karaaslan, Emine Çölgeçen Personality traits and common psychiatric conditions in patients with seborrheic dermatitis/ *Arch Clin Psychiatry*. 2017;44(1):6-9
77. Allyson L. Byrd, Yasmine Belkaid & Julia A. Segre The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology* volume 16,2018 pages143–155.
78. Almeida A., Mitchell A.L., Boland M., Forster S.C., Gloor G.B., Tarkowska A. et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota // *Nature*. 2019. Vol. 568. P. 499-504. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0965-1>.
79. Anousha Victoire, Parker Magin, Jessica Coughlan, Mieke L van Driel Interventions for infantile seborrhoeic dermatitis (including cradle cap) *Meta-Analysis Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 4;3(3):CD011380.doi: 10.1002/14651858.CD011380.

80. Antypenko L., Solodovnyk V. Determination of Piroctone Olamine (Octopirox) in Bulk by UV Spectrophotometric Method. *The Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 37-42.
81. Antypenko L., Solodovnyk V. Piroctone olamine determination in bulk by UV spectrophotometric method. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. X.*, 2017. Т. 2. С. 7.
82. Argirov A., Bakardzhiev I. New Insights into the Etiopathogenesis of Seborrheic Dermatitis. *Clin. Res. Dermatol. Open Access*. 2017. Vol. 4, № 6. P. 1-5.
83. Asz-Sigall D, Tosti A. Seborrheic Dermatitis. *Hair and Scalp Treatments: Springer*; 2020:161-76.
84. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis / J. A. Adalsteinsson et al. *Experimental Dermatology*. 2020. Vol. 29, № 5. P. 481-489.
85. Bae JM, Ju HJ, Lee RW, Oh SH, Shin JH, Kang HY, Park JH, Kim HJ, Jeong KH, Lee HJ, Lee S, Kim DH, Lee DY, Kim YC, Choi GS, Kim KH, Park CJ, Choi CW; Evaluation for Skin Cancer and Precancer in Patients With Vitiligo Treated With Long-term Narrowband UV-B Phototherapy. *Korean Society of Vitiligo. JAMA Dermatol*. 2020 May 1;156(5):529-537. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0218. PMID: 32159729
86. Barak-Shinar D, Del Río R, Green LJ. Treatment of seborrheic dermatitis using a novel herbal-based cream. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(4):17-23. PubMed Central.
87. Barez Burhan Abdulrahman¹, Ali Muzan Dhahir Elethawi, Hadi Mohammed Abdullah Assessment of lipid profile among patients with seborrheic dermatitis *Bali Medical Journal (Bali Med J)* 2020, Volume 9, Number 3: 952-958. P-ISSN.2089-1180, E-ISSN: 2302-2914
88. Barros NM, Sbroglio LL, Buffara MO, Baka JLCES, Pessoa AS, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2021 Jul-Aug;96(4):397-407. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.001. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33849754.

89. Bashiardes A., Godneva A., Elinav E., Segal E. Towards utilization of the human genome and microbiome for personalised nutrition // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2018. Vol. 51. P. 57–63. DOI: <https://doi.org/10.1016>.
90. Bakardzhiev I., Argirov A. New Insights into the etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Clin. Res. Dermatol. Open. Access.* 2017. Vol. 4. No. 1. P. 1-5.
91. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology.* 2015;230(1):27-33. doi: 10.1159/000365390. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25613671.
92. Bednarek M., Musiał C. Najczęstsze problemy pacjenta trychologicznego – choroby skóry głowy. The most common problems of the trichologic patient – scalp diseases. *Kosmetologia Estetyczna.* 2019. Vol. 8., № 3. S. 393-396.
93. Bhadoriya Y. Seborrheic dermatitis causes, symptoms and treatment: homeopathic perspective. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research.* 2017. Vol. 3, № 5. P. 237-239.
94. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2000. 405 p.
95. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92761/>
96. Boekhout T, Aime MC, Begerow D, Gabaldón T, Heitman J, Kemler M, Khayhan K, Lachance MA, Louis EJ, Sun S, Vu D, Yurkov A. Fungal Divers. The evolving species concepts used for yeasts: from phenotypes and genomes to speciation networks. 2021;10 Epub 2021 Jun 26. PMID:9(1):27-55. doi: 10.1007/s13225-021-00475-9.
97. Boets E., Gomand S.V., Deroover L., Preston T., Vermeulen K., De Preter V. et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study // *J. Physiol.* 2017. Vol. 595, N 2. P. 541-555. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP272613>.
98. Bolotna L. A., Narozhna M. V., Sarian O. I. New approaches to the treatment of patients with seborrheic dermatitis. *Inter Collegas.* 2018. Vol. 5. No. 1. P. 50-54.

99. Bonifaz A, Araiza J, Baños-Segura C, Ponce-Olivera Rosa María. Estudio comparativo de dos esquemas de tratamiento para dermatitis seborreica capitis con champú de ciclopiroxolamina /pitirionato de zinc/keluumida. *Dermatología CMQ* 2015;13:188-93.
100. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic dermatitis and dandruff: A comprehensive review. *J Clin Investig Dermatol* 2015;3:1-22. doi: 10.13188/2373-1044.1000019.
101. Borda LJ, Perper M, Keri JE. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *J Dermatol Treat.* 2019;30 (2):158-69.
102. Burian Marc, Bitschar Katharina, Dylus Beatrice, Andreas Pesche and Birgit Schitteck The Protective Effect of Microbiota on S. aureus Skin Colonization depends on the Integrity of the Epithelial Barrier. *Journal of Investigative Dermatology* (2017) 137, 976e979; doi:10.1016/j.jid.2016.11.024.
103. Byrd, AL, Belkaid, Y, Segre, JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. doi:10.1038/nrmicro.2017.157
104. Campione E., Mazzilli S., Lanna C., Cosio T., Palumbo V., Cesaroni G., Lozzi F., Diluvio L., Bianchi L. The Effectiveness of a New Topical Formulation Containing GSH-C4 and Hyaluronic Acid in Seborrheic Dermatitis: Preliminary Results of an Exploratory Pilot Study *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2019;12 881–885
105. Cani P.D., Van Hul M., Lefort C., Depommier C., Rastelli M., Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis // *Nat. Metab.* 2019. Vol. 1, N 1. P. 34–46. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>
106. Cheong WK, Yeung CK, Torsekar RG, et al. Treatment of seborrheic dermatitis in Asia: a consensus guide. *Skin Appendage Disord.* 2016;1(4):187-96. doi:10.1159/000444682.
107. Chey, WD, Leontiadis, GI, Howden, CW, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterology* 2017;112:212-38.

108. Chowdhry S, Gupta S, D'souza P. Topical antifungals used for treatment of seborrheic dermatitis. *J Bacteriol Mycol Open Access*. 2017;4(1):1–7. DOI: 10.15406/jbmoa.2017.04.00076
109. Comparison of different regimens of pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis / J. Zhao, W. Sun, C. Zhang C. et al. *J. Cosmet. Dermatol*. 2017. Vol. 7. doi:.10.1111/jocd. 12353.
110. De Souza Leao Kamamoto C, Sanudo A, Hassun KM, Bagatin E. Low dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and Seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. *Int J Dermatol* 2017;56:80-85. doi: 10.1111/ijd.13408.
111. De Avelar Breunig J, Couto MOR. Seborrheic Dermatitis. *Dermatology in Public Health Environments*: Springer; 2018:429-47.
112. Djunaidi A. M. Corticosteroid and Antifungal Alternative Treatments for Seborrheic Dermatitis: A Review. *FABAD J. Pharm. Sci*. 2020. Vol. 45, № 1. P. 77-89.
113. Dominguez-Bello M.G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M.J. Role of the microbiome in human development // *Gut*. 2019. Vol. 68, N 6. P. 1108–1114. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136>.
114. Dréno B., Araviiskaia E., Berardesca E., Gontijo G., Sanchez Viera M., Xiang L.F., Martin R., Bieber T. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists *J EADV* 2016, 30, 2038–2047.
115. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterology*. 2016; 150: 1257–1261.
116. Dumas SN, Ntambi JM. A Discussion on the Relationship between Skin Lipid Metabolism and Whole-Body Glucose and Lipid Metabolism: Systematic Review. *J Cell Sig*. 2018;3(3).
117. Efficacy and tolerability of 1% ciclopirox shampoo in the treatment of moderate-to-severe scalp seborrheic dermatitis: a multicenter, prospective, assessor-blinded trial / S. Veraldi et al. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2019. № 3 (154). P. 342-346.

118. Elham Zareie, Parvin Mansouri, Hamed Hosseini, Omid Sadeghpour, Laila Shirbeigi, Someyeh Hejazi & show all Effect of oral administration of Triphala, a polyphenol-rich prebiotic, on scalp sebum in patients with scalp seborrhea a randomized clinical trial *Journal of Dermatological Treatment* 20 Oct 2020 doi.org/10.1080/09546634.2020.1800568.
119. Elgash M, Dlova N, Ogunleye T, Taylor SC. Seborrheic Dermatitis in Skin of Color: Clinical Considerations. *J Drugs Dermatol: JDD*. 2019;18(1):24-7.
120. Enembe O Okokon 1, Jos H Verbeek, Jani H Ruotsalainen, Olumuyiwa A Ojo, Victor Nyange Bakhoya Topical antifungals for seborrhoeic dermatitis *Review Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 2;(5):CD008138
121. Enos C, Patel T, Patel S, França K. Seborrheic dermatitis. *Stress and Skin Disorders*: Springer; 2017:165-9.
122. Fallone, CA, Chiba, N, Van Zanten, SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151(1):51-69.
123. Fashner, J, Gitu, AC. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease and *H. pylori* infection. *Am Fam Physician* 2015;91(3):236-42.
124. Forrestel AK, Kovaric CL, Mosam A, Gupta D, Maurer TA, Micheletti RG. Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis - a case series. *Int J STD AIDS* 2016;27:1342-45. DOI: 10.1177/0956462416641816.
125. Garg T, Sanke S. Inflammatory dermatoses in human immunodeficiency virus. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2017; 38:113-20. doi: 10.4103.
126. Gary W. Clark, Sara M. POPE, Khalid A. Jaboori Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis *Am Fam Physician*. 2015; 91 (3): 185–190.
127. Gholami M, Mokhtari F, Mohammadi R. Curr Identification of *Malassezia* species using direct PCR- sequencing on clinical samples from patients with pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis. *Med Mycol*. 2020 Sep;6(3):21-26. doi: 10.18502/cmm.6.3.3984.PMID.

128. Grice, EA. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res.* 2015;25(10):1514-1520. doi:10.1101/gr.191320.115
129. Grigg J.B., Sonnenberg G.F. Host-microbiota interactions shape local and systemic inflammatory diseases // *J. Immunol.* 2017. Vol. 198, N 2. P. 564–571. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601621>.
130. Gupta AK; Versteeg SG. Topical Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18(2):193-213 (ISSN: 1179-1888).
131. Heidi H. Kong Details Matter: Designing Skin Microbiome Studies. *Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136, 900e902. doi:10.1016/j.jid.2016.03.004.
132. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol.* 2005 Oct;125(4):659-64. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x. PMID: 16185263.
133. In vivo characterization of pustules in *Malassezia* Folliculitis by reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography. Andersen, A. J. B., Fuchs, C., Ardigo, M., Haedersdal, M., and Mogensen, M. *Skin Res. Technol.* 2018 24, 535–541. doi: 10.1111/srt.12463
134. Jensen, K . Current management recommendations for *Helicobacter pylori* infections in adults. *Pharm Pract Plus* 2017; 4(6):15-9.
135. Jay-Hyun Jo, Elizabeth A. Kennedy & Heidi H. Kong. Topographical and physiological differences of the skin mycobiome in health and disease. *Virulence.* 2017;8(3):324-333. doi:10.1080/21505594.2016.1249093
136. Jay-Hyun Jo, Clay Deming, Elizabeth A. Kennedy, Sean Conlan, Eric C. Polley, Weng-Ian Ng, NISC Comparative Sequencing Program, Julia A. Segre, Heidi H. Kong. Diverse Human Skin Fungal Communities in Children Converge in Adulthood. *Journal of Investigative Dermatology* Volume 136, Issue 12, December 2016, Pages 2356-2363. doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.130

137. Kamamoto CSL, Nishikaku AS, Gompertz OF, Melo AS, Hassun KM, Bagatin E. Cutaneous fungal microbiome: Malassezia yeasts in seborrheic dermatitis scalp in a randomized, comparative and therapeutic trial. *Dermatoendocrinol.* 2017 Oct 23;9(1):e1361573. doi: 10.1080 /19381980.2017.1361573.
138. Kamamoto C.S.L., Nishikaku A.S., Gompertz O.F., Melo A.S., Hassun K.M. & Bagatin E. Cutaneous fungal microbiome: Malassezia yeasts in seborrheic dermatitis scalp in a randomized, comparative and therapeutic trial. *Dermato-Endocrinology* 2017 - Issue 1. Volume 9, 2017 - Issue 1. doi.org/10.1080/19381980.2017.1361573.
139. Karakadze MA, Hirt PA, Wikramanayake TC. The genetic basis of seborrheic dermatitis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:529-553. doi: 10.1111/jdv.14704.
140. Kellen R, Silverberg N. Adolescent Seborrheic Dermatitis. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology.* 2019:279-86.
141. Khasawneh A. R. Constitutional and psychological features of seborrheic dermatitis (analysis of scientific literature). *Reports of Vinnytsia National Medical University.* 2019. Vol. 23, № 4. P. 740-744.
142. Kong, HH, Andersson, B, Clavel, T. Performing skin microbiome research: a method to the madness. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):561-568. doi:10.1016/j.jid.2016.10.033.
143. Klimenko N.S., Tyakht A.V., Popenko A.S., Vasiliev A.S., Altukhov I.A., Ischenko D.S. et al. Microbiome responses to uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the citizen science project // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, N 5. P. 576. DOI: [https://doi.org/ 10.3390/nu10050576](https://doi.org/10.3390/nu10050576).
144. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites // *Cell.* 2016. Vol. 165, N 6. P. 1332-1345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
145. Lane KL, Hovenic W, Ball K, Zachary CB. Daylight photodynamic therapy: The Southern California experience. *Lasers Surg Med* 2015; 47: 168–72.

146. Lang T.A., Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. 2nd ed. American College of Physicians: ACP Press, 2006. 490 p.
147. Lavelle A., Hoffmann T.W., Pham H.P., Langella P., Guédon E., Sokol H. Baseline microbiota composition modulates antibiotic-mediated effects on the gut microbiota and host // *Microbiome*. 2019. Vol. 7, N 1. P. 1-13. DOI:<https://doi.org/10.1186/s40168-019-0725-3>.
148. Leonardo H Eusebi, Christopher J Black, Colin W Howden, Alexander C Ford. Effectiveness of management strategies for uninvestigated dyspepsia: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019 Dec 11; 367: 16483. (<https://doi.org/10.1136/bmj.16483>)
149. Li X, He C, Chen Z, Zhou C, Gan Y, Jia Y. A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis. *J Cosm Dermatol*. 2017;16(2):168-73
150. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome // *Genome Med*. 2016. Vol. 8, N 1. P. 51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>.
151. Luis J. Borda ORCID Icon, Marina Perper & Jonette E. Keri Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review *Journal of Dermatological Treatment* Volume 30, 2019 - Pages 158-169. doi.org/10.1080/09546634.2018.1473554.
152. Madigan LM, Al-Jamal M, Hamzavi I. Exploring the gaps in the evidence-based application of narrowband UVB for the treatment of vitilig. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016 Mar;32(2):66-80. doi: 10.1111/phpp.12228. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26662644 Review.
153. Mahmoudi E., Rezaie J. Isolation of different fungi from the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Current Medical Mycology*. 2020. Vol. 6, № 2. P. 49-51.
154. Mameri ACA, Carneiro S, Mameri LMA, Telles da Cunha JM, Ramos-E-Silva M. History of seborrheic dermatitis: conceptual and clinico-pathologic evolution. *Skinmed* 2017;15:187-194.
155. Max D. Grogan, Casey Bartow-McKenney, Laurice Flowers, Simon A.B. Knight, Aayushi Uberoi and Elizabeth A. Grice. *Research Techniques Made Simple*:

- Profiling the Skin Microbiota *Journal of Investigative Dermatology* (2019) 139, 747e752; doi:10.1016/j.jid.2019.01.024
156. McGinley T, Cornejo K, Lambert P. *Seborrheic Dermatitis. Common Dermatologic Conditions in Primary Care: Springer; 2019:87-97.*
157. Michelle Donnelly, Terence Yuen, Wilson Li, Bart van den Bemt Community pharmacy-based *H. pylori* screening for patients with uninvestigated dyspepsia. Article first published online: February 18, 2020 page(s): 101-107
158. Mills S., Stanton C., Lane J.A., Smith G.J., Ross R.P. Precision nutrition and the microbiome, Part I: Current state of the science // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 4. P. 1–45. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040923>.
159. Mills S., Stanton C., Lane J.A., Smith G.J., Ross R.P. Precision nutrition and the microbiome, Part I: Current state of the science // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 4. P. 1-45. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040923>.
160. Misitzis A, Cunha PR, Kroupouzou G. Skin disease related to metabolic syndrome in women. *Int J Women's Dermatol*. 2019;5(4):205-12.
161. Moayyedi P, Lacy B, Andrews C, Enns R, Howden, Colin, Vakil. Nimish. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112. 10.1038/ajg.2017.154.
162. Mohammed H. A., Al-Lenjawi B., Mendoza D. Seborrheic dermatitis treatment with natural honey. *Wounds International*. 2018. Vol. 9, № 3. P. 36-38.
163. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 879–88
164. National institute for health care and Excellence (NICE). *Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease in adults*. Published: 23 July 2015.
165. Odintsova I.V., Diudiun A.D. The use of extemporal dosage form with pyroctone olamine in the complex treatment of patients with seborrheic dermatitis. *Medicni perspektivi*. 2021; 26(1):191-19.

166. Odintsova I., Diudiun A., Polion N. Causes and development of seborrheic dermatitis, clinical manifestations and management of patients. Polish journal of science № 45, 2021 P.3-6.
167. Oliveira NFP, Souza BF, Castro Coêlho M. UV Radiation and Its Relation to DNA Methylation in Epidermal Cells: A Review. *Epigenomes*. 2020 Sep 30;4(4):23. doi: 0.3390/epigenomes4040023. PMID: 34968303.
168. Perz A.I., Giles C.B., Brown C.A., Porter H., Roopnarinesingh X., Wren J.D. MNEMONIC: Metagenomic Experiment Mining to create an OTU Network of Inhabitant Correlations // *BMC Bioinformatics*. 2019. Vol. 20, suppl. 2. P. 96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12859-019-2623-x>.
169. Julia Oh, Allyson L., Byrd, MorganPark, NISC Comparative Sequencing Program, Heidi Kong H., Julia Segre A. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell*. 2016;165(4):854-866. doi:10.1016/j.cell.2016.04.008
170. Paulino LC. New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota. *Eur J Dermatol*. 2017;27(1):4-7.
171. Perz A.I., Giles C.B., Brown C.A., Porter H., Roopnarinesingh X., Wren J.D. MNEMONIC: Metagenomic Experiment Mining to create an OTU Network of Inhabitant Correlations // *BMC Bioinformatics*. 2019. Vol. 20, suppl. 2. P. 96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12859-019-2623-x>
172. Prete SD, Angeli A, Ghobril C, et al. Anion inhibition profile of the β -carbonic anhydrase from the opportunist pathogenic fungus *malassezia restricta* involved in dandruff and seborrheic dermatitis. *Metabolites*. 2019;9:147. doi:10.3390/metabo9070147
173. Research of antimicrobial activity of foaming products samples with octopirox / S. V. Zaika et al. *Аннали Мечниковського інституту*. 2020. № 1. С. 54-57.
174. Rhimi W, Inyang Aneke C, Mosca A, Otranto D, Cafarchia C. In Vitro Azole and Amphotericin B Susceptibilities of *Malassezia furfur* from Bloodstream Infections Using E-Test and CLSI Broth Microdilution Methods. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Jun 26;9(6):361. doi: 10.3390/antibiotics9060361. PMID.

175. Richard L. Gallo Human Skin Is the Largest Epithelial Surface for Interaction with Microbes *Journal of Investigative Dermatology* (2017) 137, 1213e1214; doi:10.1016/j.jid.2016.11.045.
176. Sadoughi F, Lotfnezhad Afshar H, Olfatbakhsh A, Mehrdad N. Application of Canonical Correlation Analysis for Detecting Risk Factors Leading to Recurrence of Breast Cancer. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Mar 1;18(3):e23131. doi: 10.5812/ircmj.23131.
177. Sahin M, Akbulut C, Dolapcioglu C, Ozpolat E, Dabak R, Aliustaoglu M, Ahishali E. Endoscopic findings of dyspeptic patients unresponsive to proton pump inhibitors. *North Clin Istanbul.* 2015 Jan 24; 1(3):158–165. doi: 10.14744/nci.2014.54227. PMID: 28058323; PMCID: PMC5175035.
178. Salamanca-Córdoba M.A., Zambrano-Pérez C.A., Mejía-Arbeláez C., Motta A., Jiménez P., Restrepo-Restrepo S., Celis-Ramírez A.M. Seborrheic dermatitis and its relationship with *Malassezia* spp. *Infectio* 2021; 25(2): 120-129 <http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i2.930>
179. Sanders MGH, Pardo LM, Ginger RS, Kiefte-de Jong JC, Nijsten T. Association between diet and seborrheic dermatitis: A cross-sectional study. *J Invest Dermatol* 2019;139:108-114. doi: 10.1016.
180. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Mar 20;10:112. doi: 10.3389/fcimb.2020.00112. eCollection 2020.PMID.
181. Saxena R, Mittal P, Clavaud C, et al. Comparison of Healthy and Dandruff. Scalp Microbiome Reveals the Role of Commensals in Scalp Health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:346. doi:10.3389/fcimb.2018.00346.
182. Schaeffer RL, Mendenhall W, Ott L. *Elementary Survey Sampling*, 7th Edition. California, Belmont: Duxbury Press, 2012. 436 p.
183. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids / M. Lovászi et al. *Dermato-Endocrinology.* 2018. Vol. 9, № 1.

184. Seborrheic Dermatitis: Three Novel Trichoscopic Signs and Its Correlation to *Malassezia* sp. Colonization / L. F. Ruiz-Arriaga et al. *Dermatology*. 2019. Vol. 5, № 5. P. 135-144.
185. Seborrheic dermatitis-Looking beyond *Malassezia* / T. C. Wikramanayake et al. *Experimental Dermatology*. 2019. Vol. 28, № 9. P. 991-1001.
186. Seid, A., Tamir, Z. & Demsiss, W. Uninvestigated dyspepsia and associated factors of patients with gastrointestinal disorders in Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia. *BMC Gastroenterol* 18, 13 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0723-5>
187. Sender, R, Fuchs, S, Milo, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533
188. Shah P, Sagar P, Alhumaidi N, et al. (August 22, 2020) Parkinson's Disease and Its Dermatological Associations: Is Your Skin Whispering You a Diagnosis?. *Cureus* 12(8): e9933. doi:10.7759/cureus.9933
189. Shenefelt PD. Herbal Treatment for Dermatologic Disorders. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition.
190. Shortt C., Hasselwander O., Meynier A., Nauta A., Fernández E.N., Putz P. et al. Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients // *Eur. J. Nutr.* 2018. Vol. 57, N 1. P. 25–49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1546-4>.
191. Singer S, Berneburg M. Phototherapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018; 16: 1120–9.
192. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health / A. R. Vaughn, M. Notay, A. K. Clark, R. K. Sivamani. *World J Dermatol.* 2017. Vol. 6. No. 4. P. 52-58.
193. Sparber F, Leibund Gut-Landmann S. Host responses to *Malassezia* spp in the mammalian skin. *Front Immunol* 2017;8:1614. doi.org/10.3389/

194. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ, et al. Gastrointestinal disorders Gastroenterology. 2016;150:1380–92.
195. Staphylococcus aureus is the most common bacterial agent of the skin flora of patients with seborrheic dermatitis / F. Tamer et al. Dermatology Practical @ Conceptual. 2018. № 8 (2). P. 80-84.
196. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou C-K, Challoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki IA, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for highrisk patients. Diabetol Metab Syndr. 2018;10(1):9.
197. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva. Polish Journal of Science. 2019. Vol. 1, № 19. P. 25-29.
198. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015; 64: 1353–1367.
199. Susan L. Prescott¹, Danica-Lea Larcombe, Alan C. Logan, Christina West, Wesley Burks, Luis Caraballo, Michael Levin, Eddie Van Etten, Pierre Horwitz, Anita Kozyrskyj and Dianne E Campbell The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming World Allergy Organization Journal (2017) 10:29 DOI 10.1186/s40413-017-0160-5.
200. Tan C. Seborrheic Dermatitis and Traditional Treatments. International Journal of Psychosocial Rehabilitation. 2020. Vol. 24, № 2. P. 1537-1545.
201. Tello-Ibáñez OO, Fabián-San Miguel G, Arenas R, GuevaraCervantes JF, Fernández R. Dermatitis seborreica y Malassezia. Relación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx 2016;32:185-89.
202. Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL. Correction: Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment (Medical Mycology (2018) (S10-S25) DOI: 10.1093/mmy/myx134).

203. Theresia L. Toruan, Nopriyati, Theodorus, Yuri Methana Sari The Relationship between Serum Lipid Profile and Sebum Secretion in Seborrheic Dermatitis Patients *International Journal of Health Sciences & Research* (www.ijhsr.org) 138 Vol.7; Issue: 4; April 2017 c.138-143.
204. Tongyu C Wikramanayake, Luis J Borda, Mariya Miteva, Ralf Paus Seborrheic dermatitis-Looking beyond Malassezia. *Exp Dermatol.* 2019 Sep;28(9):991-1001. doi: 10.1111/exd.14006.
205. Torres M, de Cock H, Celis Ramírez AM. In Vitro or In Vivo Models, the Next Frontier for Unraveling Interactions between Malassezia spp. and Hosts. How Much Do We Know? *J Fungi (Basel).* 2020 Aug 28;6(3):155. doi: 10.3390/jof6030155.PMID.
206. Toruan T, Nopriyati, Theodorus, Sari Y. The Relationship between Serum Lipid Profile and Sebum Secretion in Seborrheic Dermatitis Patients. *Int J Health Sci Res.* 2017;7(4):138-43.
207. Tucker D, Masood S. Seborrheic Dermatitis. *StatPearls [Internet]: Stat Pearls Publishing.* 2019.
208. Varda-Brkić D., Vesna T., Lidij a Ž-S., Branka B. The human microbiome in health and disease // *Signa Vitae; Croatian International Symposium on Intensive Care Medicine / ed. V. Gašparović.* Brij uni, Hrvatska, 2017. P. 42–43. URL: <https://www.bib.irb.hr/928447>.
209. Vemuri R., Shankar E.M., Chieppa M., Eri R., Kavanagh K. Beyond just bacteria: functional biomes in the gut ecosystem including virome, mycobiome, archaeome and helminths // *Microorganisms.* 2020. Vol. 8, N 4. P. 483. <https://doi.org/10.3390>.
210. Verbeke K.A., Boobis A.R., Chiodini A., Edwards C.A., Franck A., Kleerebezem M. et al. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics // *Nutr. Res. Rev.* 2015. Vol. 28, N 1. P. 42–66. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954422415000037>.

211. Wexler A.G., Goodman A.L. An insider's perspective: *Bacteroides* as a window into the microbiome // *Nat. Microbiol.* 2017. Vol. 2, N 5. P. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1038>.
212. Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva M, et al. Seborrheic dermatitis-looking beyond *Malassezia*. *Exp Dermatol.* 2019;28:991–1001. doi:10.1111/exd.14006
213. Xu Z., Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity // *Br. J. Nutr.* 2015. Vol. 113, N S1. P. S1-S5. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114514004127>.
214. Xuan M, Lu C, He Z. Clinical characteristics and quality of life in seborrheic dermatitis patients: a cross-sectional study in China. *Health Qual Life Outcomes.* 2020 Sep 16;18(1):308. doi: 10.1186/s12955-020-01558-y.
215. Zaidi Z., Hussain K., Sudhakaran S. *Treatment of Skin Diseases: A Practical Guide.* London : Springer, 2019. 551 p.
216. Zander N, Sommer R, Schäfer I, Reinert R, Kirsten N, Zyriax BC, Maul JT, Augustin M. Epidemiology and dermatological comorbidity of seborrheic dermatitis: population-based study in 161 269 employees. *Br J Dermatol.* 2019 Oct;181(4):743-748. doi: 10.1111/bjd.17826.
217. Zani MB; Soares RC; Arruda AC; de Arruda LH; Paulino LC Ketoconazole does not decrease fungal amount in patients with seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2016; 175(2):417-21 (ISSN: 1365-2133)
218. Zhang W., Li J., Lu S. et al. Gut microbiota community characteristics and disease-related microorganism pattern in a population of healthy Chinese people // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. Article ID 1594. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36318-y>.
219. Zhang, M, Jiang, Z, Li, D. Oral antibiotic treatment induces skin microbiota dysbiosis and influences wound healing. *Microb Ecol.* 2015;69(2):415-421. doi:10.1007/s00248-014-0504-4.
220. Zhang W., Li J., Lu S. et al. Gut microbiota community characteristics and disease-related microorganism pattern in a population of healthy Chinese people //

Sci. Rep. 2019. Vol. 9. Article ID 1594. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36318-y>.

221. Zhao J., Sun W., Zhang C. et al. Comparison of different regimens of pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis / J. Cosmet. Dermatol. 2017. Vol. 7. doi:.10.1111/jocd. 12353.
222. Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Schirmer M., Vatanen T. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity // Science. 2016. Vol. 352, N 6285. P. 565-569. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>.

Дерматологічний індекс якості життя (DLQI)

П.І.Б: _____

DLQI

Дата: _____

Оцінка:

Діагноз: _____

Метою цієї анкети є визначення, наскільки проблема Вашої шкіри вплинула на Ваше життя за останній тиждень. Будь ласка, зробіть позначку тільки в одній клітинці для кожного питання.

1. Чи мала Ваша шкіра за останній тиждень такі явища, як свербіж, біль, болючість або відчуття «жалення»	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	
2. Чи мали Ви а останній тиждень прояви збентеження або сконфуженості через Вашу шкіру?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	
3. За останній тиждень, наскільки суттєво Ваша шкіра заважала Вам ходити по магазинах або піклуватися про свій будинок або сад?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
4. За останній тиждень, наскільки Ваша шкіра впливала на одяг, який Ви носите?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
5. За останній тиждень, наскільки Ваша шкіра впливала на будь-яку соціальну активність або дозвілля?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
6. За останній тиждень, наскільки Ваша шкіра ускладнює для Вас заняття будь-яким спортом?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/> По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>

7. За останній тиждень, Ваша шкіра заважала (перешкоджала, створювала перепони) Вам по роботі чи навчанню?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/>	
Якщо «ні» (минулого тижня), наскільки ваша шкіра створювала проблеми по роботі чи навчанню?	По суті – ні <input type="checkbox"/>	Не пов'язано <input type="checkbox"/>
8. За останній тиждень, наскільки Ваша шкіра створювала проблеми з вашим партнером або будь-яким з ваших	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/>	
9. За останній тиждень, наскільки Ваша шкіра викликала будь-які сексуальні труднощі?	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/>	
10. За останній тиждень, наскільки проблема з лікуванням для Вашої шкіри, наприклад, заважала прибирати свій	Дуже багато <input type="checkbox"/> Багато <input type="checkbox"/> Трохи <input type="checkbox"/>	

Будь ласка, перевірте, що Ви відповіли на кожне питання. Дякуємо!

А.Ю. Фінлей, Г.К. Хан, квітень 1992 www.dermatology.org.uk, Цей документ не повинен бути відтворений без дозволу авторів.

ДОДАТОК 1 (ПРОДОВЖЕННЯ)

Дерматологічний індекс якості життя (DLQI)

Інструкція по застосуванню

Опитувальник «Дерматологічний індекс якості життя» призначений для застосування у дорослих, тобто у пацієнтів віком старше 16 років. Цей документ говорить сам за себе і може бути просто переданий пацієнту, якого слід попросити заповнити анкету без необхідності докладного пояснення. Це, як правило, здійснюється за одну-дві хвилини.

Підрахунок

Підрахунок у кожному питанні полягає в наступному:
Дуже багато 3

Багато	2
Трохи	1
По суті – ні	0
Не відноситься	0
Питання без відповіді	0 Питання

7: «Перешкоджає роботі або навчанню» - 3

Показник DLQI розраховується шляхом підсумовування балів кожного питання, в результаті чого може бути набрано максимум 30 і мінімум 0 балів. Чим вище оцінка, тим більше погіршується якість життя. DLQI також може бути виражена у відсотках від максимально можливого рахунку 30.

**** Зверніть увагу: бали, пов'язані з різними відповідями, не повинні бути надруковані на самому бланку анкети DLQI, так як це може призвести до упередженості ****

Значення пунктів DLQI

0-1 = практично взагалі немає впливу на життя пацієнта

2-5 = невеликий вплив на життя пацієнта

6-10 = помірний вплив на життя пацієнта

11-20 = дуже великий вплив на життя пацієнта

21-30 = надзвичайно великий вплив на життя пацієнта

Інтерпретація неправильно заповнених анкет

Існує дуже високий рівень успіху точного завершення тесту DLQI. Тим не менш, іноді суб'єкти роблять помилки

1. Якщо одне питання залишається без відповіді, це - 0 і бали сумуються, як зазвичай, з розрахунку не більше 30.
2. Якщо два або більше питань залишаються без відповіді - анкета не була заповнена.
3. Якщо на питання 7 відповіли «так» це - 3. Якщо питання 7 не відповіли «ні» або «не має відношення», але потім або "багато" або "мало " відзначена галочкою це потім оцінюється 2 або 1.
4. Якщо два або більше варіантів помітки «галочкою», - повинна бути зареєстрована відповідь з найбільшою кількістю очок

5. Якщо є середнє між двома клітинками, повинен бути записаний найменший з двох варіантів.

6. Анкети DLQI можуть бути проаналізовані шляхом розрахунку оцінки для кожної з шести субшкал (див. вище). При використанні субоцінок, якщо відповідь на одне питання в субшкалі відсутня, ця субшкала не повинна бути зарахована.

ДОДАТОК Б

Шкала SDASI за Cömert та співавторами

П.І.Б. _____

Дата _____

Діагноз _____

Оцінка SDASI _____

Оцінка інтенсивності свербіжжю _____

Анатомічна зона	Еритема 0-3	Лущення 0-3	Коефіцієнт	Всього
Чоло			□□0,1	
Волосиста частина голови			□□0,4	
Носогубна складка			□□0,1	
Бров			□□0,1	
Завушна зона			□□0,1	
Зона грудини			□□0,2	
Спина			□□0,2	
Щока			□□0,1	
Підборіддя			□□0,1	

ДОДАТОК Б (ПРОДОВЖЕННЯ)

Виразність симптомів 0 = відсутнє 1 = незначне 2 = помірне 3 = сильне
--

Інтенсивність свербіжів на уражених ділянках:

- 0- Відсутність свербіжів
- 1- Легкий свербіж
- 2- Помірний свербіж
- 3- Сильний свербіж

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директорка КП «Дніпропетровський
обласний медичний центр соціально

значущих хвороб ДОР»

Чухалова І. В.

« 10 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»

2. Установа – розробник, автор: Дніпровський державний медичний університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб, аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Одінцова Інна Віталіївна (зав. каф. – д.мед.н., професор Святенко Т.В., 49074, м. Дніпро, вул. Байкальська, 9-а).

3. Джерело інформації: Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.

4. Де та коли впроваджено: КП «Дніпропетровський обласний медичний центр соціально значущих хвороб ДОР». У 2021 – 2022 рр.

Загальна кількість спостережень -60

5. Результати використання методу за період з 07.2021 р. по 05.2022р.

Позитивні (кількість спостережень) – 60

Негативні (кількість спостережень) - немає

Невизначені (кількість спостережень) – немає

6. Ефективність впровадження: високий процент усунення клінічних проявів себорейного дерматиту

7. Зауваження та пропозиції: _____

« 10 » 06 2022 р.

Відповідальний за впровадження
зав. амбулаторно - поліклінічних відділом

Нефедова Т.М.

«Затверджую»

Головний лікар

ДУ «Інститут дерматології та венерології

НАМН України»

Сметанін Ю.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»

2. Установа – розробник, автор: Дніпровський державний медична університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб, аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Одінцова Інна Віталіївна (зав. каф. – д.мед.н., професор Святенко Т.В., 49074, м. Дніпро, вул. Байкальська, 9-а).

3. Джерело інформації: Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.

4. Де та коли впроваджено: ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». У 2021 – 2022 рр.

Загальна кількість спостережень - 40

5. Результати використання методу за період з 07.2021 р. по 02.2022р.

Позитивні (кількість спостережень) – 40

Негативні (кількість спостережень) - немає

Невизначені (кількість спостережень) – немає

6. Ефективність впровадження: високий процент усунення клінічних проявів себорейного дерматиту

7. Зауваження та пропозиції: _____

«10» 05 2022 р.

Відповідальний за впровадження,

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступниця директора

з медичної частини

КНП «ЗОКЛ» ЗОР

Саржеквська А.В.

« 24 » травня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»

2. Установа – розробник, автор: Дніпровський державний медичний університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб, аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Одінцова Інна Віталіївна (зав. каф. – д.мед.н., професор Святенко Т.В., 49074, м. Дніпро, вул. Байкальська, 9-а).

3. Джерело інформації: Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.

4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. У 2021 – 2022 рр.

Загальна кількість спостережень -40

5. Результати використання методу за період з 07.2021 р. по 02.2022р.

Позитивні (кількість спостережень) – 40

Негативні (кількість спостережень) - немає

Невизначені (кількість спостережень) – немає

6. Ефективність впровадження: високий процент усунення клінічних проявів себорейного дерматиту

7. Зауваження та пропозиції: _____

« 24 » травня 2022 р.

Відповідальний за впровадження,
ординатор відділення, к.м.н.
алергології та дерматології



Кружнова О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Вінницький
 обласний клінічний шкірно-
 венерологічний центр ВОР»
 Трет'яков М.С.
 « 14 » 08 2022 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»

2. Установа – розробник, автор: Дніпровський державний медичний університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб, аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Одінцова Інна Віталіївна (зав. каф. – д.мед.н., професор Святенко Т.В., 49074, м. Дніпро, вул. Байкальська, 9-а).

3. Джерело інформації: Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.

4. Де та коли впроваджено: КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр». У 2021 – 2022 рр.

Загальна кількість спостережень -40

5. Результати використання методу за період з 07.2021 р. по 02.2022р.

Позитивні (кількість спостережень) – 40

Негативні (кількість спостережень) - немає

Невизначені (кількість спостережень) – немає

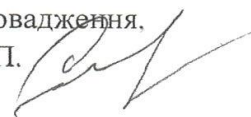
6. Ефективність впровадження: високий процент усунення клінічних проявів себорейного дерматиту

7. Зауваження та пропозиції: _____ немає _____

« 14 » 08 2022 р.

Відповідальна за впровадження.

Стельмашук Т.П.





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Застосування екстемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»

2. Установа – розробник, автор: Дніпровський державний медичний університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб, аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Одінцова Інна Віталіївна (зав. каф. – д.мед.н., професор Святенко Т.В., 49074, м. Дніпро, вул. Байкальська, 9-а).

3. Джерело інформації: Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування екстемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.

4. Де та коли впроваджено: КП «Полтавського обласного клінічного шкірно – венерологічного диспансеру ПОР» 2021 – 2022 рр.

Загальна кількість спостережень -40

5. Результати використання методу за період з 05.07.2021 р. по 03.05.2022р.
 Позитивні (кількість спостережень) – 40
 Негативні (кількість спостережень) - немає
 Невизначені (кількість спостережень) – немає

6. Ефективність впровадження: високий процент усунення клінічних проявів себорейного дерматиту

7. Зауваження та пропозиції: _____

« 03 » травня 2022 р.

Відповідальний за впровадження
(підпис відпов. за впровадж.)

Віктор КУЗЬМЕНКО
(П.І.Б. відпов. за впровадж.)


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор КНП "Одеський
 обласний шкірно-венерологічний
 диспансер" ООР»
 _____ О.В.Покітко
 « 12 » _____ 2022 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»

2. Установа – розробник, автор: Дніпровський державний медична університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб, аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Одінцова Інна Віталіївна (зав. каф. – д.мед.н., професор Святенко Т.В., 49074, м. Дніпро, вул. Байкальська, 9-а).

3. Джерело інформації: Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.

4. Де та коли впроваджено: КНП "Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер". У 2021 – 2022 рр.

Загальна кількість спостережень -50

5. Результати використання методу за період з 07.2021 р. по 05.2022р.

Позитивні (кількість спостережень) – 50

Негативні (кількість спостережень) - немає

Невизначені (кількість спостережень) – немає

6. Ефективність впровадження: високий процент усунення клінічних проявів себорейного дерматиту

7. Зауваження та пропозиції: _____

« 12 » 09 _____ 2022 р.

Відповідальний за впровадження

Завідуюча амбулаторно-
поліклінічним відділенням



Т.П.Грабельникова



Затверджую»
 Медичний директор
 шкірно-венерологічного
 обслуговування населення
 ЦНД КМР «Центр первинної
 медико-санітарної допомоги № 3»


 Сергій ДУДІК
 « 31 » 05 2022 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»
 2. **Установа – розробник, автор:** Дніпровський державний медична університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб, аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Одінцова Інна Віталіївна (зав. каф. – д.мед.н., професор Святенко Т.В., 49074, м. Дніпро, вул. Байкальська, 9-а).
 3. **Джерело інформації:** Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.
 4. **Де та коли впроваджено:** . У 2021 – 2022 рр.
 Загальна кількість спостережень -35
 5. **Результати використання методу за період з 07.2021 р. по 05.2022р.**
 Позитивні (кількість спостережень) – 35
 Негативні (кількість спостережень) - немає
 Невизначені (кількість спостережень) – немає
 6. **Ефективність впровадження:** високий процент усунення клінічних проявів себорейного дерматиту
 7. **Зауваження та пропозиції:** _____
- « 31 » 05 2022 р.

Відповідальний за впровадження

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного медичного університету

Гударя Олександр Олександрович

«_____» червень 2022 р.



Акт впровадження

результатів науково-дослідницької роботи Одінцової Інна Віталіївна у науково-педагогічний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»

2. Ким запропоновано: Одінцова Інна Віталіївна аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету.

3. Джерело інформації: Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.

4. Ким та коли впроваджено: Дніпровським державним медичним університетом у лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темою: «Дерматовенерологія».

5. Термін впровадження: 2021-2022 навчальний рік.

6. Результати впровадження: більш детально визначено етіологію та патогенез себорейного дерматиту та нові сучасні ефективні методи лікування хворих з цією патологією. Отримані дані свідчать за доцільність застосування запропонованих автором підходів до діагностики та лікування хворих на себорейний дерматит.

7. Зауваження та пропозиції: не внесено

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 17 від 14.06.2022р.

Завідувач кафедри шкірних
та венеричних хвороб ДДМУ
д.мед.н., професор

Святенко Т.В.

Відповідальний за впровадження,
к.мед.н., завуч кафедри шкірних
та венеричних хвороб ДДМУ

Старостина О.А.



«Затверджую»
Проректор ЗВО

з науково-педагогічної та навчальної роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова проф.
Серебренікова О.А.
«13» січень 2022р.

Акт впровадження

результатів науково-дослідницької роботи Одінцова Інна Віталіївна у науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»
 2. **Ким запропоновано:** Одінцова Інна Віталіївна аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету.
 3. **Джерело інформації:** Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196
 4. **Ким та коли впроваджено:** на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темою: « Дерматовенерологія».
 5. **Термін впровадження:** 2021-2022 навчальний рік.
 6. **Результати впровадження:** в роботі Одінцової Інни Віталіївни визначено етіологію та патогенез себорейного дерматиту та розроблено нові сучасні ефективні методи лікування хворих з цією патологією. Отримані дані свідчать за доцільність застосування запропонованих автором підходів до діагностики та лікування хворих на себорейний дерматит.
 7. **Зауваження та пропозиції:** не внесено
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол №14 від 08.06.2022р

Завідувач кафедри шкірних
та венеричних хвороб з курсом ПО
професор Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова

Бондар С.А.

Відповідальний за впровадження

Пічкур О.М.

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

В. о. проректора з науково-педагогічної роботи,
Світлана КОТЮЖИНСЬКА

_____ 2022 р.



Акт впровадження

результатів науково-дослідницької роботи Одінцової Інни Віталіївна у науково-педагогічний процес на медичному факультеті ОНМедУ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит»
2. **Ким запропоновано:** Одінцова Інна Віталіївна, аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету.
3. **Джерело інформації:** Медичні перспективи. Одінцова Інна Віталіївна: «Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит». ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.
4. **Ким та коли впроваджено:** Одеський національний медичний університет, кафедра дерматології та венерології. при проведенні практичних занять за вибірковою дисципліною: «Актуальні аспекти дерматології та венерології».
5. **Термін впровадження :** 2022-2023 навчальний рік.
6. **Результати впровадження:** в роботі Одінцової Інни Віталіївни визначено етіологію та патогенез себорейного дерматиту та розроблено нові сучасні ефективні методи лікування хворих з цією патологією. Отримані дані свідчать за доцільність застосування запропонованих автором підходів до діагностики та лікування хворих на себорейний дерматит.
7. **Зауваження та пропозиції:** не внесено
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол №1 від 29.08.2022р.

Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри дерматології та венерології,
ОНМедУ, д. мед. н., професор



Михайло Лебедюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор ЗВО з науково –
педагогічної роботи Полтавського державного
медичного університету
професор **Василь ДВОРНИК**
« _____ » червня 2022 р.

**Акт впровадження**

1. **Пропозиція для впровадження:** Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит
2. **Автор:** Одінцова Інна Віталіївна - аспірантка кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету.
3. **Суть впровадження:** більш детально визначено етіологію та патогенез себорейного дерматиту та нові сучасні ефективні методи лікування хворих з цією патологією. Отримані дані свідчать за доцільність застосування запропонованих автором підходів до діагностики та лікування хворих на себорейний дерматит.
4. **Установа розробник:** Дніпровський державний медичний університет
5. **Джерело інформації:** Одінцова І.В. Застосування ектемпоральної лікарської форми з піроктоном оламіналом у комплексному лікуванні хворих на себорейний дерматит / І.В. Одінцова //Медичні перспективи. ISSN 2307-0404/ Том XXVI, 1. С. 191-196.
6. **Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету (протокол №21 від 27.06.2022р.)
7. **Де і коли впроваджено:** лекційний курс і практичні заняття студентів 5 курсу за темою «Патологія сальних залоз. Себорея. Рожеві вугрі. Періоральний дерматит, лікарів – інтернів фаху «Дерматовенерологія» за темою «Хвороби волосся. Алопеція осередкова. Себорея»
8. **Термін впровадження:** 2021-2022 навчальний рік.
9. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету
10. **Кількість хворих, які пройшли обстеження:** 40

Завідувач кафедри шкірних
та венеричних хвороб

Яна ЄМЧЕНКО

Відповідальний за впровадження,
завуч кафедри шкірних
та венеричних хвороб

Олена БЕЗЕГА

