

РОЛЬ АНТИМІКОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

Мозирська О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

elenmoz85@gmail.com

Актуальність. Атопічний дерматит (АД) – це поширене мультифакторіальне захворювання, при якому алергени дріжджових грибів *Malassezia* можуть погіршувати тяжкість хвороби. Місцеве застосування антимікотичних препаратів може зменшити алергенне навантаження на шкіру та покращити її стан.

Ціль: оцінити ефективність застосування кетоконазолу 2 % крему в лікуванні АД у дітей, як додаткової терапії, та вплив сенсibilізації до *Malassezia* та поліморфізму rs7309123 у гені Dectin-1 на ефективність лікування.

Матеріали та методи. 54 хворих на атопічний дерматит віком 6-18 років були включені в дослідження. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: основну групу (n=28), що отримувала крем кетоконазол 2 %, та контрольну групу (n=26). Специфічний IgE до *Malassezia* аналізували у 28 хворих основної групи. Генотипування поліморфізму rs7309123 у гені Dectin-1 проводили в групі хворих за допомогою ПЛР в реальному часі. Активність захворювання атопічного дерматиту оцінювалась до та після лікування за допомогою динаміки показників SCORAD.

Результати. В обох групах дітей спостерігалось покращення стану через 3 тижні після лікування (p<0,001). Діти, що отримували додатково до терапії кетоконазол, мали достовірно кращу динаміку показнику тяжкості, в порівнянні з контрольною групою (W=465,0, p<0,001). Наявність поліморфізму rs7309123 у гені Dectin-1 впливала на ефективність лікування: ΔSCORAD в підгрупі дітей з генотипами CC та CG був достовірно більший, ніж в підгрупі дітей з патологічним генотипом GG (20,2±11,5 та 13±6,5, відповідно, T=2,12, p=0,044).

Висновок. Дане дослідження продемонструвало ефективність застосування кетоконазолу в лікуванні атопічного дерматиту, як додаткової терапії.

Ключові слова: кетоконазол, атопічний дерматит, *Malassezia*, діти

Актуальність. Атопічний дерматит (АД) є одним з найпоширеніших хронічних запальних захворювань шкіри [1]. Вважається, що АД може бути пов'язаний з реакцією гіперчутливості I типу на антигени *Malassezia* [2]. *Malassezia* – це ліпидозалежні дріжджі, які населяють шкіру людини і є основним компонентом шкірного мікобіому [3, 4]. Різні види *Malassezia* зустрічаються на шкірі людини у вигляді комменсалів, і вони пов'язані з різними шкірними захворюваннями, такими як висівкоподібний (різнокольоровий) лишай, мала-сезійний фолікуліт, себорейний дерматит, АД і псоріаз [5].

Антигени, наприклад білок *M. globosa* (MGL_1304) та його гомологи з *M. sympodialis* (Mala s 8) і *M. restricta* (Mala r 8), усі причетні до патогенезу дерматиту голови та шиї та виявляють різну активність вивільнення гістаміну [6]. Алергенні білки *Malassezia* містяться в поті, тому хвороба загострюється внаслідок потовиділення [7]. Антитіла IgE проти *Malassezia* виявляються приблизно у 27 % дітей і 65 % дорослих з АД [8].

Показано, що антимікотичні препарати пригнічують *in vitro* продукцію тимічного стромального лімфоциту (TSLP) в кератиноцитах

у фізіологічних концентраціях [9]. Експресія TSLP є дуже вираженою при загостренні АД і ініціює Th2 відповідь в гострій фазі АД, і, таким чином, є ключовою терапевтичною мішенню для цього захворювання [10]. Лікування проти-грибковими препаратами може пригнічувати надекспресію TSLP через збільшення 15dPGJ2 (15-deoxy-D12,14-prostaglandin-J2) в уражених ділянках і таким чином блокувати праймування Th2-опосередкованого запалення. Таким чином, одним із можливих механізмів може бути придушення продукції TSLP антимікотичними препаратами. Незважаючи на відому ефективність антимікотиків у хворих з АД типу голови та шиї або себорейним дерматитом, результати залишаються суперечливими [11] та в цілому ефективність у широкомасштабних дослідженнях недостатньо вивчена. Ця невідповідність, можливо, пов'язана з неоднорідністю популяції пацієнтів. Терапевтичний ефект антимікотиків може залежати від стану пацієнта – його імунологічного та/або мікробного фенотипу. По-перше, цитокіновий профіль відрізняється залежно від окремих пацієнтів або фази запалення; пацієнти з так званним «зовнішнім» АД схильні мати високий рівень IgE

та розвивати Th2-зміщений фенотип, при «внутрішньому» АД пацієнти, як правило, мають низький рівень IgE, хронічний характер перебігу АД, і імовірно, презентують Th1-фенотип [12]. Таким чином, ефект протигрибкових препаратів щодо пригнічення виробництва TSLP може бути менш ефективним для популяції з другим варіантом фенотипу. По-друге, ступінь та характер колонізації *Malassezia* може відрізняються у хворих, і *Malassezia* може не виступати тригером у пацієнтів з низьким рівнем колонізації. Відомо, що *Malassezia globosa* та *Malassezia restricta* індукують секрецію IL-5, IL-10, IL-13 та IL-4 в кератиноцитах, відповідно [13], а отже, антимікотична ефективність щодо колонізації *Malassezia* може бути меншою серед хворих з нижчим рівнем колонізації.

Кетоконазол – це азольний протигрибковий засіб широкого спектру дії, схвалений у 1981 році Управлінням з продовольства і медикаментів США для лікування грибкових інфекцій. Азолові протигрибкові засоби інгібують P450-залежний фермент ланостерол 14- α -деметилаза, що блокує синтез ергостеролу, важливого структурного компонента грибкових клітинних мембран, що призводить до загибелі клітин. Кетоконазол має протигрибкову дію проти локальних, поверхневих інфекцій – *Malassezia*, *Candida* та дерматофітах. Топічне застосування обмежує побічні ефекти, пов'язані з внутрішнім прийомом препарату, оскільки препарат не всмоктується системно. Хоча дослідження на тваринах повідомляють про легкі та помірні прояви подразнення очей та шкіри при місцевому застосуванні кетоконазолу, повідомлень про системну токсичність у тварин немає [14]. Також ми не знайшли огляду, в якому обговорюються несприятливі ефекти місцевого застосування кетоконазолу у людей.

За допомогою ПЛР аналізу показано, що лікування кетоконазолом зменшувало чисельність *Malassezia* і збільшувало різноманітність грибків, що сприяло відновленню шкірної мікробної спільноти [15]. Показана висока ефективність азолів проти *Malassezia furfur* [16].

Лектинові рецептори С-типу спеціалізуються на сприйнятті грибкових алергенів з ініціацією Т-клітинних відповідей, зокрема відповідей типу Th17. Декілька досліджень на людях підтверджують ідею про те, що взаємодія Dectin-1 з його лігандом сприяє Th2 запаленню [17]. Однонуклеотидний поліморфізм rs7309123 у гені Dectin-1 продемонстрував сильний зв'язок із ризиком інвазивної інфекції легеневого аспергі-

льозу [18]. В попередньому дослідженні ми виявили значний зв'язок даного поліморфізму з ризиком розвитку АД (ще неопубліковані дані).

Ціль: оцінити ефективність кетоконазолу 2 % крему в лікуванні АД у дітей, як додаткової терапії, та вплив сенсibiliзації до *Malassezia* та поліморфізму rs7309123 у гені Dectin-1 на ефективність лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене дослідження відповідало етичним стандартам Гельсінкської декларації 1975 року та схвалено етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця. Всі учасники/батьки дітей, включених до дослідження, дали інформовану згоду.

54 хворих на АД віком 6-18 років, що спостерігались в Київській міській дитячій клінічній лікарні № 2 з квітня 2021 року по січень 2022 року, були включені в дослідження. Хворі мали ступінь тяжкості за шкалою SCORAD (SCORing for Atopic Dermatitis – шкала для оцінки АД) від 10 до 70. Критеріями включення були тривалість АД понад 1 рік; ступінь тяжкості за шкалою SCORAD – 10-70 балів. Критерії виключення були наступними: лікування системними кортикостероїдами протягом останніх 4 тижнів, лікування місцевими або системними протигрибковими препаратами будь-якого іншого дерматологічного захворювання протягом останніх 4 тижнів, важкі системні захворювання або злоякісні пухлини. В таблиці 1 представлені демографічні, клінічні та серологічні дані.

Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: основну групу, що отримувала крем з кетоконазолом (група А, n=28), та контрольну групу (група Б, n=26). Пацієнти групи А отримували лікування кетоконазолом кремом 2% (1 г крему містить кетоконазолу (у перерахуванні на 100 % речовину) 20 мг) на уражені ділянки шкіри 2 рази на день та необхідними симптоматичними засобами. Діти контрольної групи отримували лише симптоматичну терапію. Термін лікування становив 3 тижні. За обома групами пацієнтів проводили спостереження через 1 місяць після закінчення лікування. До та після лікування реєстрували показник SCORAD, протягом дослідження реєструвались побічні ефекти.

Під час візиту проводили забір сироватки пацієнтів та букального епітелію з використанням букальних щіток з подальшим заморожуванням зразків та їх зберіганням при температурі -20°C. Специфічний IgE до суміші *Malassezia*

(m227) (*Malassezia sympodialis*, *Malassezia globosa* і *Malassezia restricta*), аналізували у 28 хворих з групи А. Усі зразки сироватки аналізували на рівень загального IgE та специфічного IgE до *Malassezia spp.* (m227) за допомогою імунохе-мілюмінесцентного методу на ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Фадія, Швеція). Клас 1 або вище був визначений як позитивний.

ДНК для генотипування екстрагували із зразків букального епітелію з використанням наборів NeoPrep 100 DNA (Лабораторія Неоген, Україна), відповідно до протоколу виробника. Концентрацію ДНК визначали за допомогою NanoDrop спектрофотометра ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США). Реакції ампліфікації проводили з використанням Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, США), кінцевої реакції обсягом 20 мкл, що містив 2X TaqMan Універсальний Master Mix (Applied Biosystems, США), assay C_3130832_10 і матричну ДНК. Ампліфікація фрагментів генів складалася зі стадії денатурації при 95°C протягом 20 с, а потім 40 циклів ампліфікації при 95°C протягом 3 і 60°C протягом 30 сек. Аналіз даних проводився з 7500 Fast Real-Time PCR Software.

Залежно від ступеня тяжкості АД, хворі отримували симптоматичну терапію – топічно крем бетаметазон дипропіонат. Діти групи Б отримували лікування лише у вигляді місцевого застосування емолієнту та крему бетаметазону дипропіонату (1 г крему містить 0,64 мг бетаметазону дипропіонату) на уражені ділянки шкіри на 7-14 днів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакету IBM SPSS Statistics Base (версія 22) та програмного забезпечення EZR версія 1.32 (графічний інтерфейс середовища R (версія 2.13.0)). Відмінність в ефективності терапії між двома підгрупами та вплив віку, статі, генотипу та сенсibiliзації до *Malassezia* на ефективність терапії визначалась за допомогою W-критерія Вілкоксона, в кожній підгрупі до та після лікування – за допомогою T-критерію Вілкоксона, та вважалась статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі учасники завершили дослідження. Обидві групи були порівнювані між собою за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю захворювання, рівнем загального IgE ($p > 0,05$; табл. 1). У 28 хворих групи А було визначено специфічний IgE до суміші *Malassezia* (m227), сенсibiliзацію було

виявлено у 9 дітей (32 %), серед них середній рівень склав $9,3 \pm 10$ МО\мл.

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початку дослідження

Параметри	Група А	Група Б
Хворі на АД, n	28	26
Вік [роки]	10 [8;13,5]	8,5 [6;12]
Хлопчики/дівчата	17/11	15/11
Тривалість АД, роки	$9,9 \pm 4,3$	$8,5 \pm 4,1$
Бал SCORAD	$37,8 \pm 15,9$	$38,8 \pm 16,9$
Локалізація АД на голові та шиї, n (%)	9	5
Загальний IgE, МО/мл	256 [100;560]	105 [44;306]
sIgE до <i>Malassezia</i> , МО/мл	$9,3 \pm 10,1$	-

Примітка: SCORAD – SCORing for Atopic Dermatitis – шкала для оцінки atopічного дерматиту.

В обох групах дітей спостерігалось покращення стану через 3 тижні після лікування ($p < 0,001$). В групі А покращення показнику SCORAD через 3 тижні від початку лікування склало 46,0 %, а при оцінці через місяць після завершення лікування – 52,6 %. Отже, навіть після завершення терапії спостерігалась позитивна динаміка. В групі Б також спостерігалось покращення показнику SCORAD – 17,0 % через 3 тижні, а при спостереженні через місяць відсоток покращення SCORAD від початкового складав всього 9,3 % (рис. 1). Різниця в показниках Δ SCORAD між групами А та Б була статистично значима ($W=465,0$, $p < 0,001$). Отже, діти, що отримували додатково до терапії кетоконазол, мали достовірно кращу динаміку показнику тяжкості.

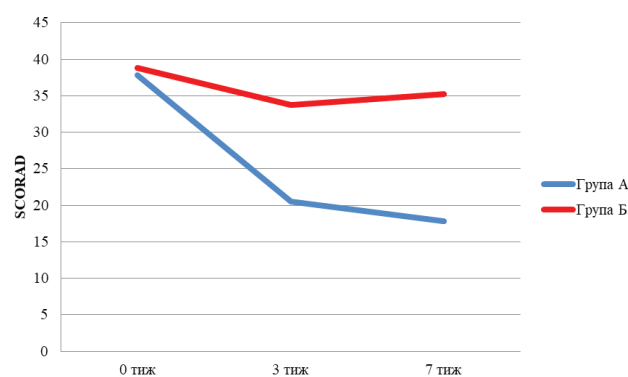


Рис. 1. Динаміка показнику SCORAD в групах А та Б на 3-й та 7-й тиждень від початку лікування

Ми вивчили вплив таких факторів, як вік, стать, наявність сенсibiliзації до *Malassezia*, наяв-

ність патологічного генотипу GG поліморфізму rs7309123 в гені Dectin-1 на ефективність терапії кетоконазолом у дітей в групі А. Хоча ефективність протигрибкової терапії може залежати від перерахованих факторів, ми не виявили достовірної різниці в покращенні показнику SCORAD (Δ SCORAD) в підгрупах залежно від віку, статі та наявності сенсibiliзації до *Malassezia* (рис. 2).

У дітей в групі А аналіз розподілу генотипів поліморфізму rs7309123 в гені Dectin-1 показав, що 4 дітей (53,6 %) мали генотип CC, 13 (46,4 %) були гетерозиготами (CG), 11 (39,3 %) мали варіант GG. Ефективність лікування залежала від наявності мінорної гомозиготи: Δ SCORAD в підгрупі дітей з генотипами CC та CG був достовірно більший, ніж в підгрупі дітей з генотипом GG ($20,2 \pm 11,5$ та $13 \pm 6,5$, відповідно, $T=2,12$, $p=0,044$). Це може бути обумовлено тим, що діти, що мають мінорний генотип, мають порушене розпізнавання грибкових лігандів, тому *Malassezia* може мати менше значення в патогенезі їх захворювання, і це буде визначати відповідь на терапію.

Протягом дослідження не повідомлялося про серйозні системні побічні ефекти та несприятливі події від лікування.

Основною метою протигрибкового лікування АД є зменшення колонізації шкіри, тим самим зменшуючи кількість алергену, що викликає гіперчутливість I типу. Існує достатньо мало дослі-

джень, що вивчали роль протигрибкових препаратів в лікуванні АД. В одному дослідженні було показано, що у пацієнтів з АД, які отримували протигрибкові препарати (ітраконазол), спостерігалось зниження специфічного IgE до *Malassezia*, кількості еозинофілів, а також покращення показників клінічної тяжкості [19]. Призначення місцевих протигрибкових засобів, пероральних протигрибкових засобів або їх комбінації показало хорошу відповідь у 100 % випадків досліджуваних хворих на АД, що локалізований на голові та шиї, які отримували дупілюмаб [3]. Найбільш кращим в даному дослідженні лікуванням було застосування перорального ітраконазолу та/або кетоконазолу крему. Середній час лікування становив 3 тижні. Є повідомлення про чотири випадки АД у чоловіків із екземою на обличчі, рефрактерною до лікування дупілюмабом, які успішно лікували місцевим кетоконазолом [20].

Протигрибкова ефективність кетоконазолу добре вивчена в лікуванні себорейного дерматиту, який, як відомо, пов'язаний з дріжджовими грибами *Malassezia*. Існує дев'ять досліджень із загальною 1944 пацієнтами, які вивчали використання місцевого кетоконазолу для лікування себорейного дерматиту. Початкові дослідження були зосереджені на застосуванні 2 % крему кетоконазолу для місцевого застосування протягом 4 тижнів з клінічною ефективністю від 63,4 % до 90 % у

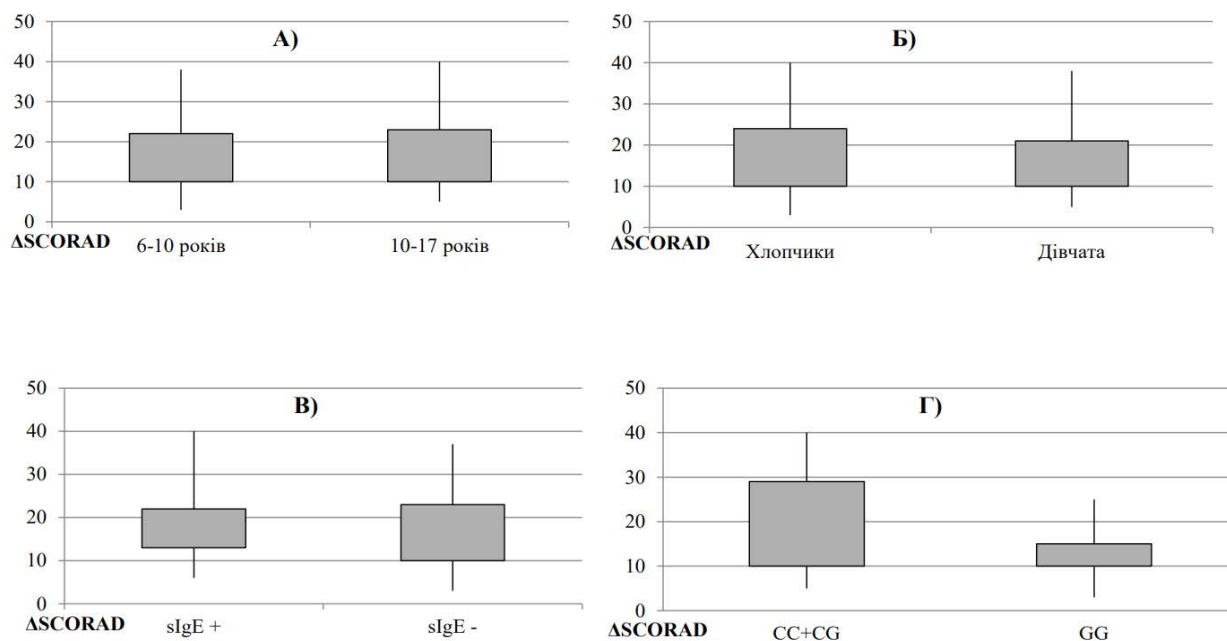


Рис. 2. Δ SCORAD в підгрупах дітей в залежності від віку (А) ($T=0,21$, $p=0,835$), статі (Б) ($T=0,35$, $p=0,729$), наявності специфічного IgE до *Malassezia* (В) ($T=0,95$, $p=0,351$) та генотипу (Г) ($T=2,12$, $p=0,044$)

шести дослідженнях за участю 275 дорослих пацієнтів (вік від 12 до 78 років). Крем кетоконазол перевершував контрольний засіб і був еквівалентний 1 % крему гідрокортизону, 0,05 % клобетазолу 17-бутирату крему та 0,75 % метронідазолу гелю [21]. Одне педіатричне дослідження за участю 48 дітей (віковий діапазон від 2 тижнів до 2 років) продемонструвало, що клінічна відповідь на лікування 2 % кремом кетоконазолу (31 %) була еквівалентна 1 % крему гідрокортизону (35 %) через тиждень [22]. Також добре вивчена ефективність кетоконазолу крему в лікуванні висівкоподібного лишая, що також спричинений надмірним зростанням дріжджів *Malassezia*. У семи дослідженнях (загалом 689 пацієнтів, вік від 13 до 71 року) використовували місцевий кетоконазол. Чотири дослідження продемонстрували, що при застосуванні 2 % крему кетоконазолу 1 раз на добу двохтижневим курсом рівень одужання становить 80-90 %, а частота рецидивів становить 0-30 %. Крім того, встановлено, що 2 % крем кетоконазол не поступається 1 % крему клотримазолу, 1 % крему тербінафіну та пероральному кетоконазолу 200 мг/добу [14].

Побічні явища, пов'язані з місцевим застосуванням кетоконазолу, за літературними даними, виникали у 5-32 % популяції. Усі побічні ефекти були від легкого до середнього ступеня тяжкості; не повідомлялося про тяжкі випадки [14]. В нашому дослідженні не спостерігалися побічні ефекти застосування кетоконазолу.

Хоча деякі нечисленні попередні дослідження та наші результати демонструють покращення стану шкіри при лікуванні АД кетоконазолом, залишається незрозумілим, чи полягає механізм ефективності препарату в зменшенні запалення, чи в зменшенні колонізації шкіри грибом *Malassezia*. Це обумовлює потребу в подальших дослідженнях.

ВИСНОВКИ

Наші результати демонструють ефективність застосування кетоконазолу в лікуванні АД, як додаткової терапії: хворі на АД, що приймали кетоконазол крем 2 % місцево, мали достовірно кращу динаміку показнику SCORAD, ніж діти, що отримували тільки традиційну терапію.

Подяки. Автор висловлює подяку пацієнтам та їхнім батькам, Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, сектор Молекулярна фізіологія.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Це дослідження профінансовано з державного бюджету. Наукове дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (№ 0120U100804).

REFERENCES

1. Volosovets OP, Bolbot Yu.K, Beketova GV, Berezenko VS, Umanets TR, Rechkina OO, Mitiuriaeva-Korniyko IO, Volosovets TM, Pochinok TV. [Allergic and non-allergic skin diseases in children of Ukraine: a retrospective study of the prevalence and incidence over the past 24 years]. *Medicni perspektivi*. 2021;26(3):188-196. [in Ukrainian]. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.3.242319. View at: Publisher Site: <https://medpers.dmu.edu.ua/2021-tom-xxvi/n-3#volosovets-op-bolbot-yuk-beketova-hv-berezenko-vs-umanets-tr-rechkina-oo-mitiuriaieva-korniiko-io-volosovets-tm-pochynok-tv-alerhichni-ta-nealerhichnikhvoroby-shkiry-v-ditei-ukrainy-retrospektyvnedoslidzhennia-za-ostanni-24-roky> URL: PubMed: <https://medpers.dmu.edu.ua/issues/2021/N3/188-196.pdf>
2. Volosovets O, Kryvopustov S, Mozyrskaya O. [The role of skin microbiome in the development of atopic dermatitis in children]. *Child's health*. 2021; 16(3): 251-256. [in Ukrainian]. DOI: 10.22141/2224-0551.16.3.2021.233911 View at: Publisher Site: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1432>
3. Navarro-Triviño FJ, Ayén-Rodríguez Á. Study of Hypersensitivity to *Malassezia furfur* in Patients with Atopic Dermatitis with Head and Neck Pattern: Is It Useful as a Biomarker and Therapeutic Indicator in These Patients? *Life (Basel)*. 2022 Feb 16;12(2):299. DOI: 10.3390/life12020299 View at: Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/2/299> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35207586/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876740/>
4. Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL Jr. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Med Mycol*. 2018 Apr 1;56(suppl_1):S10-S25. DOI: 10.1093/mmy/myx134

- View at:
 Publisher Site: https://academic.oup.com/mmy/article/56/suppl_1/S10/4925974?login=false
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29538738/>
5. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol*. 2016; 55(5):494-504. DOI: 10.1111/ijd.13116
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.13116>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26710919/>
6. Kohsaka T, Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Kamegashira A, Hide M. Different hypersensitivities against homologous proteins of MGL_1304 in patients with atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2018 Jan;67(1):103-108. DOI: 10.1016/j.alit.2017.05.009
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893017300631?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655443/>
7. Maarouf M, Saberian C, Lio PA, Shi VY. Head-and-neck dermatitis: Diagnostic difficulties and management pearls. *Pediatr Dermatol*. 2018 Nov;35(6):748-753. DOI: 10.1111/pde.13642
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pde.13642>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152560/>
8. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015 May 29;4(6):1217-28. DOI: 10.3390/jcm4061217
 View at:
 Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2077-0383/4/6/1217>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26239555/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484996/>
9. Hau CS, Kanda N, Watanabe S. Suppressive effects of antimycotics on thymic stromal lymphopoietin production in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2013 Sep;71(3):174-83. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.023
 View at:
 Publisher Site: [https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811\(13\)00143-6/fulltext](https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811(13)00143-6/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23688403/>
10. Bogiatzi SI, Guillot-Delost M, Cappuccio A, Bichet JC, Chouchane-Mlik O, Donnadiou MH, Barillot E, Hupé P, Chlichlia K, Efremidou EI, Aractingi S, Bayrou O, Soumelis V. Multiple-checkpoint inhibition of thymic stromal lymphopoietin-induced TH2 response by TH17-related cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):233-40.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.038
 View at:
 Publisher Site: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(12\)00714-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(12)00714-2/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22664159/>
11. Wong AW, Hon EK, Zee B. Is topical antimycotic treatment useful as adjuvant therapy for flexural atopic dermatitis: randomized, double-blind, controlled trial using one side of the elbow or knee as a control. *Int J Dermatol*. 2008;47(2):187-91. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03414.x
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2008.03414.x>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18211496/>
12. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. *J Dermatol Sci*. 2012;67(1):37-43. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.04.004
 View at:
 Publisher Site: [https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811\(12\)00136-3/fulltext](https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811(12)00136-3/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591815/>
13. Ishibashi Y, Sugita T, Nishikawa A. Cytokine secretion profile of human keratinocytes exposed to Malassezia yeasts. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;48(3):400-9. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2006.00163.x.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/femspd/article/48/3/400/506749?login=false>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17069617/>
14. Choi FD, Juhasz MLW, Atanaskova Mesinkovska N. Topical ketoconazole: a systematic review of current dermatological applications and future developments. *J Dermatolog Treat*. 2019 Dec;30(8):760-771. DOI: 10.1080/09546634.2019.1573309

- View at:
 Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2019.1573309?journalCode=ijdt20>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30668185/>
15. Tao R, Wang R, Wan Z, Song Y, Wu Y, Li R. Ketoconazole 2% cream alters the skin fungal microbiome in seborrheic dermatitis: a cohort study. *Clin Exp Dermatol*. 2022 Jun;47(6):1088-1096. DOI: 10.1111/ced.15115.
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.15115>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092701/>
16. Galvis-Marín JC, Rodríguez-Bocanegra MX, Pulido-Villamarín ADP, Castañeda-Salazar R, Celis-Ramírez AM, Linares-Linares MY. [In vitro antifungal activity of azoles and amphotericin B against *Malassezia furfur* by the CLSI M27-A3 microdilution and Etest® methods]. *Rev Iberoam Micol*. 2017 Apr-Jun;34(2):89-93. [in Spanish]. DOI: 10.1016/j.riam.2016.05.004
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140616300560?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214276/>
17. Joo H, Upchurch K, Zhang W, Ni L, Li D, Xue Y, Li X-H, Hori T, Zurawski S, Liu Y-J, Zurawski G, Oh SK. Opposing Roles of Dectin-1 Expressed on Human Plasmacytoid Dendritic Cells and Myeloid Dendritic Cells in Th2 Polarization. *J Immunol*. 2015;195(4):1723-1731. DOI:10.4049/jimmunol.1402276
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/195/4/1723/108970/Opposing-Roles-of-Dectin-1-Expressed-on-Human>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123355/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530104/>
18. Chen MJ, Hu R, Jiang XY, Wu Y, He Z-P, Chen J-Y, Zhan L. Dectin-1 rs3901533 and rs7309123 Polymorphisms Increase Susceptibility to Pulmonary Invasive Fungal Disease in Patients with Acute Myeloid Leukemia from a Chinese Han Population. *Curr Med Sci*. 2019;39(6):906-912. DOI:10.1007/s11596-019-2122-3
 View at:
 Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11596-019-2122-3>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845221/>
19. Ikezawa Z, Kondo M, Okajima M, Nishimura Y, Kono M. Clinical usefulness of oral itraconazole, an antimycotic drug, for refractory atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004 Nov-Dec;14(6):400-6
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15564204/>
20. Okiyama N, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Inoue S, Kubota N, Saito A, Watanabe R, Fujisawa Y, Igawa K. Successful topical treatment with ketoconazole for facial rashes refractory to dupilumab in patients with atopic dermatitis: case reports. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):e474-e476. DOI: 10.1111/jdv.16383
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16383>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215964/>
21. Seckin D, Gurbuz O, Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: A randomized, double-blind study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2007;21(3):345-350. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01927.x
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2006.01927.x>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17309456/>
22. Wannanukul S, Chiabunkana J. Comparative study of 2% ketoconazole cream and 1% hydrocortisone cream in the treatment of infantile seborrheic dermatitis. *J Med Assoc Thai*. 2004 Sep;87 (Suppl 2):S68-71.
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16083165/>

Article history:

Received: 06.12.2022
 Revision requested: 12.12.2022
 Revision received: 18.12.2022
 Accepted: 27.12.2022
 Published: 30.12.2022

THE ROLE OF ANTIFUNGAL THERAPY IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

*Mozyrska O.V.**Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

elenmoz85@gmail.com

Relevance. Atopic dermatitis (AD) is a common multifactorial disease in which allergens from the yeast *Malassezia* can worsen the severity of the disease. Local application of antimycotic drugs can reduce the allergen load on the skin and improve its condition.

Objective: The aim of this study was to evaluate the effectiveness of ketoconazole 2% cream in the treatment of AD in children as an additional therapy, and the effect of sensitization to *Malassezia* and polymorphism rs7309123 in the Dectin-1 gene on the effectiveness of treatment.

Materials and methods. 54 patients with atopic dermatitis aged 6-18 years were included in the study. Patients were randomized into two groups: a group receiving ketoconazole cream 2% (n=28) and a control group (n=26). Specific IgE to *Malassezia* was analyzed in 28 patients of the main group. Genotyping of the rs7309123 polymorphism in the Dectin-1 gene was performed in a group of patients using real-time PCR. Atopic dermatitis disease activity was evaluated before and after treatment using the SCORAD.

Results. Improvement was observed in both groups of children in 3 weeks after treatment ($p < 0,001$). Children who received ketoconazole in addition to therapy had significantly better dynamics of the severity indicator, compared to the control group ($W=465,0$, $p < 0,001$). The rs7309123 polymorphism in the Dectin-1 gene affected the effectiveness of treatment: Δ SCORAD in the subgroup of children with the CC and CG genotypes was significantly higher than in the subgroup of children with the pathological GG genotype ($20,2 \pm 11,5$ and $13 \pm 6,5$, respectively, $T=2,12$, $p=0,044$).

Conclusion. This study demonstrated the effectiveness of ketoconazole in the treatment of atopic dermatitis as an additional therapy.

Key words: ketoconazole, atopic dermatitis, *Malassezia*, children