

# Гіперандрогенія і себорейний дерматит: пошук шляхів корекції із застосуванням дієногесту та спіронолактону

Н.Ю. Резніченко, Г.І. Резніченко, М.П. Красько

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

**Анотація. Мета:** визначення ефективності у жінок із себорейним дерматитом (СД) додаткового застосування у комплексній терапії препаратів Савіс та спіронолактон порівняно зі стандартною терапією. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 111 жінок репродуктивного віку, які розподілені на 2 групи. У 1-шу групу включено 81 пацієнтку із СД, які розподілені на 2 підгрупи залежно від отримуваної терапії: I підгрупа — 27 жінок, які отримували стандартне лікування; II — 26 хворих, які отримували додатково препарат Савіс по 1 табл. щоденно протягом 6 міс; III підгрупа — 28 пацієнток, які додатково застосовували препарат Савіс по 1 табл. щоденно у поєднанні зі спіронолактоном у I фазу менструального циклу по 50 мг на добу (до 14-ї доби менструального циклу), а у II фазу — по 75 мг протягом 6 міс. У II контрольну групу включили 30 здорових жінок аналогічного віку. **Результати.** Жінки, яким додатково в схему терапії включали препарати Савіс і спіронолактон, через 6 міс від початку лікування мали статистично достовірно меншу бальну оцінку лущення, жирності шкіри, тяжкості СД, свербіжу та порушень сну порівняно з підгрупою хворих після стандартного лікування та з підгрупою, яка отримувала Савіс. Відзначено високу ефективність препаратів стосовно нормалізації мікробіоценозу шкіри. Лікування сприяло достовірному зменшенню вираженості ситуативної тривожності, невротизації та покращенню якості життя. **Висновок.** Терапія із застосуванням препаратів Савіс і спіронолактон у комплексному лікуванні СД є обґрунтованою та доцільною, оскільки забезпечує швидкий і довготривалий клінічний ефект, нормалізацію стану шкіри, поліпшення психогенного стану та якості життя пацієнток.

**Ключові слова:** гіперандрогенія, себорейний дерматит, мікробіоценоз, андрогенні гормони, якість життя, лікування, Савіс, спіронолактон.

## Вступ

На сьогодні у зв'язку із зростанням стресових ситуацій в Україні збільшується питома вага жінок із порушеннями гормонального стану, в більшості випадків причиною яких є гіперандрогенія (ГА) [7]. До частих та характерних проявів ГА належать дерматопатії, такі як акне, алопеція, себорея та гірсутизм [2, 24].

Себорейний дерматит (СД) є найпоширенішим захворюванням шкіри, оскільки його частота в популяції становить 10–15%, а частка серед усіх звернень до дерматологів — 15–20% [5, 8, 23].

СД є хронічним запальним захворюванням шкіри з постійним рецидивуючим перебігом і високою резистентністю до терапії, що призводить до порушень психоемоційної сфери, розвитку тривожних та депресивних станів, зниження якості життя і соціальної адаптації [5, 18].

Незважаючи на значну поширеність, велику кількість проведених досліджень, на сьогодні не до кінця з'ясовані питання щодо причин розвитку, патогенезу, методів профілактики та лікування СД, що є підставою для проведення подальших досліджень цієї патології з метою поліпшення тактики ведення та вибору ефективної терапії, особливо за наявності ГА у жінок, яким протипоказані комбіновані пероральні контрацептиви, що входять до стандартної терапії.

Аналіз даних літератури показав, що дійсну причину ГА встановити вкрай складно, оскільки існує безліч чинників надмірної продукції андрогенів в організмі жінки: підвищення психічної і фізичної активності, урбанізація, вплив стресових факторів, неконтрольоване застосування лікарських засобів, дія інших численних екзогенних факторів, які впливають на продукцію андрогенів і можуть реалізовуватися за допомогою різних механізмів [7, 24].

Одним із дерматологічних маркерів ГА є СД, актуальність якого зумовлена його високою поширеністю, естетичними змінами шкіри, що, безумовно, значним чином впливає на підвищення тривожності та невротизації пацієнток і призводить до виникнення депресивних розладів. Лікування хворих цієї когорти потребує тісної взаємодії лікарів різних спеціальностей: загальної практики, дерматовенерологів і акушерів-гінекологів, що пов'язано з частими рецидивами захворювань протягом усього життя та багатогранним характером порушень з боку різних органів і систем [4, 14].

Літературні джерела свідчать, що СД має складні ланки патогенезу, які зумовлені гормональними порушеннями, першочергово, наявністю гіперандрогенних станів і підвищеною чутливістю клітин шкіри, сальних залоз і волосяних фолікулів до похідних тестостерону. Безперечно, важливу роль у виникненні СД відіграють певні генетичні чинники, оскільки існують варіації генів, які визначають розвиток сальних залоз і їх функціональну спроможність. Саме цим чинником нерідко зумовлена тяжкість клінічних проявів СД [9].

Основними гормонами, які стимулюють у жінок секрецію шкірного сала та збільшення об'єму сальних залоз, є андрогенні гормони, такі як вільний тестостерон, андростендіон, дегідроепіандростерон (ДГЕА), дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С). Слід пам'ятати, що у жінок в ретикулярній зоні кори надниркових залоз синтезується 50% андростендіону, 90% — ДГЕА–ДГЕА-С, 25% тестостерону; в шкірі та волосяних фолікулах 50% — дигідротестостерону; в тека-клітинах, інтерстиційних клітинах строми андростендіону — 50%, ДГЕА — 10%, тестостерону — 25%. Високий рівень вільного тестостерону у хворих на СД може бути зумовлений не лише збільшенням його продукції, але й зниженням концентрації глобулінів, що зв'язують статеві гормони [7, 13].

Пусковим чинником розвитку себореї є зміни гормонального статусу, перш за все в системі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники — надниркові залози», які виникають за рахунок підвищення синтезу андрогенів в яєчниках та/або надниркових залозах функціонального або пухлинного генезу, дисбалансу різних фракцій андрогенів, викликаних активацією чи зниженням зв'язування їх білками, зростанням рівня вільних андрогенів у крові, змінами активності ферментів: підвищенням активності 5 $\alpha$ -редуктази, що перетворює тестостерон на більш активний андроген — дигідротестостерон у шкірі, збільшенням числа андрогенових рецепторів чи підвищенням їх чутливості до статевих гормонів при нормальній їх концентрації [11, 12].

Регуляторами себогенезу в основному вважаються медіатори вегетативної нервової системи та гормони (гіпоталамусу, гіпофізу, надниркових та статевих залоз). Провідними стимуляторами — андрогени, серед яких розрізняють високоактивні — андростерон і тестостерон та низькоактивні — андростендіол й дегідроепіандростерон, серед яких найбільш активним є тестостерон. До різних андрогенів на себоцитах є відповідні рецептори, які й здатні досить чутливо реагувати на зміну їх рівня в організмі [12]. Така відповідь здійснюється за рахунок наявності в цих клітинах ферменту 5 $\alpha$ -редуктази. Зазначені вище низькоактивні андрогени, своєю чергою, повинні попередньо взаємодіяти з ферментами 17- $\beta$ - та 3-бетагідроксистероїддегідрогеназами, які й перетворюють ці гормони у тестостерон, який у подальшому трансформується в дигідротестостерон [9].

Підвищення синтезу андрогенів, особливо рівня ДГЕА-С, попередника тестостерону, діє на сальні залози та викликає надмірне продукування шкірного сала, що призводить до аномального відшарування кератинів.

Заслужують на увагу дані досліджень [22], які пов'язують розвиток СД з активацією симбіотичної мікробної флори. Накопичення шкірного сала та зміна його складу в сальних залозах зумовлюють розмноження грампозитивних бактерій та вивільнення цитокінів, прозапальних медіаторів.

Початок розвитку СД пов'язаний із взаємодією нормальної мікрофлори шкіри, особливо роду *Malassezia spp.*, які є постійним компонентом мікрофлори шкіри більше ніж у 90% населення, складом ліпідів на поверхні шкіри та індивідуальною сприйнятливістю [20]. Внаслідок цього порушуються нормальний склад мікробіоти шкіри та імунна реакція на *Malassezia spp.*, що призводить до збільшення кількості ненасичених жирних кислот на поверхні шкіри [16].

Роль *Malassezia spp.* також включає використання насичених жирних кислот, що порушує ліпідний баланс на поверхні шкіри. В більшості випадків при цьому порушуються колонізаційні властивості різних біотопів, що пов'язано зі змінами складу нормальної мікрофлори. Це спричиняє колонізацію грибами роду *Malassezia* ділянок шкіри, багаті на сальні залози (передусім голови та тулуба), супроводжується посиленням їхньої патогенності та розвитком запальних реакцій шкіри [19].

СД можна охарактеризувати як хронічне запальне захворювання шкіри, багаті на сальні залози (обличчя, волосиста частина голови, тулуб), що характеризується еритематозно-сквамозним, рідше — папульозно-сквамозним висипом, свербіжем і печінням [5, 15].

СД маніфестує ураженням шкіри волосистої частини голови з переходом на чоло по лінії росту волосся, в ділянці носогубних складок, на бічних поверхнях носа, завушній ділянці, в зовнішньому слуховому проході, бровах та переніссі. При цьому частота ураження шкіри обличчя

становить близько 88,7%, волосистої частини голови — 70,3%, тулуба — 26,8%. Уражуються й інші ділянки, такі як шкіра груднини та міжлопаткової зони з підвищенням або зниженням жирності шкіри, розвитком еритематозно-сквамозного висипу, що супроводжується свербіжем [22]. Порушення цілісності шкіри при тривалому перебігу СД може призводити до розвитку вторинної інфекції [25].

Найбільш частими клінічними симптомами є лущення, свербіж і почервоніння, розвиток еритематозно-сквамозного, рідше — папульозно-сквамозного висипу [5, 15]. Порушення цілісності шкіри за тривалого перебігу СД може призводити до розвитку вторинної інфекції, наслідком чого є складність вибору оптимальної терапії та торпідність до неї.

Особливості клінічного перебігу СД на тлі ГА з частими загостреннями після нетривалої ремісії, схильність до рецидивів, стійкий хронічний перебіг і резистентність до терапії, естетичні зміни шкіри значним чином впливають на розвиток психоемоційних порушень, соціальної дезадаптації, зниження самооцінки і якості життя та соціального статусу хворих [5, 18].

Розглядаючи сучасні методи терапії СД, необхідно зазначити, що вони залежать від клінічних проявів і ступеня тяжкості захворювання. Правильна оцінка ступеня тяжкості клінічних проявів дозволяє визначити оптимальну тактику лікування, спрямовану на усунення патогенетичних змін при СД, нормалізацію рівня андрогенних гормонів, усунення клінічних проявів захворювання, запального процесу, відновлення мікрофлори шкіри, структури та бар'єрних функцій епідермісу [13, 14].

Усе викладене вище спонукає до пошуку нових підходів до лікування хворих на СД з використанням патогенетично обґрунтованих лікарських засобів.

Згідно із сучасними рекомендаціями для лікування гіперандрогенних станів, в тому числі СД, з урахуванням етіології та клінічних проявів застосовуються як зовнішні, так і системні лікарські засоби, препарати, що впливають на активність рецепторів до похідних тестостерону, синтез андрогенів і глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, активність ферментних систем, які сприяють перетворенню неактивного тестостерону на активний (ципротерону ацетат, дієногест, дроспіренон, хлормадинон). Крім того, застосовуються антибактеріальні та антимікотичні препарати, засоби, що покращують регенеративну функцію шкіри [2, 14, 24, 26].

Однак існує певна когорта пацієнток, яким протипоказано застосування ряду препаратів, або з тих чи інших причин вони відмовляються від застосування гормональних контрацептивів. Це спонукає до пошуку альтернативних схем терапії СД, що виник на тлі ГА.

Саме тому на сьогодні велику зацікавленість викликає у нас можливість застосування у цієї когорти хворих препаратів, що містять дієногест і спіронолактон.

Дієногест є похідним 19-нортестостерону й відрізняється від інших прогестинів наявністю ціанометильної групи замість етинільної [9]. Він помірно впливає на гіпоталамо-гіпофізарну систему, пригнічуючи секрецію гонадотропінів і овуляцію, чинить достатню антиандрогенну дію (за рахунок пригнічення синтезу лютеїнізуючого гормону та безпосереднім зв'язуванням з рецепторами андрогенів), що становить близько 1/3 активності від еталонного прогестину ципротерону ацетату. Дієногест має високу біодоступність при прийомі внутрішньо, короткий період напіввиведення, майже повністю метаболізується в печінці з виділенням переважно неактивних метаболітів, а переважаючою фракцією в плазмі крові є незмінений дієногест. Одним із пред-

ставників цієї групи є препарат Савіс, 1 таблетка якого містить 2 мг дієногесту. Савіс не має естрогенового компоненту у своєму складі, тому може бути призначений у разі наявності протипоказань до застосування комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) з етинілестрадіолом. Відсутність системного метаболічного впливу на вуглеводний, ліпідний обмін дозволяє використовувати його при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) та надмірній масі тіла й ожирінні, особливо за наявності СПКЯ або інших ендокринологічних захворювань [10].

Патогенетично обґрунтованим у лікуванні СД є застосування спіронолактону, оскільки він є антагоністом альдостерону з антиандрогенним ефектом, пригнічує синтез андрогенів у корі надниркових залоз та гонадах, впливає на синтез лютеїнізуючого гормону на рівні гіпофіза. Периферичні антиандрогенні ефекти спіронолактону забезпечуються безпосереднім зв'язуванням з рецепторами андрогенів та інгібуванням активності 5 $\alpha$ -редуктази рецепторів сальних залоз і регуляцією діяльності сальних залоз шляхом блокування рецепторів андрогенів.

Проведені вченими [17] дослідження показали, що застосування спіронолактону в низьких дозах (<200 мг/добу) порівняно з плацебо зумовило значне зменшення вираженості та кількості запальних уражень. У систематичному огляді [21] експертами схвалено застосування спіронолактону у жінок з акне в дозах, які зазвичай застосовуються у повсякденній клінічній практиці ( $\leq 100$  мг/добу).

Враховуючи усе викладене вище, нами проведено дослідження для визначення безпеки та ефективності застосування препаратів Савіс та спіронолактон для лікування пацієнок із андрогензалежною патологією шкіри — СД. Одночасний прийом препаратів Савіс та спіронолактон забезпечує вплив на основні ланцюги патогенезу гіперандрогенних станів, а саме за рахунок пригнічення синтезу лютеїнізуючого гормону та безпосереднім зв'язуванням з рецепторами андрогенів в умовах, коли протипоказані системні естрогени.

Мета роботи: визначення ефективності у жінок із себорейним дерматитом додаткового застосування у комплексній терапії препаратів Савіс та спіронолактон порівняно зі стандартною терапією.

## Об'єкт і методи дослідження

Під нашим наглядом було 111 жінок репродуктивного віку. Дослідження схвалено локальною комісією з питань етики при лікувальному закладі.

Критеріями включення в усі групи були наступні:

- вік жінок 20–40 років;
- підписана інформована згода на участь у дослідженні;
- у I групу — клінічні прояви СД;
- у II (контрольну) групу — відсутність проявів шкірних захворювань.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність інших дерматологічних захворювань;
- відома або передбачувана гіперчутливість до інгредієнтів препаратів;
- наявність тяжких супутніх захворювань і психічних хвороб;
- відсутність комплаєнсу в застосуванні препарату з боку пацієнтки.

Пацієнтки розподілені на 2 групи.

У I групу включили 81 пацієнтку з СД, з них також сформовано 3 підгрупи залежно від проведеної терапії:

- I підгрупа — 27 жінок, які отримували стандартну терапію (топічне лікування антимікотичними засобами, препаратами саліцилової кислоти, космецевтичними засобами);
- II підгрупа — 26 хворих, які додатково до стандартної терапії отримували препарат Савіс по 1 табл. щоденно протягом 6 міс;
- III підгрупа — 28 жінок, які додатково до стандартного лікування застосовували препарат Савіс по 1 табл. щоденно у поєднанні зі спіронолактоном у I фазу менструального циклу по 50 мг на добу (до 14-ї доби менструального циклу), а у II фазу — по 75 мг протягом 6 міс.

До II контрольної групи увійшли 30 здорових жінок аналогічного віку.

Усі пацієнтки обстежені згідно з чинними стандартами, що включали анамнестичні, клінічні, біохімічні, мікробіологічні методи.

Для об'єктивної оцінки клінічних проявів вугрової хвороби та їх динамічних змін протягом лікування використовувалася бальна оцінка тяжкості акне за G. Michaelsson, за шкалою Кука та Глобальною оцінкою дослідника (Investigator Global Assessment — IGA).

Ступінь тяжкості СД оцінювали за бальною шкалою, що включала оцінку інтенсивності еритеми, набряку, мокнуття, екскоріацій, лущення та жирності шкіри. Оцінку здійснювали за балами від 0 до 3 (0 — відсутність симптомів, 1 — легкий ступінь вираженості, 2 — середній, 3 — тяжкий). Суб'єктивні ознаки у вигляді свербіжів та порушень сну оцінювали за шкалою від 0 до 10 балів.

Рівень особистісної та ситуативної тривожності визначали за шкалою самооцінки Спілбергера, рівень невротизації — за Л.І. Вассерманом, рівень депресії — за шкалою Бека.

Оцінку якості життя проводили за авторизованим українським перекладом Дерматологічного індексу якості життя (Dermatology life Quality Index — DLQI) [1]. Для оцінки ефективності запропонованого лікування хворих на СД визначали процентне зниження індексу DLQI ( $\Delta$  DLQI, %), а також частку хворих, у яких індекс DLQI наприкінці лікування був нижчим 5 балів (DLQI <5%). Визначали інтегративний показник якості життя CQLS [3], інтегральний показник анкетування щодо самооцінки пацієнтки [6].

Ефективність лікування оцінювали через 6 міс від початку лікування. Отримані результати були оброблені статистично за допомогою стандартних комп'ютерних програм із застосуванням парного критерію Стьюдента з розрахунком середньої арифметичної (M) та стандартної помилки середньої арифметичної (m) або критерію знаків Вілкоксона залежно від нормальності розподілу різниць. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро — Уїлка за рівня значущості 0,01. Для виявлення структурних зв'язків використовували кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнтів парної кореляції — r. При застосуванні усіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро — Уїлка, рівень значущості вважали рівним 0,05, різницю між даними — достовірною при  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

При обстеженні хворих на СД встановлено, що у більше ніж 1/3 пацієнок (37,0%) висип локалізувався на обличчі та волосистій частині голови, у 30,9% — на волосистій частині голови, 23,4% — на обличчі, 8,6% — на тулубі. Тривалість захворювання варіювала від 6 міс до 10 років.

При аналізі бальної оцінки тяжкості СД (табл. 1) встановлено, що найбільш вираженими проявами у хворих до лікування були свербіж, жирність шкіри, еритема та набряк, лущення, а середнє значення бальної оцінки тяжкості СД становило 2,4±0,21 бала. Через 6 міс від початку терапії було проведено клінічну оцінку результатів лікування пацієнток із СД.

Як показано на табл. 1, у всіх дослідних підгрупах пацієнток відзначалась позитивна динаміка клінічного перебігу захворювання. Однак у підгрупі хворих, які отримували Савіс, мокнуття та екскоріацій не виявлено. У підгрупі жінок, які застосовували Савіс та спіронолактон, через 6 міс від початку лікування мали статистично достовірно меншу бальну оцінку лущення, жирності шкіри, тяжкості СД, свербіжу та порушень сну порівняно з підгрупою хворих після стандартного лікування та з підгрупою, яка отримувала Савіс.

Це підтверджує високу ефективність застосування комбінованого лікування СД із застосуванням препаратів Савіс і спіронолактон стосовно зниження тяжкості СД та його суб'єктивних ознак.

Заслуговує на увагу дослідження стану мікробіоценозу шкіри протягом лікування у жінок з СД, результати якого представлені в табл. 2.

Отримані результати вказують на наявність порушень мікробіоценозу шкіри у хворих на СД: збільшення загальної кількості бактерій, коагулазопозитивних стафілококів, грибів роду *Candida*, *Malassezia spp.* (табл. 2). Розглядаючи взаємозв'язок між середнім значенням бальної оцінки тяжкості себорейного дерматиту та кількістю мікроорганізмів був встановлений кореляційний зв'язок

слабкої сили з кількістю коагулазопозитивних стафілококів ( $r=+0,35$ ), грибів роду *Candida* ( $r=+0,31$ ), *Malassezia spp.* ( $r=+0,34$ ). Взаємозв'язок між середнім значенням бальної оцінки тяжкості СД та рештою мікроорганізмів не мав кореляційної сили. Це свідчить про багатфакторність розвитку та перебігу СД. Розглядаючи стан мікробіоценозу в динаміці лікування, слід відзначити високу ефективність застосування у комплексній терапії захворювання препаратів Савіс і спіронолактон, яка забезпечує не лише покращення клінічної картини, але й нормалізує мікробіоценоз шкіри.

Вірогідно, покращення мікробіому шкіри через 6 міс від початку лікування цими препаратами пов'язано саме з властивостями спіронолактону, оскільки він забезпечує зниження рівня андрогенів, за рахунок чого впливає на зменшення кількості шкірного сала, наслідком чого і є нормалізація стану мікробіоценозу шкіри.

Відомо, що суттєвим етіологічним чинником виникнення ряду хронічних дерматозів, у тому числі й СД, є зміни психологічного стану людей, зростання частоти стресів, підвищення тривожності та невротизації. У зв'язку з цим нами було проведено дослідження стану тривожності, невротизації та депресії у пацієнток (табл. 3).

Важливою є оцінка особистісної тривожності, яка формується на ранніх етапах розвитку і відображає базову рису особистості. Так, у хворих на СД рівень особистісної тривожності був достовірно вищим (42,5±0,5), ніж у здорових осіб (38,4±0,6) (див. табл. 3). Це вказує на те, що хворим на СД притаманна особистісна тривожність, а при потраплянні в стресові ситуації у них відзначаються психологічне напруження і зміни у діяльності нервової системи.

**Таблиця 1** Бальна оцінка ступеня тяжкості СД та його суб'єктивних ознак у хворих після лікування протягом 6 міс

Показник	Хворі до лікування	Хворі після лікування		
		Стандартного	Із застосуванням Савіс	Із застосуванням Савіс+спіронолактону
Оцінка інтенсивності еритеми	2,6±0,2	0,5±0,07*	0,4±0,05*	0,00±0,00*●▲◆
Оцінка набряку	2,6±0,3	0,5±0,06*	0,5±0,05*	0,00±0,00*●▲◆
Оцінка мокнуття	1,5±0,2	0,12±0,01*	0,00±0,00*▲	0,00±0,00*●▲
Оцінка екскоріацій	1,9±0,2	0,28±0,03*	0,00±0,00*▲	0,00±0,00*●▲
Оцінка лущення	2,5±0,26	0,44±0,04*	0,39±0,04*	0,14±0,03*●▲◆
Оцінка жирності шкіри	2,7±0,3	0,5±0,05*	0,4±0,04*	0,12±0,03*●▲◆
Середнє значення бальної оцінки тяжкості СД	2,4±0,21	0,37±0,05*	0,26±0,03*	0,08±0,01*●▲◆
Оцінка суб'єктивної ознаки у вигляді свербіжу	6,1±0,9	1,3±0,21*	1,4±0,17*	0,19±0,02*●▲◆
Оцінка суб'єктивної ознаки у вигляді порушень сну	1,9±0,24	0,32±0,06*	0,29±0,04*	0,00±0,00*●▲◆

Тут і далі: \*достовірна різниця ( $p<0,05$ ) порівняно зі здоровими; ●достовірна різниця ( $p<0,05$ ) між відповідними показниками до та після лікування; ▲ достовірна різниця ( $p<0,05$ ) після лікування між відповідними показниками підгрупи зі стандартним лікуванням та іншими хворими; ◆ достовірна різниця ( $p<0,05$ ) після лікування між відповідними показниками підгрупи із застосуванням препаратів Савіс та Савіс + спіронолактон.

**Таблиця 2** Стан мікробного складу шкіри у хворих на СД до лікування та через 6 міс від початку лікування (Lg КУО/см<sup>2</sup>)

Показник	Здорові	Хворі до лікування	Хворі після лікування		
			Стандартного	Із застосуванням Савіс	Із застосуванням Савіс+спіронолактону
Загальна кількість бактерій	3,2±0,17	5,40±0,27*	3,80±0,27●	3,90±0,25*●	3,60±0,24●
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,58±0,19	0,92±0,14	0,71±0,10	0,67±0,09	0,64±0,09
Стафілококи коагулазонегативні	1,4±0,27	1,70±0,24	1,90±0,19	1,80±0,22	1,60±0,18
Стафілококи коагулазопозитивні	0,37±0,06	2,13±0,16*	1,41±0,17*●	1,47±0,14*●	0,82±0,10*●▲◆
Гриби роду <i>Candida</i>	1,37±0,23	2,52±0,20*	1,80±0,18●	1,74±0,20●	1,56±0,15●
Гриби роду <i>Malassezia spp.</i>	1,11±0,19	2,90±0,23*	1,91±0,21*●	1,95±0,17*●	1,41±0,14●▲◆

Певний інтерес викликають результати оцінки впливу проведеної терапії на ситуативну тривожність у хворих на СД. Так, у жінок до лікування відмічався достовірно вищий рівень ситуативної тривожності (48,7±0,9) порівняно з контрольною групою (41,0±0,8). Виявлено і кореляційний взаємозв'язок ( $r=+0,37$ ) між середнім значенням бальної оцінки тяжкості СД до лікування та рівнем ситуативної тривожності. Через 6 міс від початку лікування на тлі поліпшення клінічної картини та одужання достовірно знижувався й рівень ситуативної тривожності у всіх підгрупах хворих на СД, хоча він і не відповідав показникам у здорових жінок. Динамічні зміни рівня ситуативної тривожності були достовірно найбільш оптимальними у підгрупі пацієнток, які отримували Савіс зі спіронолактоном, порівняно з двома іншими підгрупами.

Як показано у табл. 3, для хворих на СД характерними до лікування є достовірно вищі рівні невротизації (в 2,8 раза) та депресії (в 2,4 раза) порівняно зі здоровими особами. Крім того, нами відзначений і кореляційний взаємозв'язок ( $r=+0,33$ ) між середнім значенням бальної оцінки тяжкості СД до лікування та рівнем невротизації. Схильність до невротизації створює сприятливе підґрунтя для розвитку СД, а естетичні зміни зовнішності при цьому провокують підвищення рівня невротизації. Таким чином, виникає замкнене коло, в якому невротизація та СД посилюють один одного. Протягом 6-місячного лікування рівні невротизації й депресії достовірно знижувалися у всіх підгрупах, але розірвати патологічне коло стало можливим завдяки додатковому застосуванню препаратів Савіс і спіронолактон. Пацієнтки, які отримували ці препарати в комплексній терапії СД, мали статистично достовірно нижчий рівень невротизації порівняно як з підгрупою хворих до лікування, так і з підгрупою пацієнток, які отримували лише стандартну терапію. Ці дані свідчать про необхідність включення препаратів Савіс і спіронолактон до схеми лікування СД.

Нами проаналізована якість життя пацієнтів до лікування і встановлено її зниження за результатами оцінки індексу DLQI, CQLS і інтегральним показником самооцінки пацієнтів (табл. 4). Відмічено кореляційний взаємозв'язок ( $r=+0,46$ ) між середнім значенням бальної оцінки тяжкості СД до лікування та індексом DLQI.

Отримавши позитивний клінічний ефект в ході лікування хворих на СД, ми оцінили вплив терапії на якість їх життя. Результати, наведені в табл. 4, свідчать, що протягом 6 міс від початку лікування на фоні покращення клінічної картини та одужання поліпшується й якість життя хворих усіх підгруп. У пацієнток, які застосовували препарати Савіс і спіронолактон, індекс DLQI був достовірно найнижчим порівняно з результатами в інших підгрупах, що узгоджується з даними інтегрального показника самооцінки пацієнтки та підтверджує актуальність застосування цих препаратів у покращенні якості життя хворих на СД.

Таким чином, отримані результати дослідження у жінок із СД свідчать про те, що важливими чинниками розвитку патології є психологічні особливості та зростання ситуативної тривожності та невротизації хворих.

При дослідженні рівня гормонів у хворих на СД до лікування виявлено достовірне підвищення рівня вільного тестостерону, андростендіону, дигідротестостерону та дегідроепіандростерону сульфату і зниження — глобуліну, що зв'язує статеві гормони, порівняно зі здоровими пацієнтками. Через 6 міс після лікування відмічена деяка позитивна динаміка щодо нормалізації ряду гормонів у підгрупах, але показники рівня дигідротестостерону були статистично достовірно кращими у підгрупі, яка застосовувала Савіс і спіронолактон, порівняно з результатами у підгрупах жінок як зі стандартною терапією, так і застосуванням препарату Савіс (табл. 5).

Щодо лютеїнізуючого гормону, то у жінок напередодні лікування він був достовірно вищим порівняно зі здоровими, достовірним вищим був і зворотний кореляційний взаємозв'язок між середнім значенням бальної оцінки тяжкості СД до лікування та рівнем лютеїнізуючого гормону ( $r=-0,34$ ). У процесі лікування рівень його знижувався. Найнижчим рівень був у групі, яка отримувала Савіс у поєднанні зі спіронолактоном. Цей показник наближався до значень, отриманих у здорових жінок.

Вищенаведене свідчить про високу ефективність застосування препаратів Савіс і спіронолактон у ліванні хворих на СД за рахунок пригнічення синтезу лютеїнізуючого гормону, безпосереднього зв'язування з рецепторами андрогенів та зниження впливу «активних» форм андрогенів.

**Таблиця 3** Рівні тривожності, депресії та невротизації у хворих на СД протягом 6-місячного лікування

Показник	Здорові	Хворі до лікування	Хворі після лікування		
			Стандартного	Із застосуванням Савіс	Із застосуванням Савіс+спіронолактону
Рівень особистісної тривожності, бали	38,4±0,6	42,5±0,5*	41,80±0,80*	41,60±1,10*	41,90±0,90*
Рівень ситуативної тривожності	41,0±0,8	48,7±0,9*	45,80±0,80*•	45,20±0,90*•	42,70±1,10*▲
Рівень невротизації, бали	4,6±0,5	12,8±1,1*	9,20±1,00*	7,40±0,90*•	6,40±0,80*▲
Рівень депресії, бали	4,2±0,5	10,1±0,7*	7,50±0,80*•	7,90±0,80*•	6,20±0,80*•

**Таблиця 4** Динаміка індексу DLQI та ситуативної тривожності у хворих на СД протягом 6-місячного лікування

Показник	Здорові	Хворі до лікування	Хворі після лікування		
			Стандартного	Із застосуванням Савіс	Із застосуванням Савіс+спіронолактону
Індекс DLQI, бали		9,20±0,31	6,50±0,41•	6,80±0,34•	4,20±0,34*▲◆
ΔDLQI, %			28,40±2,70	26,40±2,10	55,30±3,70▲◆
DLQI <5%			32,50	35,40	65,20▲◆
CQLS	70,50±2,90	54,20±2,80*	66,70±2,00•	64,30±1,90•	67,10±2,60•
Інтегральний показник самооцінки пацієнтки	1,00±0,10	2,01±0,13*	1,61±0,10*•	1,64±0,14*	1,18±0,10*▲◆

**Таблиця 5** Динаміка індексу рівня гормонів у сироватці крові у процесі 6-місячного лікування себореї

Показник	Здорові	Хворі до лікування	Хворі після лікування		
			Стандартного	Із застосуванням Савіс	Із застосуванням Савіс+спіронолактону
Тестостерон загальний, нмоль/л	0,95±0,05	1,11±0,07	1,03±0,08	1,05±0,07	0,96±0,07
Тестостерон вільний, пг/мл	5,80±0,30	7,30±0,30*	6,70±0,50	6,90±0,40	6,20±0,40●
Глобулін, що зв'язує статеві гормони, нмоль/л	75,40±3,40	59,60±3,90*	67,10±3,10	68,10±3,30	70,50±3,70
Андростендіон, нг/мл	1,80±0,16	3,40±0,18*	3,00±0,12*	2,80±0,16*	2,30±0,14●
Дигідротестостерон, пг/мл	201,90±11,30	279,20±12,60*	252,60±10,40	243,20±13,50●	211,80±11,60●▲
Дегідроепіандростерона сульфат, мкг/дл	157,40±9,70	236,20±8,10*	196,40±12,70*	180,10±12,40●	157,40±10,30●
Лютетінізуючий гормон, мМО/мл	4,20±0,52	11,70±0,83*	8,00±0,62*●	7,50±0,67●	5,20±0,44●▲◆

**Висновки**

Перебіг СД супроводжується порушеннями мікробіоценозу шкіри зі зростанням загальної кількості бактерій і грибів на уражених ділянках, що потребує проведення відповідного лікування.

Для пацієнок із СД характерні наявність високої особистісної та ситуативної тривожності, невротизації та депресії, зниження показників якості життя.

У хворих на СД до лікування виявлено достовірне підвищення рівня вільного тестостерону, андростендіону, дигідротестостерону та дегідроепіандростерону сульфату і зниження — глобуліну, що зв'язує статеві гормони, порівняно зі здоровими особами.

Комплексна терапія СД із застосуванням препаратів Савіс і спіронолактон є патогенетично обґрунтованою, оскільки забезпечує швидкий клінічний ефект, виражене зменшення свербіж, нормалізацію мікробіоценозу шкіри та рівня андрогенів.

Перевагами додаткового застосування препаратів Савіс і спіронолактон порівняно зі стандартною терапією СД є покращення якості життя, зниження тривожності, їхньої ефективності і безпека, особливо в умовах, коли протипоказані системні естрогени.

Отримані результати дають підставу рекомендувати до широкого впровадження в практичну роботу застосування препаратів Савіс і спіронолактон у комплексній терапії СД.

**Список використаної літератури**

1. Мочульська О.М. (2021) Оцінка якості життя дітей з дерматологічними захворюваннями (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*, 3(115): 61–68.
2. Національний консенсус щодо ведення пацієнок із гіперандрогенією, 2016. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016; 4(30): 19–30.
3. Практична психосоматика: діагностичні шкали /за заг. ред. О.С. Чабана, О.О. Хаустової. К.: Видавничий дім Медкнига, 2021: 200 с.
4. Резніченко Г.І., Резніченко Н.Ю., Кауке Ю.І. (2019) Дерматологічні маркери гіперандрогенії. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції», с. 101–111.
5. Резніченко Н.Ю., Резніченко Г.І., Сміян С.А., Резніченко Ю.Г. (2023) Себорейний дерматит: унікальні можливості вітамінотерапії. *Укр. журн. дерматол. венерол. косметол.*, 2(89): 18–26.
6. Резніченко Ю.Г., Резніченко Н.Ю., Резніченко Г.І. (2017) Корекція дисбіотичних станів у віковому аспекті. 156 с.
7. Романенко Т.Г., Ігнатюк Т.М., Молчанова О.О. (2020) Сучасне лікування гіперандрогенних станів у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінчини*, 5–6(151–152): 1–5.
8. Augustin M., Kirsten N., Körber A. et al. (2019) Prevalence, predictors and comorbidity of dry skin in the general population. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 33(1): 147–150.

9. Bienenfeld A., Azarchi S., Lo Sicco K. et al. (2019) Androgens in women: androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 80: 1497–1506.
10. Bizzarri N., Remorgida V., Leone U. et al. (2014) Dienogest in the treatment of Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert Opin. Pharmacother.*, 15(13): 1889–902.
11. Carmina E., Dreno B., Lucky W.A. et al. (2022) Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J. Endocrine Soc.*, 6(3): bvac003.
12. Del Rosso J.O., Kirck L.H., Stein Gold L. et al. (2020) Androgens, androgen receptors, and the skin: from the laboratory to the clinic with emphasis on clinical and therapeutic implications. *J. Drugs Dermatol.*, 19: 30–35.
13. Dessinoti C., Katsambas A. (2013) Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin. Dermatol.*, 31(4): 343–351.
14. Gupta A.K., Versteeg S.G. (2017) Topical Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Systematic Review. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 18(2): 193–213.
15. Heath C.R., Usatine R.P. (2021) Seborrheic dermatitis. *J. Fam. Pract.*, 70(9): E3–E4.
16. Honnavar P., Chakrabarti A., Prasad G.S. et al. (2017) β-Endorphin enhances the phospholipase activity of the dandruff causing fungi *Malassezia globosa* and *Malassezia restricta*. *Med. Mycol.*, 55(2): 150–154. doi: 10.1093/mmy/myw058.
17. Isvy-Joubert A., Nguyen J.-M., Gaultier A. et al. (2017) Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases. *Eur. J. Dermatol.* 27: 393–398.
18. Jackson J.M. et al. (2022) Unmet needs for patients with seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 90(3): 597–604.
19. Kamamoto C.S.L., Nishikaku A.S., Gompertz O.F. et al. (2017) Cutaneous fungal microbiome: *Malassezia* yeasts in seborrheic dermatitis scalp in a randomized, comparative and therapeutic trial. *Dermatoendocrinol.*, 9(1): 1361573.
20. Paulino L.C. (2017) New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota. *Eur. J. Dermatol.*; 27: 4–7.
21. Poinas A., Lemoigne M., Naour S.L. et al. (2020) FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial *Trials*, 21: 571.
22. Ruiz-Arriaga L.F., Arenas R., Vega-Sánchez D.C. et al. (2019) Seborrheic Dermatitis: Three Novel Trichoscopic Signs and Its Correlation to *Malassezia* sp. Colonization. *Skin Appendage Disord.*, 5: 288–292. doi: 10.1159/000497782.
23. Sanders M.G.H., Pardo L.M., Ginger R.S. et al. (2019) Association between Diet and Seborrheic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *Invest. Dermatol.*, 139(1): 108–114.
24. Teede H.J., Tay C.T., Laven J. et al. (2023) International PCOS Network, Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reprod.*, 38(9): 1655–1679.
25. Victoire A., Magin P., Coughlan J. et al. (2019) Interventions for infantile seborrheic dermatitis (including cradle cap). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3: CD011380.
26. Zani M.B., Soares R.C., Arruda A.C. et al. (2016) Ketoconazole does not decrease fungal amount in patients with seborrheic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 175(2): 417–421.