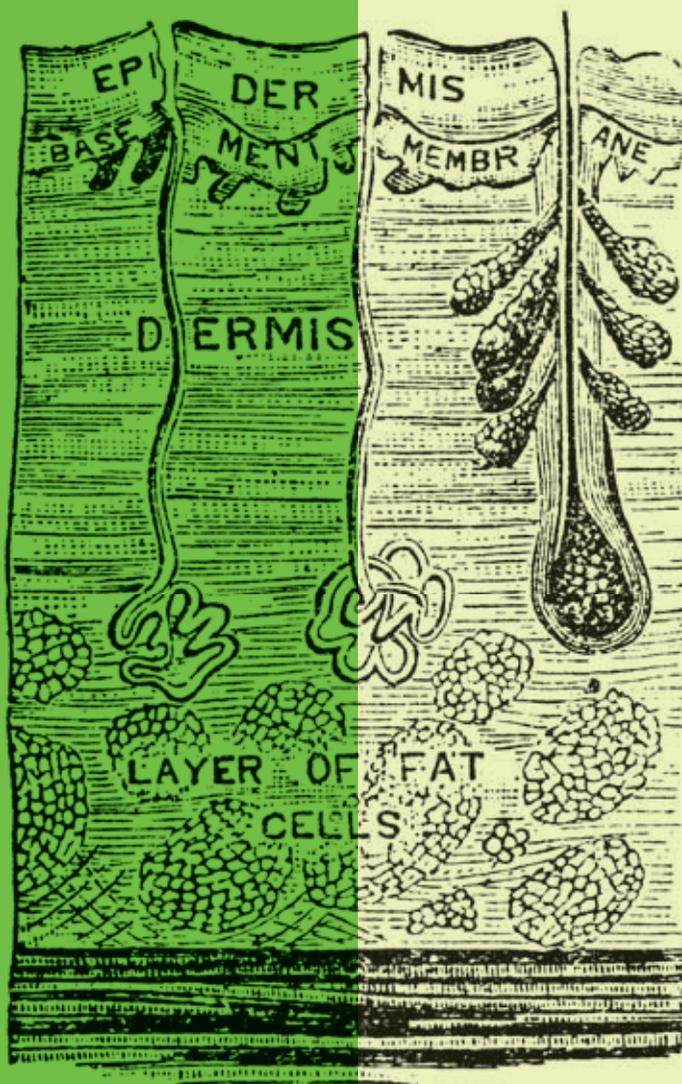


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

дерматовенерология
и дерматокосметология №2, 2018



№

34

Основы базового ухода за кожей при атопическом дерматите

10

Иммуногенность генно-инженерных биологических препаратов и эффективность лечения псориаза

20

Заместительная терапия в трихологии: современный взгляд на проблему

36



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Обрети уверенность с препаратом Козэнтикс

Это не просто лечение псориаза. Это моя полноценная жизнь!⁵

- ✓ **Достижение чистой* или почти чистой кожи** у 8 из 10 пациентов^{†, 1}**
- ✓ **Эффективность в терапии**
 - псориатического артрита^{†, 2}
 - псориаза ногтей^{†, 3, 4}
 - ладонно-подошвенного псориаза^{†, 5}
 - псориаза волосистой части головы^{†, 6}



Это Козэнтикс

Реклама

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ О ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС⁷ Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл; РУ № ЛП-003780

Примечание для врача
Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.
Показания к применению
 • Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия.
 • Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами.
 • Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.
Способ применения и дозы
Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.
Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.
 Для пациентов с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНОα (фактор некроза опухоли) или для пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести рекомендуется доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.
 Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Использование изображения не является изображением реальных пациентов.

щем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.
Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.
Противопоказания
 Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата.
 Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.
 Беременность и период грудного вскармливания.
Особые указания и меры предосторожности
 • **Инфекции:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением. Препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано.
 • **Болезнь Крона:** следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс.
 • **Реакции гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.
 • **Поскольку съемный колпачок предвательно заполненного шприца с устройством для пассивной защиты иглы / предвательно заполненного шприца в автоинъекторе содержит производные натурального научного латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса.**
 • **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс.
Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.
Побочное действие
Очень часто (≥ 10%): инфекции верхних дыхательных путей; **часто (от 1 до 10%):** ринит, фарингит, герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, ринорея, диарея, крапивница; **часто неизвестно:** кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек; **нечасто** (от 0,1 до 1%): кандидозная инфекция полости рта, грибовое поражение кончика стопы, наружный отит, нейтропения, кандидозный.
 Полный список неблагоприятных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению.
Взаимодействия
 Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидазоламом (субстратом изофермента CYP3A4).
 НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.

1. Thaci, D. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep; 73 (3): 400-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013. 2. Kavanaugh A, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Follow-Up From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar; 29(3): 347-355. DOI: 10.1002/acr.22111. 3. Abstracts of Poster Presentations: MauiDem 2017. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017 May; 10(Suppl): 57-531. 4. Reich K, Sullivan J, Avenberger P, et al. FRODO2 Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results from The Transfiguring Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 603-604. 5. Gottlieb A, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 70-80. 6. Bagel J, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct; 77 (4): 667-674. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс; РУ № ЛП-003780.
 * PASI 100 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 100%.
 ** PASI 90 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 90%.
 † 79% пациентов достигают PASI 90* и 44,3% пациентов достигают PASI 100* к 16-й неделе терапии¹. Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование CLEAR¹, n = 334, p < 0.0001, NRI.
 ‡ У 84% пациентов с псориатическим артритом не отмечено прогрессии структурных изменений суставов в течение минимум 2 лет терапии². Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное, многоцентровое исследование FUTURE 1², n = 606, full analysis set.
 § 63,2% пациентов достигают улучшения по NAPS1 на 32-й неделе терапии при псориазе ногтей³. NAPS1 – индекс тяжести псориаза ногтей. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование TRANSFIGURE³, n = 66, p < 0.0001.
 ¶ У 88,5% пациентов наблюдается улучшение по drPASI при ладонно-подошвенном псориазе через 80 недель терапии⁴. drPASI – индекс площади поражения с тяжелой степенью тяжести ладонно-подошвенного псориаза. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, мультицентровое исследование GESTURE⁴, n = 69, p < 0.0001, NRI.
 †† У 52,9% пациентов наблюдается достижение PSSI 92 при псориазе волосистой части головы уже к 12-й неделе терапии⁵. PSSI 90 – улучшение индекса тяжести псориаза головы PSSI на 90%. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование⁵, n = 51, p < 0.001, NRI.
 ††† DLQI – индекс качества жизни, связанный с дерматологическим заболеванием.

Эффективная
фармакотерапия. 34/2018.
Дерматовенерология
и дерматокосметология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. Д.С. БОРДИН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. БУЛАНОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук Ю.Ю. КИРЯЧКОВ

докт. мед. наук, проф. Г.Г. КРИВОБОРОДОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук М.В. ПЕТРОВА

докт. мед. наук, проф. Н.А. ПЕТУНИНА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. В.И. РУДЕНКО

докт. мед. наук Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.М. СМИРНОВА

докт. мед. наук, проф. В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Дерматовенерология и дерматокосметология»

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

Редакционный совет направления

«Дерматовенерология и дерматокосметология»

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, М.А. ГОМБЕРГ, В.И. КИСИНА,

С.В. КЛЮЧАРЕВА, Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИЛОВА,

С.А. МАСЮКОВА, В.А. МОЛОЧКОВ, А.В. МОЛОЧКОВ,

Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, Е.С. СНАРСКАЯ,

И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН,

А.Н. ХЛЕБНИКОВА, А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Дерматовенерология и дерматокосметология»

А. РОДИОНОВА (a.rodionova@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЁВСТАФЬЕВА,

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 15 000 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedr.ru

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов. Любое воспроизведение

материалов и их фрагментов возможно только

с письменного разрешения редакции журнала. Мнение

редакции может не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте www.umedr.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Клиническая эффективность

- Е.С. СНАРСКАЯ, Я.Н. МЕДВЕДЕВА
Возможности космецевтических средств в топической терапии вульгарных акне 4
- Е.С. СНАРСКАЯ, Я.Н. МЕДВЕДЕВА
Атопический дерматит: новые аспекты патогенеза и основы базового ухода за хрупкой кожей 10

Обзор

- В.В. СОБОЛЕВ, А.В. ТРЕТЬЯКОВ, А.А. ШЕВЦОВА, З.Г. КОКАЕВА,
А.Г. СОБОЛЕВА, И.Е. ДАНИЛИН, Л.Р. САКАНИЯ, И.М. КОРСУНСКАЯ,
Е.А. КЛИМОВ
Связь между однонуклеотидной заменой T > C в гене MIR22 и развитием псориаза 16

Лекции для врачей

- Л.С. КРУГЛОВА, А.А. ХОТКО
Иммуногенность препаратов биологической терапии 20
- С.Ю. ВОРОТНИКОВА, Е.А. ПИГАРОВА, Л.К. ДЗЕРАНОВА
Роль микробиоты кишечника в поддержании метаболического гомеостаза 28

Медицинский форум

- Новое в трихологии 36
- Заместительная терапия протеогликанами 44
- Обсуждение вопросов и критериев инвалидности пациентов с псориазом: барьеры или возможности? 52

Effective Pharmacotherapy. 2018.
Issue 34. Dermatovenereology
and Dermatocosmetology.
Issue 2

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

D.S. BORDIN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. BULANOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

Yu.Yu. KIRYACHKOV, MD, DMSci

G.G. KRIVOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

M.V. PETROVA, MD, DMSci

N.A. PETUNINA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

V.I. RUDENKO, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

Ye.A. SABELNIKOVA, MD, DMSci

O.M. SMIRNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Scientific Editor Dermatovenereology
and Dermatocosmetology**
V.R. KHAYRUTDINOV

Editorial Council

N.I. CHERNOVA, A.G. GADZHIGOROYEVA,

M.A. GOMBERG, V.I. KISINA,

A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,

A.A. KHRYANIN, S.V. KLYUCHAREVA,

N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA,

S.A. MASYUKOVA, V.A. MOLOCHKOV,

A.V. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,

Ye.S. SNARSKAYA, I.B. TROFIMOVA

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. RODIONOVA

a.rodionova@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Efficacy

Ye.S. SNARSKAYA, Ya.N. MEDVEDEVA
Possibilities of Cosmetic Products in Topical Therapy of Acne Vulgaris 4

Ye.S. SNARSKAYA, Ya.N. MEDVEDEVA
Atopic Dermatitis: New Aspects of Pathogenesis and Basics of Main Care
for Fragile Skin 10

Review

V.V. SOBOLEV, A.V. TRETYAKOV, A.A. SHEVTSOVA, Z.G. KOKAYEVA,
A.G. SOBOLEVA, I.Ye. DANILIN, L.R. SAKANIYA, I.M. KORSUNSKAYA,
Ye.A. KLIMOV
The Link Between Single Nucleotide Change T > C in the Gene MIR22
and the Development of Psoriasis 16

Clinical Lectures

L.S. KRUGLOVA, A.A. KHOTKO
Immunogenicity of Biological Therapy Preparations 20

S.Yu. VOROTNIKOVA, Ye.A. PIGAROVA, L.K. DZERANOVA
The Role of Intestinal Microbiota in Maintaining of Metabolic 28

Medical Forum

New in Trichology 36

Proteoglycan Replacement Therapy 44

Discussion on Issues and Disability Criteria of Patients with Psoriasis:
Barriers or Opportunities? 52

**20 февраля
2019**

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Венский медицинский университет
Общероссийская общественная организация РНМОТ

РОССИЙСКО-АВСТРИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Научные руководители:

Л.А. Горячкина, Л.Ю. Борзова, Рудольф Валента

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 (495) 699-14-65, 699-81-84
info@medq.ru, www.medq.ru



Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Возможности космецевтических средств в топической терапии вульгарных акне

Е.С. Снарская, Я.Н. Медведева

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Снарская, snarskaya-dok@maill.ru

В статье рассмотрены современные вопросы патогенеза вульгарных угрей, отмечается важность выбора оптимальной терапевтической стратегии и учета особенностей ухода за проблемной, жирной кожей, склонной к развитию вульгарного акне, воспалению. Представлены механизм действия препаратов новой российской лечебно-косметической линии *AntiAcne*, а также результаты их применения.

Ключевые слова: вульгарное акне, подростки, ежедневный уход за проблемной кожей, лечебно-косметическая линия *AntiAcne*

Эпидемиология

От вульгарных угрей (*acne vulgaris*) разной степени тяжести страдает от 35 до 80% подростков развитых стран [1–3]. Не случайно данный дерматоз является самой распространенной патологией кожи у лиц 12–16 лет. У девочек угри появляются раньше, чем у мальчиков. Высыпания локализуются преимущественно на лице – в 75% случаев. Кожа лица и спины поражается в 16% случаев. Последнее десятилетие отмечается тенденция к развитию заболевания в более позднем возрасте (25 лет и старше) [4]. По данным европейских исследователей, вульгарные угри возникают у 18,4% женщин и 8,3% мужчин [3]. При этом у лиц мужского пола пик распространенности патологии приходится на возраст до 16 лет, у лиц женского пола – после 23 лет.

Патогенез

Патогенез акне мультифакторный и генетически обусловленный. Среди подростков, чьи родители

или близкие родственники страдали акне выше средней степени тяжести, распространенность данной формы заболевания оказалась в два раза выше, чем у подростков без отягощенного семейного анамнеза, – 20 против 9,8%. Отягощенная наследственность по линии матери увеличивала риск появления вульгарных угрей у ребенка в три раза, по линии отца – в два раза [5]. По данным американских ученых, генетические особенности определяют формирование устойчивых к лечению форм акне во взрослом возрасте [6]. Благодаря современным инновационным молекулярно-биологическим исследованиям коренным образом изменились представления о патогенезе вульгарных угрей. В частности, получены убедительные данные о наличии субклинического воспаления как основного звена патогенеза акне. Установлено, что в 28% случаев воспалительные элементы акне развивались *de novo*, минуя стадию комедонов [7]. L.H. Kircik и соавт.

предложили новую концепцию патогенеза акне, согласно которой воспаление предшествует образованию комедонов и гиперкератинизации. Воспаление в сально-волосяном фолликуле возникает еще до формирования элементов сыпи и проявляется значительным повышением количества CD4⁺-Т-лимфоцитов, макрофагов, экспрессии интерлейкина 1 и интегринов альфа. Особого внимания заслуживает тот факт, что повышение маркеров воспаления происходит как в месте последующего формирования элементов акне, так и на участках здоровой кожи. Это открытие позволило предположить, что традиционно считавшиеся невоспалительными микрокомедоны, а также открытые и закрытые комедоны на самом деле являются воспалительными [8–10].

Классификация

Наиболее удобной и часто используемой на практике считается классификация, предложенная Американской академией дерматологии. Согласно данной классификации выделяют следующие степени акне [11, 12]:

- легкую степень (наличие закрытых и открытых комедонов, а также до десяти папул);
- среднюю (многочисленные комедоны, единичные или многочисленные папулы и до десяти пустул, единичные узелки);
- тяжелую (многочисленные комедоны, множественная папулопустулезная сыпь, до трех узлов);



- очень тяжелую (выраженная воспалительная реакция в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов, кист, фистул и рубцов).

Терапия и особенности ухода за кожей

Терапевтическая стратегия при вульгарных угрях в подростковом возрасте должна быть направлена прежде всего на раннее купирование интенсивного воспалительного процесса. Обязательно учитываются тип кожи, пол, возраст, дерматологические и сопутствующие соматические заболевания. Важно также соблюдение комплаенса, ориентирование на личностные, социальные и другие обстоятельства пациентов [13].

Чаще всего своевременное начало адекватного ухода за кожей способствует нормализации процессов салоотделения и регрессу единичных элементов акне.

Патогенетическую терапию следует назначать с учетом клинической формы и остроты процесса, средства для базового ухода за кожей – с учетом возраста (бережное очищение, адекватное увлажнение, эффективная фотопротекция).

Анатомо-физиологические особенности кожи подростков обуславливают тщательный выбор косметических манипуляций и базовых линий для ежедневного ухода за проблемной кожей. Важно отметить, что при ведении подростков необходимо информировать родителей о спектре назначаемых процедур, механизмах их действия и ожидаемых эффектах. Кроме того, необходим комплексный и аналитический подход к оценке состояния кожи, длительное наблюдение и контроль за регулярностью процедур ухода.

Установлено, что pH кожи подростков имеет более щелочной показатель, чем кожа взрослых. Проницаемость рогового слоя для различного рода веществ у детей до 16 лет также повышена [14]. Отличительной особенностью состава кожи детей и подростков является ее повышенная гидратация. В коже подростков содержится до 10–15% воды организма.

Перечисленные особенности строения кожи подростков определяют характер течения акне, в частности превалирование островоспалительных процессов.

Требования к средствам базового ухода

Ежедневный базовый уход должен отвечать двум основным требованиям:

- 1) правильное очищение;
- 2) адекватное увлажнение.

Применяемые средства должны бережно очищать кожу, при этом не пересушивать ее. Для очищения проблемной кожи категорически не рекомендовано использовать мыло. Кислотно-щелочной баланс здоровой кожи лица варьируется в пределах 5,2–5,7. Именно такая среда является благоприятной для полезной микрофлоры кожи и сдерживает рост патогенных микроорганизмов. Мыло ощелачивает кожу, что приводит к ее мацерации и более легкому повреждению. Как следствие, она становится более уязвимой для разных инфекционных агентов. Поэтому для достижения качественного очищения кожи необходимо применять средства с pH < 7,0 [15, 16].

К средствам, которые применяются для увлажнения кожи, также предъявляются строгие требования. Текстура таких средств должна быть легкой. Они не должны содержать веществ, способствующих возникновению комедогенного эффекта. Лечебными космецевтическими средствами, отвечающими требованиям, изложенным выше, являются только средства аптечной линии. Данные средства способствуют устранению различных проблем с кожей, а не только маскируют недостатки. Они гипоаллергенны, безопасны и обладают доказанной эффективностью. Подбором таких средств должен заниматься врач-дерматовенеролог, что позволяет осуществлять полноценный уход за кожей как при проведении системной медикаментозной терапии, так и в период ремиссии. Необходимо отметить, что полноценный ежедневный уход за кожей, склонной к акне, на начальных этапах заболе-

вания способствует нормализации секреции сальных желез и существенно снижает выраженность клинических проявлений дерматоза.

Линия средств для лечебного ухода AntiAcne

Большой интерес представляет российская космецевтическая линия средств AntiAcne (компания RealCosmetics (RCS)), которая предназначена для ухода за молодой жирной и комбинированной кожей, склонной к воспалению.

Иновационным компонентом средств лечебной косметики RCS является запатентованный комплекс Сепиконтроль® A5 (Capryloyl glycine (and) sarcosine (and) cinnamomum zeylanicum bark extract). Сепиконтроль® A5 нормализует салоотделение, обладает антибактериальным действием, препятствует образованию комедонов и оказывает противовоспалительное действие. К основным действующим компонентам также относятся сера, цитрат серебра, которые воздействуют на мембраны бактерий, повышают резистентность клеток кожи к микроорганизмам, что препятствует увеличению патогенных микроорганизмов (в частности, *Propionibacterium acnes*). Антиоксидант bis-ethylhexyl hydroxydimethoxy benzylmalonate, входящий в состав средства, препятствует окислению кожного сала, за счет этого оказывается комедонолитическое, противосеборейное и противовоспалительное действие. Свободные альфа-гидроксикислоты способствуют уменьшению гиперкератоза и увеличению глубины проникновения лекарственных веществ в кожу. Гиалуронат натрия стимулирует обновление кожи и способствует ее увлажнению. Масло чайного дерева оказывает антибактериальное и заживляющее действие.

Таким образом, средства лечебной косметики RCS представляют собой полноценную систему, компоненты которой не только способствуют регрессу воспалительных элементов и препятствуют образованию новых, но и предупреждают развитие симптомокомплекса пост-

дерматокосметология



акне. Преимуществами препаратов данной линии являются высокая комплаентность, нежная текстура и приятный аромат. В отличие от большинства других средств для ухода за проблемной кожей их можно наносить на все участки кожи лица.

В линию средств AntiAcne входят крем-актив, крем «День-ночь», средство для умывания и маска-гоммаж. Крем-актив предназначен для профилактики и устранения воспалительных элементов на коже лица, зоны декольте и спины. Синергизм активных компонентов препарата направлен на основные звенья патогенеза акне и профилактику развития симптомокомплекса постакне (табл. 1 и 2). Рекомендовано совместное использование препарата со средством для умывания RCS

для повышения лечебного эффекта системной терапии (антибиотиков, ретиноидов).

Крем «День-ночь» используется для регулярного ухода за жирной и проблемной кожей лица. Он оказывает себорегулирующее действие, предотвращая появление воспалительных элементов (табл. 3 и 4). Рекомендуется применять в комбинации с лекарственными средствами, вызывающими сухость кожи. Способ нанесения – небольшое количество крема распределяют тонким слоем на коже после ее предварительного деликатного очищения средствами для очищения RCS или маской-гоммаж.

Средство для умывания RCS создано на основе безопасных пенообразующих веществ природного происхождения и специ-

альных смягчающих компонентов, обладающих доказанным себорегулирующим и кератолическим действием. Оно деликатно очищает кожу от загрязнений, сохраняя естественный защитный барьер и таким образом способствуя ее оздоровлению. Содержит высокоэффективные антибактериальные и противовоспалительные компоненты. В комбинации с кремом «День-ночь» обеспечивает необходимый гигиенический уход и препятствует развитию воспаления.

Маска-гоммаж деликатно очищает кожу. В состав средства входят компоненты натурального происхождения и биологически активные вещества. Они способствуют не только удалению загрязнения, но и регенерации кожи. Активные

Таблица 1. Эффекты активных компонентов крема-актив при акне

Симптомы заболевания/риски	Специальные элементы	Гликолевая кислота	Сера медицинская	Цитрат серебра	Масло чайного дерева	Антиоксидант	Гиалуронат натрия
Гиперсекреция себума							
Фолликулярный гиперкератоз							
Бактериальная микрофлора							
Воспаление							
Риск постакне							

Примечание. Цветом обозначено перекрытие возможностей.

Таблица 2. Подтверждение эффективности компонентов крема-актив

Компонент	Свойство	Применение/исследование	Препарат сравнения
Сера медицинская	Оказывает себорегулирующее, кератолическое, антибактериальное и противовоспалительное действие	Широко применяются препараты с 5%-ным веществом	–
Тридецил салицилат + C12-C15-алкил лактат	Против акне	<i>In vivo</i>	Плацебо
Гликолевая кислота (альфа-гидроксидные, или фруктовые)	Ускоряет отслаивание ороговевших клеток, обеспечивает pH 4–5	Широко используется в косметологии	–
Масло чайного дерева (терпинен-4-ол)	Оказывает антибактериальное, заживляющее действие	<i>In vivo/mic</i>	–
Цитрат серебра	Является природным антибиотиком, не формирует резистентности	<i>Mic</i>	–
Бис-этилгексилгидроксидиметоксисбензилмалонат	Препятствует окислению кожного сала, тем самым оказывает комедонолитическое, противосеборейное и противовоспалительное действие	<i>In vivo</i>	Плацебо
Гиалуронат натрия	Увлажняет, стимулирует процессы обновления и заживления	<i>In vivo</i> <i>In vitro</i>	Плацебо
Диметил изосорбид	Мягко усиливает пенетрацию активного вещества в кожу, повышает эффективность средства	<i>In vivo</i>	Плацебо



Одобрено
дерматологами*.
Подтверждена эффективность
и безопасность*.

* Клинические исследования по протоколу «Опыт применения лечебно-косметических препаратов «RCS» линейка «AntiAcne» в топической терапии пациентов с вульгарными угрями.

Клиника кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Космецевтическая линия RCS AntiAcne может быть рекомендована к широкому использованию в качестве сопровождающей терапии системными препаратами вульгарного акне лёгкой и средней степени тяжести и/или монотерапии легкой степени.

* Испытаны средства: RCS AntiAcne крем день-ночь для жирной и проблемной кожи, склонной к акне, RCS AntiAcne средство для умывания для жирной и проблемной кожи, склонной к акне.



ингредиенты увлажняют и смягчают кожу, нормализуют ее защитные функции. Рекомендуемая частота применения – два-три раза в неделю. Маску можно использовать в комбинации со средством для умывания и кремом-актив при проведении терапии топическими ретиноидами.
Космецевтическая линия средств для лечебного ухода AntiAcne за жирной, проблемной кожей,

склонной к акне, успешно применялась у 30 пациентов с вульгарным акне легкой и средней степени тяжести. Возраст больных варьировался от 14 до 28 лет. Комплексный уход с помощью средств AntiAcne осуществлялся ежедневно в течение 60 дней. На фоне применения лечебной косметики в качестве монотерапии у 50% пациентов с легкой степенью заболевания была

достигнута ремиссия, у 36,7% – значительное улучшение состояния кожного покрова, у 13,3% – улучшение. Это выражалось в отсутствии островоспалительных элементов, уменьшении количества комедонов, значительном уменьшении жирного блеска. При вульгарном акне средней степени тяжести применение средств два раза в день в течение четырех недель привело к значительному

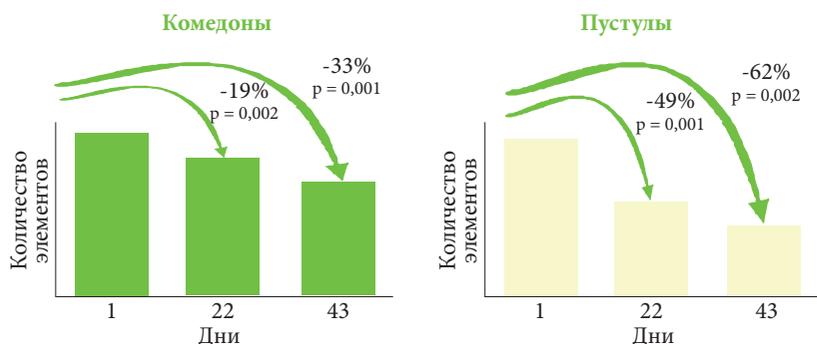
Таблица 3. Эффекты активных компонентов крема «День-ночь»

Симптомы заболевания/риски	Специальные эмульгенты	Фитосфингозин	Ниацинамид	Натуральный альфа-бисаболол	Сепиконтроль® A5	Антиоксидант	Цитрат серебра
Гиперсекреция себума							
Комедоны							
Бактериальная микрофлора							
Воспаление							
Нарушение гидролипидного баланса/ недостаточная увлажненность							
Снижение защитных функций							

Примечание. Цветом обозначено перекрытие возможностей.

Таблица 4. Подтверждение действия активных компонентов крема «День-ночь»

Компонент	Свойство	Применение/исследование	Препарат сравнения
Тридецил салицилат + C12-C15-алкил лактат	Против акне	<i>In vivo</i>	Плацебо
Амид никотиновой кислоты, ниацинамид, витамин PP	Оказывает широкий спектр действия – от омолаживающего до противовоспалительного, сокращает воспаление на 60% и превосходит по этому показателю антибиотик (снижение воспаления на 43%)	<i>In vivo</i>	Клиндамицин
Фитосфингозин	Обладает противовоспалительным, антимикробным, противогрибковым, себорегулирующим действием, синергизм с ниацинамидом	<i>In vivo</i>	Плацебо и в комбинации с бензоил-пероксидом
Сепиконтроль® A5	Нормализует салоотделение, оказывает антибактериальное действие, препятствует образованию комедонов, оказывает противовоспалительное действие	<i>In vivo</i> <i>In vitro</i>	Плацебо
Цитрат серебра	Оказывает антибактериальный и противогрибковый эффект	<i>Mic</i>	–
Натуральный альфа-бисаболол	Оказывает мощное противовоспалительное действие	<i>In vitro</i>	Плацебо
Бис-этилгексилгидроксидиметоксисбензилмалонат	Обладает антиоксидантным, противосеборейным и противовоспалительным эффектами	<i>In vivo</i>	Плацебо
Диметил изосорбид	Усиливает пенетрацию активного вещества в кожу, повышает эффективность средства	<i>In vivo</i>	Плацебо



Влияние средств AntiAcne на количество воспалительных и невоспалительных элементов

уменьшению количества воспалительных и невоспалительных элементов (рис.).

Заключение

Космецевтическая линия AntiAcne RCS создана на основе

компонентов с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности, основа каждого продукта усиливает эффективность активных составляющих препаратов.

Средства космецевтической линии AntiAcne обладают высокой эффективностью в лечебном уходе за кожей пациентов с вульгарными угрями легкой и средней степени тяжести и могут быть рекомендованы к широкому использованию в качестве дополнения к системной терапии, а при легкой степени тяжести – в качестве монотерапии. ●

Литература

- Олисова О.Ю. Современные подходы к местной терапии угревой болезни // Consilium Medicum. Приложение. Дерматология. 2008. № 1. С. 11–15.
- Rzany B., Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2006. Vol. 4. № 1. P. 8–9.
- Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. М., 2009.
- Акилов О.Е., Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. и др. Угри (асне). Практическая дерматокосметология. М.: Медицина, 2003. С. 234–254.
- Олисова О.Ю., Снарская Е.С., Острецова М.А. Вульгарное акне. Методическое пособие для врачей. М., 2016. С. 4–30.
- Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 5. P. 945–973.
- Do T.T., Zarkhin S., Orringer J.S. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 58. № 4. P. 603–608.
- Kircik L.H. Re-evaluating treatment targets in acne vulgaris: adapting to a new understanding of pathophysiology // J. Drugs Dermatol. 2014. Vol. 13. № 6. P. s57–60.
- Rocha M.A., Costa C.S., Bagatin E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions // Inflamm. Allergy Drug Targets. 2014. Vol. 13. № 3. P. 162–167.
- Leeming J.P., Holland K.T., Cuncliffe W.J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions // Br. J. Dermatol. 1988. Vol. 118. № 2. P. 203–208.
- Zaleski-Larsen L.A., Fabi S.G., McGraw T., Taylor M. Acne scar treatment: a multimodality approach tailored to scar type // Dermatol. Surg. 2016. Vol. 42. Suppl. 2. P. S139–149.
- Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология. М.: Медицина, 2003.
- Акне. Клинические рекомендации / под ред. А.А. Кубанова. М.: Дзэкс-пресс, 2010.
- Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Амелина П.О. и др. Дерматокосметология подросткового возраста // Руководство по дерматокосметологии / под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского. СПб.: Фолиант, 2008.
- Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология. 2005. № 6. С. 368–376.
- Lloyd S.M. Toll-like receptors in skin // Adv. Dermatol. 2008. Vol. 24. P. 71–87.

Possibilities of Cosmetic Products in Topical Therapy of Acne Vulgaris

Ye.S. Snarskaya, Ya.N. Medvedeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena Sergeyevna Snarskaya, snarskaya-dok@maill.ru

The article discusses the current issues of acne vulgaris pathogenesis, the importance of choosing the optimal therapeutic strategy and taking into account the features of care for problem, oily skin prone to the development of acne vulgaris, as well as inflammation. Provided the mechanism of drugs action of the new Russian medical and cosmetic line AntiAcne, as well as the results of their application.

Key words: acne vulgaris, adolescents, daily care for problem skin, treatment-and-cosmetic line AntiAcne



Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Атопический дерматит: новые аспекты патогенеза и основы базового ухода за хрупкой кожей

Е.С. Снарская, Я.Н. Медведева

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Снарская, snarskaya-dok@maill.ru

Рассматривается патогенез атопического дерматита, а также современные подходы к его лечению. Обосновывается целесообразность проведения комплекса реабилитационных мероприятий для поддержания физиологических функций кожного покрова у таких больных, в частности использования препаратов лечебной линии RealCosmetics AntiAtopy. Предложены схемы ухода за чувствительной кожей, склонной к атопии.

Ключевые слова: атопический дерматит, ксероз, лечебно-косметическая линия AntiAtopy

Атопический дерматит (АтД) – хронический иммунозависимый дерматоз с рецидивирующим течением. Патология признана актуальной медико-социальной проблемой. Данным дерматозом страдают лица обоего пола и разных возрастных групп. Частота его встречаемости в развитых странах достигает 15–30% среди детей и 2–10% среди взрослых [1, 2]. Установлено, что в большинстве случаев заболевание развивается у лиц с наследственной предрасположенностью. Если атопическим дерматитом стра-

дают оба родителя, риск его развития у ребенка повышается до 80%. При наличии заболевания только у одного из родителей таковой снижается до 40–50% [3, 4]. Атопический дерматит чаще развивается у женщин, чем у мужчин – 65 против 33% [5]. Молекулярно-генетические исследования последних лет позволили выдвинуть новую концепцию развития АтД. В настоящее время выделяют три ведущих патогенетических механизма: генетическая обусловленность, нарушение целостности кожного барьера, иници-

ация ряда иммунных реакций, приводящих к развитию аллергического воспаления в кожном покрове [6–8].

Ранее была признана модель «изнутри – наружу» (inside – outside). Развитие непереносимости целого ряда пищевых и других веществ приводило к тому, что последние становились аллергенами и вызывали развитие АтД [9].

Альтернативная концепция патогенеза АтД базируется на том, что первичным звеном является врожденное нарушение функции кожного барьера, обусловленное патологическими изменениями в дифференцировке клеток зернистого слоя эпидермиса вследствие мутации гена, ответственного за синтез филагрина (ФЛГ). Таким образом, патогенез АтД представляет собой модель «снаружи – внутрь» (outside – inside) [10, 11]. Эти данные послужили причиной изменения подходов и принципов терапии данного дерматоза.

На сегодняшний день установлено, что АтД является мульт-



тифакторным воспалительным дерматозом с нетипичным иммунным ответом организма на различные аллергены. Дебют заболевания, его течение и степень тяжести обусловлены взаимодействием предрасполагающих к его развитию генов и триггерных факторов, таких как неблагоприятное течение беременности и родов, эндокринные нарушения, инфекционные агенты, контактные раздражители (нарушение правил и режима ухода за кожей, нерациональное использование синтетических моющих средств, шампуней и лосьонов с повышенными значениями рН). Необходимо отметить, что восприимчивость к триггерным факторам зависит от возраста больного и его эндогенных конституциональных особенностей. При АтД наблюдается мутация гена ФЛГ – белка, участвующего в формировании защитного эпидермального барьера. Нарушение целостности последнего обуславливает проникновение патологических агентов и формирование острого воспаления.

Новый подход к терапии АтД направлен на улучшение барьерных свойств кожи, что позволит длительно контролировать безрецидивное течение. Всем больным АтД вне зависимости от степени тяжести патологического процесса показаны специальные средства для лечебного ухода за кожей.

При выборе терапевтической стратегии следует учитывать клиническую картину дерматоза (гиперемия, зуд, жжение и отек), а также особенности кожи (сухость и раздражение кожи, шелушение и повышенная чувствительность), которые отмечаются в той или иной степени на протяжении всего периода ремиссии [12].

Рецидивирующее и подострое торпидное течение АтД обусловлено развитием поствоспалительного ксероза из-за нарушения процесса увлажнения

Рецидивирующее и подострое торпидное течение АтД обусловлено развитием поствоспалительного ксероза из-за нарушения процесса увлажнения кожного покрова вследствие изменения его липидного состава

кожного покрова вследствие изменения его липидного состава.

Реабилитационные мероприятия, проводимые во время терапии АтД для поддержания физиологических функций кожи, предполагают применение профессиональных лечебно-косметических топических препаратов. Они способны не только контролировать состояние кожного покрова, но и восстанавливать его физиологические показатели. Использование традиционных косметических средств типа масс-маркет в целях коррекции этих показателей нецелесообразно, так как в их состав входят окклюзионные компоненты, представляющие собой нефизиологические липиды (парафин, вазелин, петролатум, силиконы, акрилаты и др.). Они создают водонепроницаемые окклюзионные пленки. Как следствие, краткосрочный эффект увлажнения (один-два часа).

Одним из главных компонентов эпидермального барьера являются липиды, которые делятся на две фракции:

- 1) липиды кожного сала, расположенные на поверхности кожи и частично проникшие в межклеточное пространство верхних слоев рогового слоя;
- 2) межклеточные липиды, заполняющие пространство между роговыми чешуйками и скрепляющие их.

Источники, состав и функции этих двух липидных фракций различаются, однако их совместный вклад в поддержание защитной функции рогового слоя исключителен. Если в роговом слое по той или иной при-

чине возникает дисбаланс липидов, это приводит к снижению его барьерного потенциала, что и наблюдается у иммуносупрессивных пациентов [13, 14].

Топическая коррекция поствоспалительного ксероза кожи заключается в коррекции прежде всего липидного дисбаланса. Для этого следует применять средства, которые восстанавливают и поддерживают барьерную функцию кожи и способны имитировать действие кожного сала, длительно (до 24 часов) увлажнять ее, обеспечивая эффект влажного компресса, корректировать дисбаланс межклеточных липидов. Добиться указанного выше эффекта можно только с помощью правильного сочетания и соотношения компонентов препарата (в рамках физиологических норм с рН 5,5) (при ксерозе, как правило, наблюдается защелачивание) [15].

Одним из факторов, усугубляющих ситуацию при ксерозе кожи, является неконтролируемый процесс трансэпидермальной потери воды. Данный физиологический процесс необходим для обеспечения нормальной жизнедеятельности кожи. Патологическое повышение трансэпидермальной потери воды происходит в том случае, если скорость повреждения эпидермального барьера превышает скорость его восстановления [16]. Поэтому при уходе за кожей при АтД следует помнить:

- увлажнение кожи необходимо проводить не менее двух раз в день;
- эффективность применения увлажняющих средств увеличивается сразу после кратковременных водных процедур;



- рекомендованы средства лечебно-косметической линии, содержащие гидрофобные и гидрофильные увлажняющие вещества;
- продолжительность применения зависит от клинической ситуацией и может быть не ограничена по времени.

Средства российской инновационной лечебно-косметической линии AntiAtopy (компания RealCosmetics (RCS)) соответствуют всем требованиям, предъявляемым к средствам для долгосрочной терапии и профилактики обострений АТД. В нее входят средства как для ухода, так и для гигиены, что избавляет от необходимости их подбора. Серия включает:

- ✓ крем «Экспресс-помощь» для ухода за кожей при обострении АТД, ее раздражении, мацерации, воспалении, зуде и расчесах;
- ✓ крем-биомиметик для ежедневного ухода за кожей с покровом;
- ✓ гель для душа для ежедневной гигиены кожи и волосистой части головы;
- ✓ крем-эмолент для ежедневного увлажнения сухой/очень сухой/чувствительной кожи.

Основой *крема «Экспресс-помощь»* является эмульсия типа «вода в масле», поэтому средство легко проникает в верхнюю часть рогового слоя. Обращая направление потока кожной влаги внутрь, реализует свое смягчающее действие. Входящий в состав продукта ультраочищенный ланолин значительно уменьшает симптомы ксероза, устраняет трещины, гематомы, боль, раздражение. Его применение в течение двух недель ускоряет заживление кожи подобно действию физиологических липидов. Д-пантенол и натуральный альфа-бисабол, выделенный из бразильского дерева *Vanillostopsis*, оказывают мощный противовоспалительный, антибактериальный и противогрибковый эффекты. Применение крема

«Экспресс-помощь» одновременно с лекарственной терапией в период обострения АТД способствует физиологическому восстановлению эпидермального барьера и целостности рогового слоя.

Крем-биомиметик, основой которого является ламеллярная эмульсия, укрепляет липидный слой кожи за счет имитации природного механизма (биомиметически). Изостеарил, включенный в состав средства, способствует усилению кожного барьера, что отмечается уже после первого применения, эффективно снижает трансэпидермальную потерю влаги. Ненасыщенные жирные кислоты – линолевая, линоленовая и гамма-линоленовая, содержащиеся в препарате, – необходимы для построения липидного слоя кожи. Совместное применение крема-биомиметика и геля для душа линии AntiAtopy способствует снижению шелушения, зуда, сухости кожи, лихенизации.

Особое значение при уходе за хрупкой атопичной кожей отводится средствам для гигиены. Следует подчеркнуть, что уход за этим типом кожи необходимо начинать с бережного очищения.

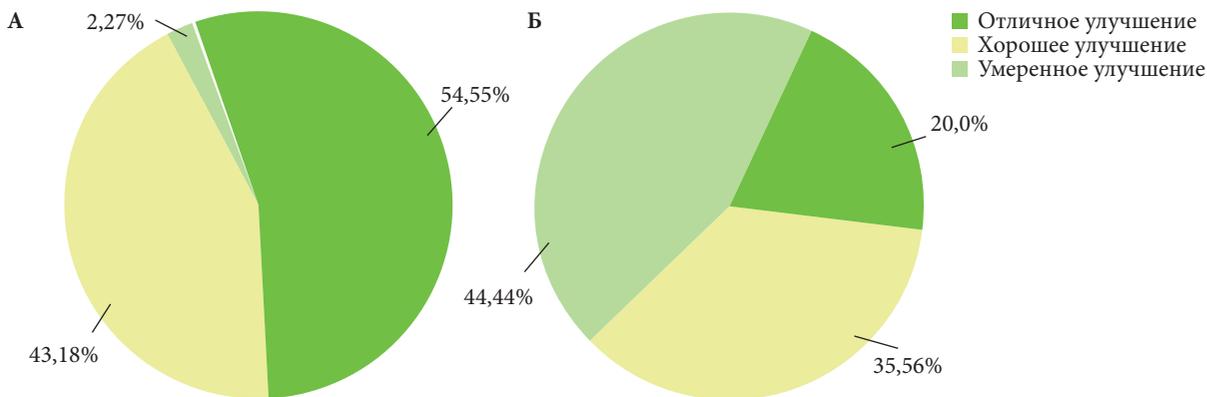
Гель для душа линии AntiAtopy имеет безщелочную основу. Входящий в его состав эмолент С12-13-алкил лактат (производное молочной кислоты) мягко очищает кожу, обеспечивает адекватное увлажнение, уменьшает сухость, не нарушая при этом гидролипидную мантию. Он имеет физиологический рН 5,5, что является необходимым условием для бережного ухода за кожей, склонной к атопии. Ниацинамид (витамин РР), также входящий в состав геля, стимулирует работу фермента, участвующего в синтезе керамидов, и таким образом способствует нормализации гидролипидного баланса, обеспечивает стойкое восстановление эпидермального барьера. Гель для

душа рекомендован для ежедневного очищения кожи и не имеет ограничений по частоте применения.

Крем-эмолент представляет собой эмульсию. Он создан из компонентов, продемонстрировавших эффективность при АТД. Липидная фракция препарата представлена маслами ши и араганы. Полученные методом холодного безэкстракционного прессования масла максимально сохраняют свои полезные компоненты. Они образуют невидимую защитную пленку, которая препятствует проникновению бактериальной и грибковой инфекции. Крем-эмолент оказывает длительное успокаивающее действие на хрупкую, чувствительную кожу. Не содержит отдушек, красителей и парабенов. Оптимальная рекомендуемая частота использования – три-четыре раза в день.

Нами была изучена эффективность топических средств линии AntiAtopy RCS, разработанных для сухой/очень сухой/чувствительной кожи, склонной к атопии: геля для душа, крема «Экспресс-помощь», крема-биомиметика. В частности, оценивалось их влияние на интенсивность и продолжительность клинических проявлений патологии (шкала атопического дерматита – Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)), интенсивность зуда и нарушение сна, связанное с кожными поражениями и зудом.

Для оценки влияния средств на дермоэпидермальные структуры проводились ультразвуковое исследование с помощью сканера DUB-USB (Германия) 75 Мгц и конфокальная лазерная сканирующая микроскопия на аппарате VivaScope 1500 (Lucid Inc., США). Для оценки увлажненности кожи определялась трансэпидермальная потеря воды (норма < 20 г/м²/ч) с использованием аппарата Tewameter MPA 580 (Sk-electronic, Германия). Исследования проводились



Оценка результатов лечения в основной (А) и контрольной группах (Б)

до и после топической терапии (не ранее 21-го дня после лечения).

Участники исследования были разделены на две группы. В основную группу (n = 30) вошли 20 больных АтД легкой и средней степени тяжести в возрасте от 15 до 48 лет и десять больных идиопатическим ксерозом кожи в возрасте от 19 до 55 лет. Они получали стандартную терапию и лечебно-косметические средства линии AntiAtopy RCS. Контрольную группу (n = 15) составили лица с аналогичными формами патологий: десять пациентов с АтД в возрасте от 16 до 43 лет и пять – с ксерозом кожи в возрасте от 20 до 56 лет. Все пациенты этой группы получали только стандартную терапию.

Стандартная терапия предполагала применение антигистаминных, десенсибилизирующих препаратов и топических глюкокортикостероидов.

Лечебно-косметические средства линии AntiAtopy RCS применяли по следующей схеме: гель для душа – один раз в день в качестве специального лечебного средства гигиены, крем-биомиметик – один раз в день сразу после водных процедур, наносили на кожу лица, шеи, конечностей и туловища, крем «Экспресс-помощь» – два раза в день, применялся локально

на участки с признаками воспаления (эритема, папулы, лихенизация, экскориации, зуд).

Курс комплексной топической терапии проводился всем пациентам основной группы в течение 21 дня с последующим динамическим наблюдением в течение 30 дней.

Исходные значения SCORAD у всех пациентов в среднем составили $17,23 \pm 2,4$ балла.

При оценке терапевтического эффекта в основной группе зафиксировано улучшение состояния кожных покровов: отличное – у 16 (54,55%) больных, хорошее – у 13 (43,18%), умеренное – у одного (2,27%) пациента. Лиц без улучшения и/или с ухудшением патологического процесса не зарегистрировано (рис.).

Анализ данных контрольной группы свидетельствовал о средней эффективности лечения (рисунок). Отличное улучшение зарегистрировано у троих (20,0%) пациентов, хорошее – у пятерых (35,56%), умеренное – у семерых (44,44%) больных. Пациентов без улучшения и/или с ухудшением также не установлено.

В основной группе ежедневное применение средств лечебно-косметической линии AntiAtopy RCS способствовало достоверному снижению индекса SCORAD – в среднем с $17,23 \pm$

$2,4$ до $6,85 \pm 1,56$ балла ($p < 0,05$), что составило 71,94%.

В контрольной группе на фоне стандартной терапии снижение индекса SCORAD происходило менее интенсивно, однако также достоверно – с $17,23 \pm 2,4$ до $8,55 \pm 0,77$ балла ($p < 0,05$), что составило 56,98%.

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов основной группы ремиссия была устойчивой в течение всего периода наблюдения.

Применение лечебно-косметических препаратов линии AntiAtopy RCS в комплексной терапии АтД и идиопатического ксероза кожи является эффективным, способствует увеличению сроков ремиссии, увеличивает эффект стандартного лечения. Это подтверждается выраженным клиническим улучшением у 56,75% больных (депрессия средних значений SCORAD на 71,94%), устранением дневного и ночного зуда у 90% пациентов и улучшением качества жизни на 76,41%. В контрольной группе выраженное клиническое улучшение наблюдалось лишь у 20% (среднее снижение SCORAD на 56,98%), устранение зуда – у 15,56%, улучшение качества жизни – на 36,38%.

Эффективность топических препаратов линии AntiAtopy RCS подтверждена также



результатами сканограммы кожи, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo*. В основной группе выявлено достоверное улучшение показателей экзогенности эпидермиса и достоверное увеличение степени гидратации (по показателям динамики степени экзогенности структур эпидермиса и дермо-эпидермального соединения) – с $0,089 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) до $0,112 \pm 0,03$ мкм ($p < 0,05$).

Применение лечебно-косметических препаратов линии AntiAtopy RCS способствовало быстрому и стойкому нивелированию клинических симптомов атопического дерматита и ксероза кожи, таких как эритема, лихенизация, папулы, эксфолиация, зуд, стянутость, шелушение. Так, в основной группе показатель трансэпидермальной потери влаги составил в среднем $30,04 \pm 2,3$ г/м²/ч до лечения и $14,11 \pm 1,4$ г/м²/ч после лече-

ния. Продемонстрирована безопасность проводимого лечения, что в целом позволяет констатировать целесообразность и высокую эффективность терапии с использованием препаратов линии AntiAtopy RCS у пациентов с АД и ксерозом кожи.

Комплаенс применения топических препаратов линии AntiAtopy RCS оценен пациентами как высокий. Все больные отмечали удобство их использования. ●

Литература

1. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов (РОДВ) / под ред. А.А. Кубановой. М.: Дэкс-Пресс, 2008.
3. Кочергин Н.Г. Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001.
4. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Мазитова Л.П. Атопический дерматит у детей – проблемы и решения // РМЖ. 2006. Т. 14. № 19. С. 44–49.
5. Асхаков М.С., Воронкова Е.Б. Особенности генетического фактора в наследовании полигенных заболеваний кожи // Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и курортологии. Сборник материалов по итогам научно-практической конференции, посвященной 90-летию дерматовенерологической службы Ставропольского края и 75-летию СтГМУ, 2014. С. 40–43.
6. Addor F.A., Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis // An. Bras. Dermatol. 2010. Vol. 85. № 2. P. 184–194.
7. Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis – seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance // Vet. Dermatol. 2013. Vol. 24. № 1. P. 3–9.
8. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity // J. Dermatol. Sci. 2013. Vol. 70. № 1. P. 3–11.
9. Кожные и венерические болезни. Справочник / под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 2007. С. 28, 304, 222.
10. Эрнандес Е.И. Липидозаместительная терапия в комплексном лечении атопического дерматита // Медицинская косметология. 2011. № 1. С. 42–47.
11. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 52–59.
12. Ключарева С.В. Чувствительная кожа, хронические дерматозы и дерматиты: этиопатогенез и терапия // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 1–7.
13. Lee S.H., Jeong S.K., Ahn S.K. An update of the defensive barrier function of skin // Yonsei Med. J. 2006. Vol. 47. № 3. P. 293–306.
14. De Luca C., Valacchi G. Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli // Mediators Inflamm. 2010. Vol. 2010. ID 321494.
15. Namazi M.R. Nicotinamide as a potential addition to the anti-atopic dermatitis armamentarium // Int. Immunopharmacol. 2004. Vol. 4. № 6. P. 709–712.
16. Tanno O., Ota Y., Kitamura N. et al. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier // Br. J. Dermatol. 2000. Vol. 143. № 3. P. 524–531.

Atopic Dermatitis: New Aspects of Pathogenesis and Basics of Main Care for Fragile Skin

Ye.S. Snarskaya, Ya.N. Medvedeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena Sergeevna Snarskaya, snarskaya-dok@maill.ru

Discussed the pathogenesis of atopic dermatitis and modern approaches to its treatment. Substantiated the necessity of complex rehabilitation activities to maintain the skin physiological functions in such patients, including the use of medications of RealCosmetics AntiAtopy drug treatment line. Schemes of care for sensitive skin prone to atopy are proposed.

Key words: atopic dermatitis, xerosis, AntiAtopy therapeutic and cosmetic line



Одобрено дерматологами*.
Подтверждена эффективность и безопасность*.

* Клинические исследования по протоколу "Опыт применения лечебно-косметических препаратов "RCS" линейка AntiAtopy в топической терапии пациентов с атопическим дерматитом и идиопатическим ксерозом.

Клиника кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Применение топических препаратов "RCS" AntiAtopy способствовало быстрому и стойкому нивелированию клинических симптомов. Продемонстрирована безопасность, что позволяет констатировать целесообразность и высокую эффективность терапии¹ с использованием косметики "RCS" AntiAtopy.

* Испытаны средства: RCS AntiAtopy экспресс-помощь для сухой/очень сухой, чувствительной и склонной к атопии кожи, RCS AntiAtopy Крем-биомиметик для сухой/очень сухой, чувствительной и склонной к атопии кожи, RCS AntiAtopy гель для душа для сухой/очень сухой, чувствительной и склонной к атопии кожи.

1. Терапии лекарственными средствами, назначенными дерматологом.



¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

³ Университетская диагностическая лаборатория, Москва

⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

⁵ Российский университет дружбы народов

⁶ Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий, Москва

Связь между однонуклеотидной заменой T > C в гене MIR22 и развитием псориаза

В.В. Соболев¹⁻³, А.В. Третьяков⁴, А.А. Шевцова⁴,
З.Г. Кокаева⁴, А.Г. Соболева¹, И.Е. Данилин⁵, Л.Р. Сакания¹,
И.М. Корсунская¹, Е.А. Климов^{3, 4, 6}

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

Псориаз – многофакторное полигенное заболевание. Генетические маркеры псориаза до сих пор не выявлены. В то же время сочетанное течение псориаза с тревожными и депрессивными расстройствами позволяет предположить участие в развитии дерматоза ассоциированных с тревожностью генетических маркеров.

Цель исследования: оценить связь между однонуклеотидной заменой T > C в гене MIR22 и псориазом.

Материал и методы. Основную группу составили 88 пациентов с псориазом (L40 согласно Международной классификации болезней – 10), контрольную – 165 необследованных лиц.

Генотипирование проводили с использованием полимеразной цепной реакции – полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК. Статистический анализ осуществляли с помощью программы WinPeri, двустороннего критерия Фишера.

Результаты. Обнаружена ассоциация генотипа TT (замена T > C) с псориазом ($p = 0,030$). Механизмы выявленной связи требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: псориаз, ген MIR22, полиморфизм, генетическая обусловленность

чия в их дифференцировке [1, 2]. Патологический процесс может быть запущен внешними факторами, такими как стрептококковая инфекция, ВИЧ-инфекция, прием препаратов, содержащих соли лития, употребление никотина, алкоголя и т.д. [3–5]. В настоящее время установлено, что псориаз – это многофакторное полигенное заболевание. Однако его генетические маркеры до сих пор не выявлены. Результаты семейных исследований и генотипирования свидетельствуют, что разные локусы ответственны за разные фенотипы псориаза [6]. Поиск связанных с псориазом генов позволил выявить область генома, обуславливающую восприимчивость к псориазу (psoriasis susceptibility 1 – PSORS-1). PSORS-1 – это последовательность протяженностью ≈ 250 kb, расположенная в главном комплексе гистосовместимости на хромосоме 6p21.3.

Необходимо отметить, что PSORS-1 – не только наиболее ассоциированный с псориазом участок, но и наиболее известный во всех популяциях [7, 8].

Псориаз – одно из распространенных хронических заболеваний, обычно проявляющееся эритематозными бляшками на коже. Для него характерны экспансия и активация T-хелперов 1, 17 и 22, синтезирующих цитокины, которые ответственны за гиперпролиферацию кератиноцитов и разли-

Частота встречаемости генотипов SNV rs6502892 в основной и контрольной группах и их связь с развитием псориаза

Генотип	Основная группа, %	Контрольная группа, %	F (p)	Отношение шансов	95%-ный ДИ
ТТ	34,8	20,6	0,030	2,05	1,04–3,99
СС + СТ	65,2	79,4	0,030	0,49	0,25–0,96

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

В развитии псориаза также могут участвовать микроРНК [9]. МикроРНК – это большое семейство высококонсервативных некодирующих коротких (в среднем 22 нуклеотида) РНК, которые регулируют разные биологические процессы, меняя экспрессию генов на посттрансляционном уровне с помощью РНК-интерференции [10]. Исследователи неоднократно отмечали, что микроРНК играют главную роль в регуляции пролиферации, дифференциации и апоптоза клеток [11]. Кроме того, они задействованы в развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в том числе псориаза [12].

Установлена также корреляция между псориазом и тревожными расстройствами, а также депрессией [13]. При этом психические заболевания признаны одним из факторов риска развития псориаза. Тем не менее исследований, описывающих молекулярные механизмы такой связи, не проводилось.

Целью нашего исследования стало выявление связи между псориазом и однонуклеотидной заменой Т > С (rs6502892, NC_000017.11:g.1714314T > C) в гене MIR22, который вовлечен в патогенез панического расстройства [14].

Материал и методы

Выборка пациентов

Образцы крови для анализа получены в больнице № 14 им. В.Г. Короленко.

Основную группу составили 88 пациентов с псориазом (L40 согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра), живущих

в Москве и Московской области. Контрольную – 165 необследованных жителей Москвы и Московской области. Пациенты были осведомлены о целях работы.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Молекулярно-генетический анализ ДНК выделяли из 100 мкл цельной крови с использованием набора Magna™ DNA Prep 100 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Праймеры синтезировали в ООО «ДНК-Синтез» (Россия). Нуклеотидные последовательности праймеров – 5'-GCCCAGCCTCCTCAGCAT-3' и 5'-CTCACATTTCTGGACCTGAGGTAC-3'. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) осуществляли с использованием набора HS Taq ДНК-полимеразы (ЗАО «Евроген», Россия). ПЦР – в амплификаторе T100 (Bio-Rad, США).

Рестриктию продуктов ПЦР проводили с помощью эндонуклеазы Fau I (НПО «СибЭнзим», Россия). Продукты рестрикции разделяли в 2%-ном агарозном геле. Размеры продуктов рестрикции: СС = 85 + 21, ТТ = 105, СТ = 105 + 85 + 21. Для оценки длины фрагмента использовали маркеры молекулярных весов М50 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Электрофорез осуществляли при 10–12 В/см в течение 45–60 минут. Гель фотографировали в ультрафиолетовом излучении с помощью системы iuVCR, подключенной к компьютеру.

Статистический анализ

Для оценки связи исследуемой замены с псориазом использовали

двусторонний критерий Фишера (F (p)), расчеты проводили с помощью программы WinPeri [15]. Модель наследования определяли с использованием информационного критерия Акаике.

Результаты

Обнаруженные генотипы SNV rs6502892 представлены в таблице. Их анализ выявил достоверную связь между генотипом ТТ и псориазом. Для аллеля Т было показано рецессивное наследование.

Обсуждение результатов

Роль полиморфных вариантов гена MIR22 доказана при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [16]. Установлена также ассоциация MIR22 с онкологическими заболеваниями [17].

Исследованная в данной работе однонуклеотидная замена Т > С в гене MIR22 связана с паническим расстройством [14, 18], что подтверждено результатами наших исследований (неопубликованные данные). Однако механизмы такой связи по-прежнему неясны.

До настоящего времени в научной литературе не было представлено ни одного доказательства связи MIR22 с развитием псориаза. Согласно результатам нашего исследования, аллель Т замены Т > С в гене MIR22 ассоциировался с псориазом. Кроме того, продемонстрировано его рецессивное наследование. Механизмы выявленной связи требуют дальнейшего изучения. ●

Исследование не финансировалось публичными, коммерческими или некоммерческими фондами.



Литература

1. Nickoloff B.J., Qin J.Z., Nestle F.O. Immunopathogenesis of psoriasis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2007. Vol. 33. № 1–2. P. 45–56.
2. Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells // J. Invest. Dermatol. 2008. Vol. 128. № 5. P. 1207–1211.
3. Arnett F.C., Reveille J.D., Duvic M. Psoriasis and psoriatic arthritis associated with human immunodeficiency virus infection // Rheum. Dis. Clin. North Am. 1991. Vol. 17. № 1. P. 59–78.
4. Ockenfels H.M. Trigger factors for psoriasis // Hautarzt. 2003. Vol. 54. № 3. P. 215–223.
5. Rongioletti F., Fiorucci C., Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs // J. Rheumatol. Suppl. 2009. Vol. 83. P. 59–61.
6. Samuelsson L., Enlund F., Torinsson A. et al. A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach // Hum. Genet. 1999. Vol. 105. № 6. P. 523–529.
7. Nair R.P., Henseler T., Jenisch S. et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan // Hum. Mol. Genet. 1997. Vol. 6. № 8. P. 1349–1356.
8. Veal C.D., Capon F., Allen M.H. et al. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus // Am. J. Hum. Genet. 2002. Vol. 71. № 3. P. 554–564.
9. Liu Y., Liu Q. MicroRNAs as regulatory elements in psoriasis // Open Med. (Wars.). 2016. Vol. 11. № 1. P. 336–340.
10. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation // Nat. Rev. Genet. 2004. Vol. 5. № 7. P. 522–531.
11. Bueno M.J., Pérez de Castro I., Malumbres M. et al. Control of cell proliferation pathways by microRNAs // Cell. Cycle. 2008. Vol. 7. № 20. P. 3143–3148.
12. Singh R.P., Massachi L., Manickavel S. et al. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2013. Vol. 12. № 12. P. 1160–1165.
13. Guerra-Tapia A., Asensio Martínez Á., García Campayo J. The emotional impact of skin diseases // Actas Dermosifiliogr. 2015. Vol. 106. № 9. P. 699–702.
14. Muñios-Gimeno M., Espinosa-Parrilla Y., Guidi M. et al. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 69. № 6. P. 526–533.
15. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential // Epidemiol. Perspect. Innov. 2011. Vol. 8. № 1. ID 1.
16. Huang Z.P., Wang D.Z. miR-22 in cardiac remodeling and disease // Trends Cardiovasc. Med. 2014. Vol. 24. № 7. P. 267–272.
17. Wang J., Li Y., Ding M. et al. Molecular mechanisms and clinical applications of miR-22 in regulating malignant progression in human cancer (Review) // Int. J. Oncol. 2017. Vol. 50. № 2. P. 345–355.
18. Kim B., Kim M.K., Kim S.W. et al. Association of human microRNAs miR-22 and miR-491 polymorphisms with panic disorder with or without agoraphobia in a Korean population // J. Affect. Disord. 2015. Vol. 188. P. 118–126.

The Link Between Single Nucleotide Change T > C in the Gene MIR22 and the Development of Psoriasis

V.V. Sobolev¹⁻³, A.V. Tretyakov⁴, A.A. Shevtsova⁴, Z.G. Kokayeva⁴, A.G. Soboleva¹, I.Ye. Danilin⁵, L.R. Sakaniya¹, I.M. Korsunskaya¹, Ye.A. Klimov^{3,4,6}

¹ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology

² I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

³ University Diagnostic Laboratory, Moscow

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University

⁵ Peoples' Friendship University of Russia

⁶ Center for Experimental Embryology and Reproductive Biotechnology, Moscow

Contact person: Irina Markovna Korsunskaya, marykor@bk.ru

Psoriasis is a multifactorial polygenic disease. Genetic markers of psoriasis still remain undetected. At the same time, the combined course of psoriasis with anxiety and depressive disorders suggests the participation of anxiety-associated genetic markers in the development of dermatosis.

The aim of the study. To evaluate the association between single nucleotide change T > C in the gene MIR22 and psoriasis.

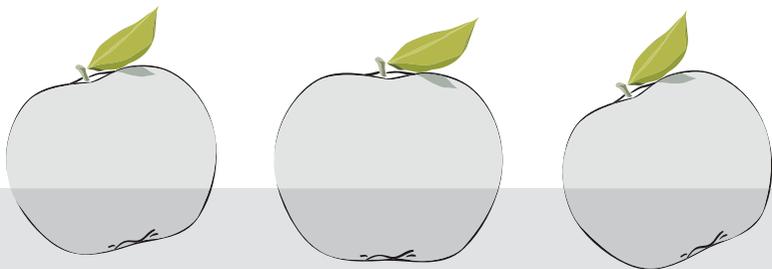
Material and methods. The main group consisted of 88 patients with psoriasis (L40 according to the International Classification of Diseases-10), the control group – 165 unexplored persons.

Genotyping was performed by using polymerase chain reaction – polymorphism of restriction DNA fragment lengths.

Statistical analysis was processed using WinPepi, a two-way Fisher test.

Results. Found the connection of TT genotype (replacement of T > C) with psoriasis ($p = 0.030$). The mechanisms of the identified link require further study.

Key words: psoriasis, gene-MIR22, polymorphism, genetic conditioning



**6 февраля
2019**

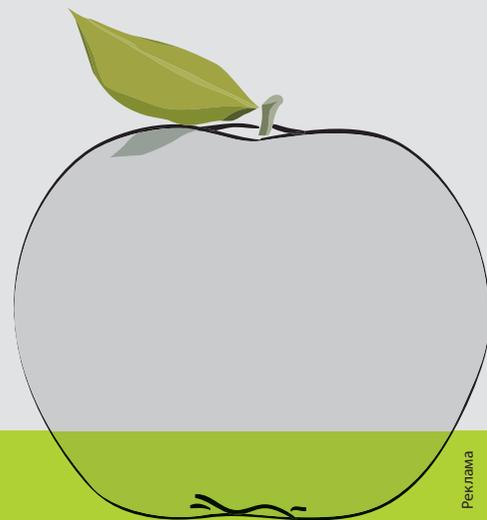
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Общероссийская общественная организация РНМОТ

XII ШКОЛА ЭНДОКРИНОЛОГИИ А.М. МКРТУМЯНА
**ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И
МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ
В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА**

Научный руководитель – А.М. Мкртумян

13.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы



Реклама

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 (495) 699-14-65, 699-81-84
info@medq.ru, www.medq.ru



Иммуногенность препаратов биологической терапии

Л.С. Круглова, А.А. Хотко

Адрес для переписки: Лариса Сергеевна Круглова, kruglovals@mail.ru

Одним из актуальных вопросов использования генно-инженерных биологических препаратов является их неэффективность при псориазе, причины которой до конца не изучены. Первичная неэффективность в большей степени может быть объяснена исходными различиями в преимущественных путях развития псориаза на уровне цитокинового профиля, другими словами, различными генотипами заболевания. Вторичная неэффективность, или ускользание терапевтического эффекта, может быть вызвана рядом причин: образованием антител к моноклональным антителам (иммуногенность препаратов), снижением уровня сывороточного лекарственного препарата и инактивацией рецепторов к препарату.

В статье приведены данные о механизмах развития иммуногенности, а также результаты исследований иммуногенности и сывороточной концентрации разных генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерные биологические препараты, моноклональные антитела, антитела к моноклональным антителам, иммуногенность

Введение

Псориаз – хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание, которое поражает 0,2–8,5% населения [1] и значительно ухудшает качество жизни пациентов [2]. Исследования иммунопатогенеза псориаза свидетельствуют, что провоспалительный цитокин интерлейкин (ИЛ) 17А, продуцируемый различными подтипами Т-хелперных клеток, а также другими врожденными и адаптивными иммунными клетками, играет ключевую роль в развитии псориаза [3].

Секукинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело (мАТ), которое избирательно блокирует ИЛ-17А. Это высокоэффективный препарат для лечения псориаза средней и тяжелой степени, а также псориазического артрита, обеспечивающий устойчивый результат при долгосрочном применении [4]. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности: большинство побочных эффектов, зафиксированных в клинических исследованиях, характеризовались как легкие или умеренные [5].

На сегодняшний день зарегистрировано несколько групп генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), отличающихся по структуре и механизму действия. ГИБП, как правило, очень эффективны при иммуноопосредованных заболеваниях, однако до 30% больных псориазом, получавших терапию ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), прекращали лечение в течение 12–29 месяцев из-за отсутствия первичной эффективности (первичные «неответчики»), или из-за потери эффективности (вторичные «неответчики»), или из-за их непереносимости (развитие побочных эффектов) [6]. Безусловно, биологические препараты в той или иной степени являются иммуногенными. Иммуногенность зависит от ряда факторов, многие из которых изучены недостаточно [7]. Так, использование ГИБП приводит к выработке антител в ответ на мАТ, которые могут влиять на фармакокинетику лекарственного средства, снижать его эффективность или вызывать развитие нежелательных явлений. Образование антимАТ отмечается преимущественно после первого введения в сроки от двух – четырех недель до шести месяцев.

Неэффективность ГИБП при псориазе – один из актуальных вопросов, связанных с использованием препаратов дан-



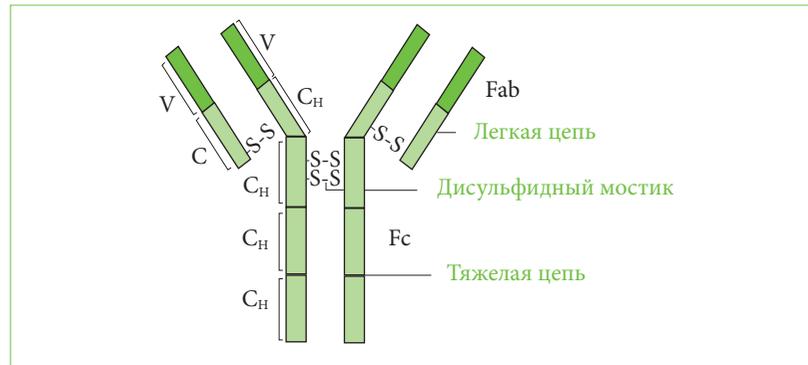
ной группы. При первичной неэффективности в большей степени это может объясняться исходными различиями в преимущественных путях развития псориаза на уровне цитокинового профиля, другими словами, различными генотипами заболевания. Вторичная неэффективность, или ускользание терапевтического эффекта, может развиваться вследствие образования антител к МАТ (иммуногенность препаратов), снижения уровня сывороточного препарата и инактивации рецепторов к препарату [8].

Моноклональные антитела и понятие иммуногенности

Моноклональные антитела – крупные молекулы, разработанные для лечения разных патологий иммунной системы. При обусловленных иммунными нарушениями заболеваниями МАТ способны связываться и с растворимыми мишенями (например, цитокины, в том числе ИЛ-17А), и с рецепторами (например, ИЛ-17Р).

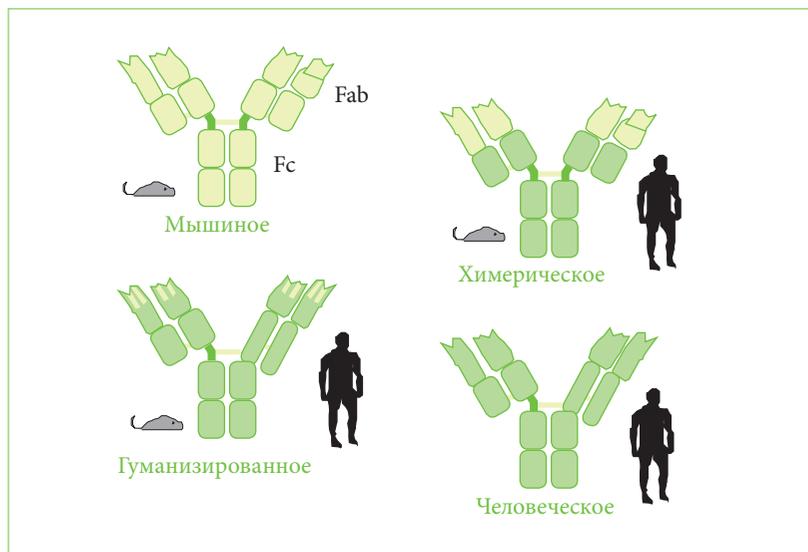
Моноклональные антитела состоят из двойных переменных цепей: легкой (например, иммуноглобулины G 1, 2 или 4) и тяжелой (например, каппа или лямбда), формирующих два идентичных антигенсвязывающих участка. Данные цепи соединяются посредством внутренних дисульфидных мостиков (S-S) (рис. 1).

Каждая цепь состоит из складчатых фрагментов, которые называются переменным и константным доменами иммуноглобулина. Моноклональные антитела могут связываться со многими потенциальными мишенями при заболеваниях, обусловленных нарушениями иммунной системы (ревматоидный и псориатический артрит, псориаз, красная волчанка, атопический дерматит и др.). Речь, в частности, идет о цитокинах, путях активации или ко-стимуляции, адгезивных молекулах, факторах роста и гликопроте-



Примечание. С – константный домен, Fab – антигенсвязывающий участок, Fc – константный фрагмент, V – переменный домен.

Рис. 1. Схема строения моноклонального антитела



Примечание. Fab – антигенсвязывающий участок, Fc – константный фрагмент.

Рис. 2. Виды моноклональных антител

инах. Данные мишени могут быть растворимыми молекулами (например, цитокины плазмы крови или ткани-мишени) или рецепторами, подвергающимися воздействию тех типов клеток, появление которых связано с развитием иммуноопосредованных заболеваний [9].

Первые технологии производства были ограничены получением антител грызунов: в 1980-х гг. 80% МАТ получали от мышей. В дальнейшем были разработаны химерические МАТ, которые получали путем комбинирования аминокислотных остатков более одного

вида. Химерические МАТ, как правило, содержали аминокислотные остатки переменных участков антигенсвязывающих участков антител мыши (грызуна) и аминокислотные остатки константных фрагментов антител человека. Понимание структуры антитела и преимуществ молекулярной биологии способствовало моделированию гуманизованных и даже полностью человеческих МАТ. При производстве гуманизованных АТ последовательности аминокислот антитела грызуна замещаются последовательностями человека с целью повы-



шения их сходства с последовательностями аминокислот антител человека, после чего модифицированные последовательности пересаживаются на домен антитела человека. Гуманизированные мАТ содержат меньше чужеродных компонентов (гипервариабельные участки (ГВУ) антител грызунов), чем химерические мАТ, однако также могут вызывать реакцию иммуногенности. Для получения полностью человеческих мАТ используют трансгенные мышинные технологии (например, секукинумаб) или банк человеческих фаговых отображений (например, адалимумаб) [10] (рис. 2).

Если антитела грызунов содержат 100% чужеродного белка, то химерические антитела – ≈25% белка грызунов, гуманизированные – от 5 до 10%. Человеческие мАТ содержат 100% человеческого белка, поэтому в наименьшей степени провоцируют иммуногенные реакции. Хотя человеческие антитела являются наименее иммуногенными, даже они могут вызывать образование анти-мАТ.

На сегодняшний день под иммуногенностью понимается способность мАТ провоцировать образование противолечательных антител (анти-мАТ). Присутствие анти-мАТ можно рассматривать как результат иммунного ответа на лекарственный препарат.

Анти-мАТ способны негативно влиять на эффективность ГИБП за счет связывания активного центра агента, таким образом они напрямую воздействуют на способность мАТ связываться с мишенью. Кроме того, анти-мАТ могут связываться с участками мАТ, отличными от участков, которые обуславливают их терапевтическую активность. За счет этого обеспечивается непрямое воздействие на их терапевтические свойства (в том числе изменение фармакокинетики или конформационные изменения мАТ). Необходимо

отметить, что иммуногенность может быть как транзиторной, так и постоянной. Транзиторные АТ обладают низкой аффинностью при связывании с лечебным белком (мАТ), имеют незначительное или нулевое клиническое значение и, как следует из названия, не персистируют постоянно. Персистирующие АТ (долгосрочная иммуногенность) способны влиять на клиническую эффективность мАТ и вызывать серьезные, даже угрожающие жизни побочные реакции [11].

В зависимости от механизма формирования выделяют два типа иммуногенного ответа: образование нейтрализующих и образование ненейтрализующих анти-мАТ. Нейтрализующие анти-мАТ связываются с участками мАТ, отвечающими за связывание цитокина-мишени. Это препятствует нейтрализации цитокина и, как следствие, влияет на терапевтический эффект. Нейтрализующие анти-мАТ связываются с участками мАТ, не участвующими в связывании цитокина-мишени. Однако они могут влиять на фармакокинетические свойства лечебного антитела, в том числе период его полувыведения [12].

Помимо влияния на эффективность (первичная неэффективность, эффект ускользания) и фармакокинетические свойства иммуногенность ассоциируется с множеством других негативных последствий, включая острые и неострые реакции. При этом у пациентов, у которых регулярно вырабатываются антитела, инфузионные реакции отмечаются реже. Отсроченная гиперчувствительность может быть обусловлена иммунными комплексами, способными накапливаться в тканях. К острым последствиям иммуногенности относятся инфузионные и аллергические реакции, а также анафилаксия. Неострые реакции могут быть представлены отсроченной гиперчувствительностью

и аутоиммунными реакциями. Последние – в форме перекрестной реактивности анти-мАТ в отношении эндогенного белка, ведущей к истощению или подавлению физиологической активности данного белка [13]. Существует несколько групп факторов, предрасполагающих к развитию реакции иммуногенности в ответ на введение мАТ [13]:

- пациент-специфические факторы (например, иммунный статус);
- заболевание-специфические факторы (например, коморбидность);
- процесс-специфические факторы (например, примеси при производственном процессе);
- антитела или связанные с мишенью факторы (например, сочетание мАТ, растворимые мишени против рецептора-мишени);
- наличие или отсутствие сопутствующей медикаментозной терапии (например, прием метотрексата).

Помимо иммунного статуса пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии, генетического фона необходимо принимать во внимание историю использования родственных групп биологических препаратов, в частности, в отношении возможности развития перекрестной реактивности с уже имеющимися анти-мАТ, образовавшимися в ответ на проводившуюся ранее терапию. Иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат, могут снижать иммуногенность. Биологические молекулы обладают сложной структурой, помимо посттрансляционных модификаций последовательностей аминокислот (гликозилирование или формирование дисульфидных мостиков) вся структура биологического препарата может подвергаться конформации и укладке. Отклонения в процессе производства, например изменение pH, температуры, состава клеточной среды, могут



повлиять на структуру молекулы и, следовательно, лечебного препарата, что приведет к нестабильности всей серии средства вследствие агрегации. Данный факт необходимо учитывать при регистрации биоаналогов (биосимиляров) на территории стран Евросоюза и Америки. Биоаналоги должны регистрироваться по отдельным правилам, с отдельным торговым наименованием. Кроме того, должны быть представлены результаты проведенных клинических исследований.

Структура антитела (полная длина, фрагменты, слияние), состав/композиция, объем дозы и способ введения также могут влиять на иммуногенность.

Мишень антитела сама по себе может являться фактором риска развития иммуногенности, при этом мАТ к растворимым мишеням (внеклеточное связывание) могут быть менее иммуногенными, чем мАТ к мишеням, расположенным на поверхности клеток (например, рецепторам), особенно если рецептор находится на поверхности антиген-презентирующих клеток или интернализован (эндоцитирован) [12, 14].

Исследование иммуногенности и сывороточной концентрации ГИБП

В настоящее время накоплено большое количество данных об иммуногенности и о сывороточной концентрации ГИБП. Наиболее полный системный обзор, в котором проанализирована 21 тыс. публикаций с последующим включением еще 443, был опубликован в 2017 г. [15]. Показатели анти-мАТ широко варьировались у разных биологических агентов и при разных заболеваниях (в обзор включали статьи о применении ГИБП в ревматологии, дерматологии, гастроэнтерологии, иммунологии) и не были сопоставимыми из-за неоднородности иммуноанализа и других методологических особенностей.

Однако самые высокие показатели сывороточных анти-мАТ были зарегистрированы при применении инфликсимаба (0–83%), адалимумаба (0–54%) и биосимиляра инфликсимаба СТ-Р13 (21–52%), самые низкие – секукинумаба (0–1%), устекинумаба (1–11%), этанерцепта (0–13%) и голимумаба (0–19%). Большинство анти-мАТ были нейтрализующими, за исключением относящихся к абатацепту и этанерцепту. Поскольку образование анти-мАТ может увеличить риск потери ответа на терапию, иммуногенность этих препаратов является важным (хотя и не единственным) фактором при решении вопроса об их назначении. Более частые инфузионные реакции были зарегистрированы при использовании инфликсимаба и его биосимиляра СТ-Р13. Кроме того, был сделан вывод, что фоновые иммунодепрессанты/антипролиферативные препараты (например, метотрексат) уменьшают биологическую иммуногенность при всех заболеваниях.

У ВИЧ-позитивных пациентов анти-мАТ образовывались значительно чаще: у 50% пациентов на фоне применения адалимумаба, инфликсимаба и его биосимиляра СТ-Р13, у 20% – секукинумаба, устекинумаба, этанерцепта и голимумаба. Следует отметить, что образование анти-мАТ было связано с уменьшением клинической эффективности нескольких ГИБП/биосимиляра, включая адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, устекинумаб и биосимиляр СТ-Р13.

Анализ иммуногенности ГИБП при ревматоидном артрите проведен по результатам проспективного когортного исследования (с февраля 2004 г. по сентябрь 2008 г. плюс период наблюдения, продолжавшийся до сентября 2010 г.). Все участники исследования (n = 272) получали адалимумаб. Только 148/272 (55%) пациентов завер-

шили все его этапы. В течение 156-недельного периода наблюдения антитела к адалимумабу были выявлены у 76 (28%) пациентов. У 67% из них образование антител началось в первые 28 недель терапии. Пациенты с антителами к адалимумабу выбывали из исследования в связи с неэффективностью терапии чаще, чем пациенты без таковых, – 29 (38%) против 28 (14%) соответственно. У 95/196 (48%) лиц без АТ к адалимумабу отмечалась минимальная активность заболевания. Таковая фиксировалась только у 10/76 (13%) пациентов с антителами к адалимумабу. Образование анти-мАТ часто сопровождалось снижением остаточного уровня адалимумаба и отсутствием ответа на проводимую терапию [16, 17]. Еще в одном рандомизированном двойном слепом двухгодичном исследовании фазы III установлено, что у пациентов с псориазом (n = 618) эффективность этанерцепта с учетом ответа на проводимую терапию не зависела от наличия антител к нему. Для оценки использовали индекс тяжести поражения псориазом (Psoriasis Area Severity Index – PASI) и дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index – DLQI). Профили анти-мАТ-положительной и анти-мАТ-отрицательной когорт оказались аналогичными. Присутствие антител к этанерцепту не оказывало значительного влияния на безопасность такого лечения. АТ к этанерцепту квалифицировались как ненейтрализующие [18].

Иммуногенность изучалась в многоцентровом двойном слепом исследовании фазы III с участием 378 пациентов, страдавших вульгарным псориазом (от средней степени тяжести до тяжелой). Все больные были распределены в соотношении 4:1 для получения инфузий либо инфликсимаба 5 мг/кг, либо плацебо исходно, на второй и шестой



Обобщенные данные об иммуногенности ГИБП при псориазе

Антитело (торговое название)	Тип антитела (технология воспроизведения)	Мишень	Нежелательные явления	Иммуногенность (вид антител)
Адалimumаб (Хумира)	Человеческий (фаговые отображения)	ФНО	Инфекции, лихорадка, диарея, сыпь	2,6–26,0% (нейтрализующие)
Этанерцепт (Энбрел)	Слитый белок (полностью человеческий)	ФНО	Развитие инфекции в месте введения, инфекции	0,5–18,0% (нейтрализующие)
Устекинумаб (Стелара)	Человеческий (трансгенная мышь)	ИЛ-12/ИЛ-23p40	Утомляемость, головная боль, кардиотоксичность, инфекции	3,0–5,0% (нейтрализующие)
Инфликсимаб (Ремикейд)	Химерический (человек и мышь)	ФНО	Инфекции, инфузионные реакции	10,0–15,0% (нейтрализующие)
Бродалумаб	Человеческий	ИЛ-17РА	Инфекции, развитие инфекции в месте введения	5,0–19,0% (нейтрализующие)
Секукинумаб (Козэнтикс)	Человеческий	ИЛ-17А	Инфекции, развитие инфекции в месте введения	0,7% (нейтрализующие)

неделях, затем каждую восьмую неделю до 46-й недели исследования. Наличие антител к инфликсимабу оценивалось на 66-й неделе, поддержание ответа на проводимую терапию – в течение 50 недель. У 56 из 75 пациентов, в отношении которых была доступна информация по исходной постинфузионной концентрации препарата в крови и которым удалось достичь PASI 75 к десятой неделе, отмечалось улучшение по PASI на протяжении 50 недель наблюдения. У больных уже к 30-й неделе срединная прединфузионная концентрация инфликсимаба в сыворотке крови составляла более 1,0 мкг/мл. Указанные значения сохранялись и в последующие недели. У 19 пациентов, у которых ответ на проводимую терапию снизился к 50-й неделе, срединная концентрация инфликсимаба в сыворотке крови составляла менее 1,0 мкг/мл. Оценка фармакокинетических свойств показала, что у пациентов с неопределяемой концентрацией инфликсимаба в сыворотке крови (< 0,1 мкг/мл), включая тех, у кого отмечалось образование антител

к инфликсимабу, поддержание ответа на проводимую терапию на уровне PASI 75 было наименее вероятным [19]. Основные данные по иммуногенности и сывороточной концентрации секукинумаба представлены К. Reich и соавт. (2017). Исследователи проанализировали данные шести клинических исследований фазы III с длительностью общего наблюдения до 60 недель (контроль 12, 24, 52, 60 недель) [20]. В шести исследованиях средняя концентрация секукинумаба в сыворотке крови у пациентов составляла $\leq 53,8$ мг/мл в течение большей части наблюдения – 24–52 недель. Средние значения концентрации секукинумаба в сыворотке крови на 52-й неделе были выше, чем концентрации секукинумаба в сыворотке до 24-й недели. Исследование на наличие анти-мАТ к секукинумабу проводилось в три этапа: скрининг, подтверждение и титрование. В трех исследованиях (ERASURE, FIXTURE и SCULPTURE) из шести среди 2842 пациентов, получавших секукинумаб, у 11 (0,4%) были обнаружены анти-мАТ, у трех – нейтрализующие,

все, кроме одного пациента, были биоинавными. Связь с дозой или режимом введения препарата не зафиксирована. У десяти пациентов анти-мАТ были обнаружены через 52 недели наблюдения, у одного – через 60. Семь больных получали секукинумаб в дозе 150 мг, четыре – в дозе 300 мг. В 11 положительных образцах образование анти-мАТ на 52-й и 60-й неделях отмечалось реже, чем на 12-й и 24-й. Процесс образования анти-мАТ был временным: в течение 52 недель у девяти из десяти пациентов положительный результат зафиксирован в ранние сроки лечения (12-я и 24-я недели), у одного – в поздние (на 52-й неделе). У одного пациента с ранним положительным результатом на 24-й неделе таковой отмечался и на 52-й неделе, пять больных с ранним положительным результатом вернулись к серонегативному состоянию в более поздние сроки лечения. Кроме того, не было доказательств увеличения титра до 52-й недели. Следует отметить, что ни у одного пациента образова-



ние анти-мАТ, в том числе нейтрализующих, не ассоциировалось с потерей эффективности и не требовало пересмотра тактики лечения [20].

Обобщенные данные по иммуногенности ГИБП, зарегистрированных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения псориаза, представлены в таблице. Источники уровней иммуногенности приведены в протоколах клинических исследований или в инструкциях по медицинскому применению препарата [19, 21–25].

Заключение

За время активного использования биологических препаратов медицина совершила значительный прорыв в лечении иммуновоспалительных заболеваний. Биологические препараты представлены Т-клеточным активатором-ингибитором/ко-стимуляционным модулятором, моноклональными антителами против цитокинов и рецепторов к ним. Все они обладают уникальными белковыми структурами и разной способностью индуцировать иммунные реакции.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтверждают эффективность биологических препаратов при разных иммуноопосредованных заболеваниях. В то же время установлено, что часть пациентов не реагирует или неадекватно реагирует на лечение (первичные «неответчики», парадоксальная реакция), теряет ответ на него (эффект ускользания). У некоторых больных развиваются потенциально ограничивающие терапию побочные эффекты.

Наличие антител к ГИБП было идентифицировано как важный (хотя и не единственный) фактор неэффективности лечения и повышенного риска развития побочных эффектов [26]. Формирование иммунных комп-

лексов может увеличить клиренс и снизить биологические уровни мАТ, оказать прямое нейтрализующее действие.

Моноклональные антитела – белки, созданные для лечения различных иммунопатологий. Так как все мАТ (даже полностью человеческие) являются чужеродными белками, они могут распознаваться иммунной системой и их введение способно вызывать иммуногенные реакции разной степени тяжести. Иммуногенность также может быть связана с функциональным иммунным статусом пациента и коморбидностью, применением сопутствующей терапии, взаимодействием мАТ и терапевтической мишени. Последствия иммуногенности могут варьироваться от полного отсутствия клинических последствий до неуспешности проводимой терапии и серьезных, даже угрожающих жизни состояний (хотя они и редки). Полностью человеческие мАТ относятся к новейшим технологическим разработкам. Таковые ассоциируются с наименьшим риском развития иммуногенной реакции [20, 26].

Отсутствие АТ у «неответчиков» с адекватными концентрациями лекарственного препарата в сыворотке может свидетельствовать о том, что реакции на препарат не было [12, 19]. Таким образом, невосприимчивый пациент без АТ к одному ингибитору ФНО-альфа может быть нечувствителен и к другому препарату данной группы [12, 19].

Оценка сывороточного уровня препарата в большей степени способствует пониманию причин неэффективности терапии, чем определение уровня анти-мАТ. Если у «неответчика» на ГИБП отмечается низкая концентрация лекарственного средства в сыворотке, может быть рассмотрен вопрос о его переводе на другую терапию, если высокая – перевод на другой препарат (с тем же или

другим механизмом действия) может быть затруднен.

Кроме того, измерение сывороточного содержания некоторых биологических препаратов в начале лечения позволяет определить долгосрочность результата. Так, у пациентов с тяжелым вульгарным псориазом, получавших лечение адалимумабом или этанерцептом (n = 56) [27], сывороточная концентрация адалимумаба через четыре недели была прогностической в отношении ответа на лечение через шесть месяцев. Однако уровень этанерцепта в сыворотке не был таковым.

Согласно результатам последних исследований, ИЛ-17А играет ключевую роль в патогенезе псориаза. Одним из современных эффективных препаратов для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза является секукинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело. Препарат отличается избирательным действием в отношении ИЛ-17А.

В клинических исследованиях фазы III у пациентов с умеренным и тяжелым псориазом секукинумаб продемонстрировал минимальную иммуногенность до 12-й недели (первичная конечная точка) – от 0 до 0,41% [4, 5, 28, 29].

Кроме того, при объединенном анализе результатов исследований фазы III установлено, что секукинумаб поддерживал низкий уровень (0,5%) анти-мАТ в течение двух лет [28].

В прогностическом плане весьма ценными могут быть данные об иммуногенном потенциале моноклонального антитела в условиях *in vitro*. В то же время приходится констатировать, что многие вопросы, касающиеся чувствительности, стандартизации, до сих пор не решены.

Необходимо отметить, что уже проводятся пилотные исследования потенциальной иммуногенности ГИБП. Так, A. Karle и соавт. (2016) сравнили иммуногенный потенциал секуки-



нумаба и других ГИБП (адалимумаба, инфликсимаба, ритуксимаба, устекинумаба и этанерцепта), используемых при псориазе. Для этого были применены два вида анализа в условиях *in vitro*: анализ активации Т-клеток и анализ основных антител, связанных с комплексом гистосовместимости II [30]. При проведении первого анализа секукинумаб в целом продемонстрировал очень компактное распределение ответов, при этом у 46 из 50 доноров ответ был ниже, у остальных он лишь немного превышал порог ответа (индекс стимуляции (Stimulation index – SI) 1,9, $p < 0,05$). Аналогичные результаты получены в отношении этанерцепта и устекинумаба – ответы выше порога SI для этанерцепта у четырех доноров, устекинумаба – у трех. Инфликсимаб, адалимумаб и ритуксимаб продемонстрировали большую вариабельность распределения ответов – 11, десять и семь доноров соответственно с ответами выше порога SI. При оценке результатов второго анализа

в отношении секукинумаба также отмечено компактное распределение ответа, причем только у четырех доноров ответ превышал порог SI. Для устекинумаба и этанерцепта значения SI были превышены у четырех и пяти доноров соответственно. Ритуксимаб, напротив, показал переменное распределение ответа, причем у шести доноров он был выше порогового. Для инфликсимаба и адалимумаба таковых было десять и восемь доноров соответственно. В целом количество доноров с положительным ответом при выполнении обоих тестов варьировалось от 6 до 20%: 20% (для инфликсимаба), 14% (для адалимумаба), 10% (для ритуксимаба), 8% (для этанерцепта), 6% (для секукинумаба и устекинумаба). С учетом всех факторов риска развития иммуногенности линейная корреляция между иммуногенностью в условиях *in vitro* и клинической иммуногенностью невозможна, однако возможна приблизительная корреляция. На основании зарегистрированной клинической

иммуногенности оцениваемые ГИБП можно разделить на две основные группы:

- 1) с низкой иммуногенностью (секукинумаб, устекинумаб и этанерцепт);
- 2) с высокой иммуногенностью (ритуксимаб, адалимумаб и инфликсимаб).

Таким образом, хотя точно предсказать частоту клинической иммуногенности на данном этапе невозможно, полученные результаты для секукинумаба и ряда других ГИБП позволяют предположить приблизительную корреляцию между потенциалом антигенпрезентации *in vitro* и ответом Т-клеток, наблюдаемым в клинической практике. Дальнейшие исследования, скорее всего, прольют больше света на механизмы, приводящие к иммуногенности, и будут способствовать лучшему пониманию прогностической способности анализов, используемых для ее оценки. В частности, можно сравнить ответы, наблюдаемые в клетках, полученных от здоровых добровольцев и пациентов, которые лечились ГИБП. ●

Литература

1. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E. et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // *J. Invest. Dermatol.* 2013. Vol. 133. № 2. P. 377–385.
2. Круглова Л.С., Хотко А.А., Королева М.А., Глузмин М.И. Опыт применения устекинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2018. № 1. С. 108–114.
3. Martin D.A., Towne J.E., Kricorian G. et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings // *J. Invest. Dermatol.* 2013. Vol. 133. № 1. P. 17–26.
4. Blauvelt A., Prinz J.C., Gottlieb A.B. et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE) // *Br. J. Dermatol.* 2015. Vol. 172. № 2. P. 484–493.
5. Paul C., Lacour J.P., Tedremets L. et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by auto-injector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE) // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. Vol. 29. № 6. P. 1082–1090.
6. Esposito M., Gisondi P., Cassano N. et al. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 169. № 3. P. 666–672.
7. Leach M.W., Rottman J.B., Hock M.B. et al. Immunogenicity; hypersensitivity of biologics // *Toxicol. Pathol.* 2014. Vol. 42. № 1. P. 293–300.
8. Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nurmohamed M.T. et al. Antiinfluximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 5. P. 817–821.
9. Johnston S. Biologic therapies: where and when // *J. Clin. Pathol.* 2007. Vol. 60. № 1. P. 8–17.
10. Dantas-Barbosa C., de Macedo Brigido M., Maranhao A.Q. Antibody phage display libraries: contributions to oncology // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. № 5. P. 5420–5440.
11. Gao S.H., Huang K., Tu H., Adler A.S. Monoclonal antibody humanness score and its applications // *BMC Biotech.* 2013. Vol. 13. P. 55.
12. Carrascosa J.M. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology // *Actas Dermosifiliogr.* 2013. Vol. 104. № 6. P. 471–479.
13. Jahn E.M., Schneider C.K. How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins – regulatory



- considerations // *N. Biotech.* 2009. Vol. 25. № 5. P. 280–286.
14. *Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 12. ID CD011535.
 15. *Strand V., Balsa A., Al-Saleh J. et al.* Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review // *BioDrugs.* 2017. Vol. 31. № 4. P. 299–316.
 16. *Bartelds G.M., Krieckaert C.L., Nurmohamed M.T. et al.* Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up // *JAMA.* 2011. Vol. 305. № 14. P. 1460–1468.
 17. *Menting S.P., van Lümig P.P., de Vries A.C. et al.* Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up // *JAMA Dermatol.* 2014. Vol. 150. № 2. P. 130–136.
 18. *Tyring S., Gordon K.B., Poulin Y. et al.* Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis // *Arch. Dermatol.* 2007. Vol. 143. № 6. P. 719–726.
 19. *Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9494. P. 1367–1374.
 20. *Reich K., Blauvelt A., Armstrong A. et al.* Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2017. Vol. 176. № 3. P. 752–758.
 21. *Baker M.P., Reynolds H.M., Lumericis B., Bryson C.J.* Immunogenicity of protein therapeutics: the key causes, consequences and challenges // *Self Nonself.* 2010. Vol. 1. № 4. P. 314–322.
 22. *Getts D.R., Getts M.T., McCarthy D.P. et al.* Have we overestimated the benefit of human(ized) antibodies? // *MAbs.* 2010. Vol. 2. № 6. P. 682–694.
 23. *Tzellos T., Kyrgidis A., Zouboulis C.C.* Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013. Vol. 27. № 5. P. 622–677.
 24. *Leonardi C., Matheson R., Zachariae C. et al.* Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 13. P. 1190–1199.
 25. *Papp K.A., Leonardi C., Menter A. et al.* Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 13. P. 1181–1189.
 26. *Van Schouwenburg P.A., Rispens T., Wolbink G.J.* Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013. Vol. 9. № 3. P. 164–172.
 27. *Berglund A., Ljungberg A., Dorange A.* Higher drug survival rates in patients with psoriasis utilizing etanercept compared to adalimumab – a nationwide population-based cohort study in Sweden // *Value Health.* 2015. Vol. 18. № 7. P. A416.
 28. *Mrowietz U., Leonardi C.L., Girolomoni G. et al.* Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE) // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 73. № 1. P. 27–36.e1.
 29. *Thaci D., Humeniuk J., Frambach Y. et al.* Secukinumab in psoriasis: randomized, controlled phase 3 trial results assessing the potential to improve treatment response in partial responders (STATURE) // *Br. J. Dermatol.* 2015. Vol. 173. № 3. P. 777–787.
 30. *Karle A., Spindeldreher S., Kolbinger F.* Secukinumab, a novel anti-IL-17A antibody, shows low immunogenicity potential in human in vitro assays comparable to other marketed biotherapeutics with low clinical immunogenicity // *MAbs.* 2016. Vol. 8. № 3. P. 536–550.

Immunogenicity of Biological Therapy Preparations

L.S. Kruglova, A.A. Khotko

Central State Medical Academy the Department of Affairs of the RF President

Contact person: Larisa Sergeyevna Kruglova, kruglovals@mail.ru

One of the relevant issues of the use of genetically engineered biological drugs is their inefficiency for psoriasis, the causes of which have not been completely researched. To a greater extent, primary inefficiency can be explained by the initial differences in the predominant ways of psoriasis development at the level of cytokine profile, in other words, by different genotypes of the disease. Secondary inefficiency, or slipping therapeutic effect, can be caused by a number of reasons, such as: the formation of antibodies to monoclonal antibodies (immunogenicity of drugs), the decrease in the level of serum drug and inactivation of receptors to the drug.

The article provides data on the mechanisms of immunogenicity development, as well as the results of studies of immunogenicity and serum concentrations of different genetic engineering biological preparations.

Key words: psoriasis, genetic engineering biological preparations, monoclonal antibodies, antibodies to monoclonal antibodies, immunogenicity



Роль микробиоты кишечника в поддержании метаболического гомеостаза

С.Ю. Воротникова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

Адрес для переписки: Светлана Юрьевна Воротникова, vorotnikova.s.y@gmail.com

Микробиота кишечника – совокупность микроорганизмов, находящихся в тесной функциональной связи с организмом. Интеграция метаболизма микробиоты в обмен веществ организма-хозяина достигается посредством регуляции синтеза биологически активных субстанций, таких как свободные жирные кислоты, желчные кислоты, эндоканнабиноидов, модуляции проницаемости кишечной стенки и вовлечения центральных механизмов контроля аппетита.

Пробиотические препараты воздействуют на микробиоту организма-хозяина, корректируя дисбиоз и улучшая метаболические показатели, что свидетельствует о потенциальной возможности их использования для профилактики и лечения ожирения, а также ассоциированных с ним заболеваний, наряду с выполнением рекомендаций по диете, модификацией образа жизни и базовой терапией.

Ключевые слова: микробиота кишечника, дисбиоз, метаболизм, пробиотики

Микробиота кишечника человека представляет собой сложную систему микроорганизмов с колоссальным видовым разнообразием и внушительными количественными характеристиками [1]. В кишечнике насчитывается более 500–1000 видов микроорганизмов. Они составляют 1–3% общей массы организма и являются крупнейшим резервуаром генетического материала [2, 3].

Значимую долю микробиоты составляют, в частности, представители филоципов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* [3]. В настоящее время внимание исследователей обращено к изучению микробиоты не только как важнейшего фактора пищеварения, но и как невидимого органа, ответственного за поддержание метаболического

и иммунологического гомеостаза макроорганизма. Учитывая огромный вклад бактерий кишечника в процессы расщепления пищевых компонентов, их участие в синтезе и всасывании веществ, важных для регуляции липидного, углеводного и белкового обменов, поддержании иммунологической толерантности и барьерной функции, а также формировании противомикробной защиты, становится очевидна роль нарушений микробиоты в каскаде патологических реакций, лежащих в основе развития метаболических заболеваний. Большая часть отечественных и зарубежных работ в этой области посвящена вопросам функциональной роли микроорганизмов в развитии социально значимых патологий, таких как ожирение, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, а также канцерогенезе. Распространенность ожирения достигла размеров эпидемии. Основную вклад в его развитие вносят особенности питания и низкая физическая активность. Однако существует еще ряд факторов, лидирующие позиции среди которых наряду со стрессами занимает состояние микробиома кишеч-



ника. Он реализует значимую часть патологических реакций, связанных с нарушением регуляции адипогенеза и аппетита [4–8]. К сожалению, интерпретация результатов исследований, демонстрирующих различие в составе кишечной микробиоты у тучных и индивидов с нормальной массой тела, усложняется подтверждением причинно-следственных связей между первичными факторами, приводящими к регистрируемому дисбалансу жирового обмена, и дисбиозом. Однако достоверно показано, что колонизация желудочно-кишечного тракта здоровых мышей микрорганализмами, полученными из дистальных отделов кишечника тучных особей, вызывала прирост жировой ткани на 60% и быстрое развитие инсулинорезистентности [5]. Транслокация микробиоты лиц с ожирением в кишечник стерильных животных также сопровождалась увеличением общей и жировой массы, несмотря на низкокалорийное питание [9].

Безусловно, ожирение – ключевой, а в ряде случаев и пусковой фактор прогрессирования нарушений углеводного и липидного обменов. Следовательно, очевидна связь между составом микробиоты и метаболическим дисбалансом. Биотехнологический и физико-технический прогресс, наблюдающийся последнее десятилетие, позволил предпринять активные попытки по расшифровке функциональной связи микроорганизмов и факторов поддержания метаболического гомеостаза.

Согласно данным литературы, симбиоз макроорганизма и микробиоты в отношении липидного и углеводного обменов реализуется благодаря нескольким основным механизмам. Одна из гипотез – вовлечение микроорганизмов в синтез и метаболизм короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), а именно масляной, уксусной и пропионовой (бутирата, ацетата и пропионата

соответственно). КЖК являются производными продуктов расщепления растворимых полисахаридов. Они стимулируют рост и пролиферацию энтероцитов, выполняют роль основного энергетического субстрата для клеток кишечника [10]. Механизм влияния бутирата на регуляцию энергопотребления и углеводный обмен базируется на способности активировать специфические рецепторы, сопряженные с G-белками, или серпентины, широко представленные в адипоцитах, иммунных и эпителиальных клетках кишечника [11]. Активация данных рецепторов индуцирует секрецию пептида YY в подвздошной и толстой кишке, способствующего снижению перистальтики кишечника и оказывающего влияние на центральную регуляцию аппетита [12, 13]. Активация серпентиновых рецепторов также приводит к стимуляции секреции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Функциональные возможности ГПП-1 подробно описаны в литературе: стимулирование постпрандиального выброса инсулина, снижение секреции глюкагона, ингибирование моторики кишечника. Это обусловило широкое применение агонистов рецепторов ГПП-1 в лечении ожирения и сахарного диабета 2-го типа [14]. Непосредственная роль рецепторов, сопряженных с G-белками, в регуляции энергетического обмена продемонстрирована на мышиных моделях. Так, у мышей с дефицитом вышеуказанных рецепторов развивалось ожирение, несмотря на нормокалорийное питание. В то же время у животных с гиперэкспрессией серпентинов не наблюдалось изменения массы тела на фоне диеты с высоким содержанием жиров. Вклад микробиоты в активацию данных рецепторов – изменение концентрации свободных жирных кислот. Ее роль в указанном процессе также подтверждается тем, что в условиях стерильности

кишечника или после антибактериальной терапии вне зависимости от выраженности экспрессии серпентинов у мышей была зафиксирована нормальная масса тела [11].

Короткоцепочечные жирные кислоты также вовлечены в регуляцию кишечного глюконеогенеза. Так, бутират и пропионат активируют экспрессию генов, ответственных за регуляцию синтеза глюкозы в слизистой оболочке кишечника через циклический аденозинмонофосфат-зависимый механизм и активацию оси «кишечник – головной мозг» посредством рецептора жирных кислот 3. В эксперименте у здоровых особей это оказывало положительный эффект на массу тела и контроль глюкозы. При этом у особей, нокаутированных по гену, кодирующему один из ключевых ферментов глюконеогенеза, аналогичных изменений не наблюдалось, несмотря на модификацию кишечной микробиоты [15, 16]. Таким образом, метаболически позитивное влияние короткоцепочечных жирных кислот реализуется только в условиях нормального кишечного глюконеогенеза.

Протективное действие КЖК в отношении поддержания барьерной функции эндотелия кишечника заключается в снижении проницаемости интестинального барьера. Механизм последнего не установлен, однако экспериментально показано, что при добавлении бутирата и пропионата к бокаловидным клеткам, с одной стороны, происходила стимуляция экспрессии мРНК гена муцина, с другой – повышение транскрипции белка клаудина 1, одного из важнейших компонентов замыкающих контактов, устанавливающего параклеточный барьер, который контролирует потоки молекул в эпителиальном межклеточном пространстве [17, 18].

В качестве еще одного механизма вовлечения микробиоты в энергетический гомеостаз



Вклад микробиоты в регуляцию энергетического обмена

следует рассматривать систему интеграции микроорганизмов в реализацию иммунного ответа и системного воспаления. Результаты ряда последних исследований свидетельствуют о роли КЖК в активации местного иммунитета посредством регуляции дифференцировки Т-клеток [19]. Одним из факторов, посредством которого микроорганизмы участвуют в регуляции иммунного статуса, является повышение концентрации ранее упомянутых короткоцепочечных жирных кислот. Данные метаболиты модулируют синтез и дифференциацию Т-клеток, секретирующих интерлейкины (ИЛ), которые выполняют важнейшую роль в регуляции аутоиммунитета, оказывая протективное воздействие на бета-клетки поджелудочной железы, и способствуют улучшению глюкозного и липидного метаболизма, а также снижению инсулинорезистентности [20]. Проанализирована связь между дисбиозом кишечника и снижением уровня ИЛ-18 в условиях подавления генов, ответственных за формирование протеинов, входящих в комплекс инфламасом, – ключе-

вых факторов, способствующих трансформации провоспалительных цитокинов в активные формы. Другими факторами микробиотической жизнедеятельности, вовлеченными в процесс иммунного ответа, считаются липополисахариды (ЛПС). Они являются основными компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий и играют ключевую роль в развитии острой и хронической форм воспаления [21]. Избыточное содержание липополисахаридов в плазме, или эндотоксемия, впервые охарактеризовано P.D. Cani и соавт. как фактор развития дислипидемии на фоне диеты с высоким содержанием жиров. У особей, которым длительное время подкожно вводили ЛПС, отмечалось снижение численности бактерий типа *Bacteroides*, повышение тощакового уровня глюкозы и развитие инсулинорезистентности [21]. Аналогичные результаты получены M. Lassenius и соавт. В ходе исследования у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа была выявлена ассоциация между уровнем ЛПС в крови и повышением уровня триглицеридов, диастоличес-

ких показателей артериального давления. В другом исследовании, включившем более тысячи пациентов, уровень эндотоксемии был значимо выше в группе сахарного диабета [22]. Воздействие микробиоты на энергетический гомеостаз реализуется посредством влияния микроорганизмов на качественный и количественный состав желчных кислот. Известно, что пропорциональные характеристики последних значимо отличаются у здоровых особей после применения антибиотиков [23]. В настоящее время значение желчных кислот в регуляции энергетического обмена до конца не определено, однако установлено, что они являются лигандами для ряда важнейших рецепторов, таких как фарнезоидный X-рецептор и мембранный рецептор желчных кислот, активация которых модифицирует глюкозный, липидный и энергетический обмена [24]. Одной из причин развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний являются особенности пищевого поведения. В данном контексте перспективным представляется изучение взаимосвязи микробиоты с эндоканнабиоидной системой. Данная система представлена каннабиоидными (КБ) рецепторами 1 и 2, эндогенными каннабиоидами и ферментами, участвующими в процессе их биосинтеза и деградации. Установлено, что эндоканнабиоиды влияют на энергообмен как с помощью центральных оксигенных механизмов на уровне лимбической системы, гипоталамуса, так и с помощью регуляции липогенеза [25]. Модификация микробиоты кишечника способствует снижению массы тела у тучных особей и экспрессии мРНК рецептора КБ-1. Применение антагонистов данного рецептора вызвало значимое снижение проницаемости стенки кишечника и уровня липополисахаридов



в плазме [26]. Среди других биологически активных субстанций, вовлеченных в регуляцию углеводного обмена, а именно секреции инсулина и функционирование бета-клеток, выделяют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). В экспериментах на клетках продемонстрировано усиление пролиферации бета-клеток и секреции инсулина при добавлении лакто- и бифидобактерий, способных к синтезу ГАМК (рис.) [27, 28].

Учитывая тесную связь между микробиотой и развитием ожирения, инсулинорезистентности, нарушением углеводного и липидного обменов, предпринимались попытки выявить виды или филоотипы микроорганизмов, ответственных за нарушение метаболического гомеостаза.

Некоторые авторы связывают развитие ожирения и ассоциированных с ним заболеваний с изменением качественного состава микробиоты. Благодаря суммарному анализу всей совокупности генетического материала микроорганизмов кишечника удалось выделить две группы индивидов в зависимости от распределения и количества бактериальных генов. Первая группа характеризуется достаточным биологическим разнообразием (высокий геномный индекс) и преобладанием *Actinobacteria* и *Euryarchaeota*, а также противовоспалительных видов *Faecalibacterium prausnitzii*. Вторая – низким геномным индексом и распространенностью условно провоспалительных видов *Bacteroidetes*, *Ruminococcus gnavus*, ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона. Кроме того, у данной группы отмечались значимо более высокие уровни лептина, адипонектина, триглицеридов, свободных жирных кислот, С-реактивного белка. Несмотря на очевидную связь качественного состава микробиоты и показателей энер-

гообмена, четкая корреляция геномного индекса и ожирения в обеих группах отсутствовала, что, вероятно, обусловлено влиянием собственного генома на развитие метаболических нарушений [29]. N. Larsen и соавт. установили, что, несмотря на отсутствие различий в суммарной совокупности бактериального пула тонкой кишки, доля филоотипа *Firmicutes* у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2-го типа ниже, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [30]. В более масштабном исследовании, проведенном J. Qin и соавт., у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдались дисбиотические нарушения – снижение численности бутират-продуцирующих бактерий при незначительном повышении количества условно патогенных микроорганизмов [31].

Другая гипотеза, также основывающаяся на видовой дифференциации микробиоты у лиц с ожирением и нарушениями разных видов обмена, связана с дисбиозом кишечника, при котором при неизменном потреблении пищевых компонентов микробиота обладает большей способностью к энергоизвлечению [32, 33]. Показано, что у мышей *ob/ob* с генетически детерминированным ожирением значимо преобладало количество коротких бактериальных ДНК-последовательностей, кодирующих ферменты, вовлеченные в расщепление полисахаридов и крахмала, а также генов, ответственных за синтез белков-переносчиков, обеспечивающих мембранный транспорт продуктов гидролиза (свидетельство высокой интенсивности обмена). В ранее упомянутом исследовании J. Qin и соавт. также было выявлено повышение трансмембранного транспорта сахаров, уровня метаболизации метана и деградации ксенобиотиков, что поддерживало концепцию микробиотического усиления энергоизвлечения из нутриен-

тов у лиц с избыточной массой тела [31].

Микробиота также участвует в синтезе важнейших витаминов – кофакторов, необходимых для реализации метаболического конвейера по преобразованию энергии пищи в главный источник энергетических запасов организма аденозинтрифосфат [34]. Так, тиамин (витамин В₁) выполняет роль кофактора в ферментативных реакциях расщепления пировиноградной кислоты, рибофлавин (витамин В₁₂), ниацин (витамин В₃), пантотеновая кислота (витамин В₅) участвуют в окислительно-восстановительных биохимических процессах цикла Кребса. Биотин (витамин В₇) является кофактором при метаболизме жирных кислот, лейцина и глюконогенезе. Некоторые штаммы лактобактерий способны к синтезу фолатов, в связи с чем вызывают огромный интерес как альтернатива синтезированной фолиевой кислоте [35]. Микробиота участвует в метаболизме и синтезе 25(OH)D, а также его производных посредством изменения концентрации фактора роста фибробластов 23 [36].

Учитывая вышесказанное, представляется логичным поиск потенциальных факторов, модулирующих количественный и качественный состав бактерий кишечника, с целью максимального извлечения преимуществ из симбиоза микроорганизмов и макроорганизма. Одним из таких факторов являются пробиотики. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, к пробиотикам следует относить «живые микроорганизмы», при назначении которых в корректных количествах наблюдаются положительные эффекты на организм.

Биологические и клинические эффекты пробиотиков основаны на коррекции качественного состава микробиоты с восстановлением пропорционального количества «метаболически

**Роль штаммов, входящих в состав пробиотиков, в коррекции метаболического синдрома**

Штаммы	Автор РКИ, год	Оказываемое действие
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	S. Mahboobi, 2014 L. Ong, 2015 Y.A. Cho, 2008	Снижение липопротеинов низкой плотности Коррекция артериальной гипертензии
<i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37	L. Agerholm, 2000	Коррекция массы тела у женщин
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04	B.Z. De Rodas, 1996	Контроль липопротеинов низкой и высокой плотности
<i>Bifidobacterium longum</i>	G. Kiessling, 2002	Контроль холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности

полезных» бактерий. Наиболее перспективными в отношении влияния на метаболизм человека являются пробиотики, которые содержат лактобактерии и бифидобактерии.

Биологическое действие пробиотиков достигается путем активации или коррекции механизмов, посредством которых микробиота регулирует метаболический обмен и иммунный статус.

В первую очередь пробиотики и входящие в их состав бактерии характеризуются высокой способностью продуцировать КЖК. Это достигается путем ферментации конечных продуктов расщепления углеводов [37]. Показано, что лактобактерии способны к синтезу всего спектра КЖК (пропионата, бутирата, ацетата), бифидобактерии – лактата и ацетата.

Влияние пробиотиков на концентрацию конечных продуктов распада углеводов продемонстрировано при проведении экспериментов в специализированной системе – функциональном аналоге пищеварительного тракта человека (Simulator Human Microbial Ecosystem – SHIME) [38]. Механизм позитивного влияния короткоцепочечных жирных кислот на углеводный и липидный обмены описан ранее.

Пробиотики также воздействуют на синтез и секрецию кишечных пептидов, участвующих в регуляции углеводного обмена.

В настоящее время выделены виды лактобактерий, способных секретировать ГПП-1. У мышей с диабетом при добавлении в пищу вышеуказанных микроорганизмов отмечалось значимое улучшение гликемических показателей за счет повышения уровня инсулина [39]. Это может послужить основанием для изучения факторов, лежащих в основе профилактики нарушений углеводного обмена, и возможностей использования пробиотиков в качестве антидиабетических препаратов. Как указывалось ранее, лактобактерии способны синтезировать ГАМК и модулировать эндоканнабиноидную систему.

В настоящее время представлены результаты более 50 исследований, посвященных влиянию пробиотиков на микробиоту кишечника, липидный и углеводный обмены, артериальное давление. Анализ данных литературы о применении и эффектах пробиотиков свидетельствует, что в значимом количестве рандомизированных клинических исследований (РКИ) подтверждено положительное влияние модификации микробиоты на течение сахарного диабета 1-го и 2-го типов, ожирение [40–45]. Так, в 2016 г. С. Li и соавт. провели метаанализ, по результатам которого продемонстрировано значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак при применении пробиотиков (стандартизованная разность средних (СРС) 0,61 ммоль/л), уровня

холестерина высокой плотности (СРС 0,42 ммоль/л) без значимых различий в показателях триглицеридов, гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности, холестерина низкой плотности [46]. В том же году аналогичные результаты представлены Q. Zhang и L. Hua. Исследователи отметили более выраженные эффекты пробиотических препаратов в отношении снижения тощаковых уровней глюкозы и повышения инсулина [47]. Н. Jun и соавт. установили, что пробиотики по сравнению с плацебо значимо снижали как лабораторные показатели липидного обмена (общего холестерина (СРС 0,57 мг/дл), липопротеинов низкой плотности (СРС 0,4 мг/дл), триглицеридов (СРС 0,66 мг/дл)) при повышении уровня липопротеинов высокой плотности (СРС 0,38 мг/дл), так и значения артериального давления [48], что в совокупности свидетельствовало о роли пробиотиков в уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Таким образом, хотелось бы подчеркнуть, что пробиотики, которые ранее продемонстрировали эффективность в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, согласно современным данным, обладают широким спектром положительных свойств в отношении коррекции компонентов метаболического синдрома (например, штаммы, указанные в таблице).

В настоящее время накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о колоссальной роли микроорганизмов кишечника в регуляции энергетического гомеостаза. В большей степени влияние микробиоты на систему углеводного и жирового обменов реализуется посредством модуляции синтеза свободных жирных кислот, желчных кислот, ряда системных биоактивных молекул, клеточного звена иммунной системы и проницаемости кишечной стенки для липополисахаридов.



Поддержание корректного количественного и качественного состава микробиоты, в том числе с использованием пробиотических препаратов, необходимо для нормального функционирования не только желудочно-кишечного тракта,

но и системы энергетического гомеостаза. Суммированные данные систематических обзоров, включивших рандомизированные клинические исследования, свидетельствуют о широких перспективах в отношении применения пробиотиков как для

профилактики нарушений углеводного обмена, так и для коррекции уже имеющихся заболеваний, в частности сахарного диабета 2-го типа и дислипидемии. ●

При поддержке компании
ООО «Пфайзер Инновации»

Литература

1. *Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al.* Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. 2005. Vol. 307. № 5717. P. 1915–1920.
2. *O'Hara A.M., Shanahan F.* The gut flora as a forgotten organ // *EMBO Rep*. 2006. Vol. 7. P. 688–693.
3. *Marchesi J.R., Ravel J.* The vocabulary of microbiome research: a proposal // *Microbiome*. 2015. Vol. 3. ID 31.
4. *Zhao L.* The gut microbiota and obesity: from correlation to causality // *Nat. Rev. Microbiol*. 2013. Vol. 11. № 9. P. 639–647.
5. *Backhed F., Ding H., Wang T. et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. № 44. P. 15718–15723.
6. *Musso G., Gambino R., Cassader M.* Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes // *Annu. Rev. Med*. 2011. Vol. 62. P. 361–380.
7. *Hartstra A.V., Bouter K.E., Backhed F., Nieuwdorp M.* Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 1. P. 159–165.
8. *Walters W.A., Xu Z., Knight R.* Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD // *FEBS Lett*. 2014. Vol. 588. № 22. P. 4223–4233.
9. *Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al.* Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice // *Science*. 2013. Vol. 341. № 6150. ID 241214.
10. *Hur K.Y., Lee M.S.* Gut microbiota and metabolic disorders // *Diabetes Metab. J*. 2015. Vol. 39. № 3. P. 198–203.
11. *Kimura I., Ozawa K., Inoue D. et al.* The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 // *Nat. Commun*. 2013. Vol. 4. ID 1829.
12. *Karaki S., Tazoe H., Hayashi H. et al.* Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon // *J. Mol. Histol*. 2008. Vol. 39. № 2. P. 135–142.
13. *Tazoe H., Otomo Y., Kaji I. et al.* Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions // *J. Physiol. Pharmacol*. 2008. Vol. 59. Suppl. 2. P. 251–262.
14. *Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S. et al.* Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 // *Diabetes*. 2012. Vol. 61. № 2. P. 364–371.
15. *De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D. et al.* Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits // *Cell*. 2014. Vol. 156. № 1–2. P. 84–96.
16. *De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Zitoun C. et al.* Microbiota-produced succinate improves glucose homeo-
17. *Burger-van Paassen N., Vincent A., Puiman P.J. et al.* The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: Implications for epithelial protection // *Biochem. J*. 2009. Vol. 420. № 2. P. 211–219.
18. *Wang H.B., Wang P.Y., Wang X. et al.* Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription // *Dig. Dis. Sci*. 2012. Vol. 57. № 12. P. 3126–3135.
19. *Li Q., Gao Z., Wang H. et al.* Intestinal immunomodulatory cells (T lymphocytes): a bridge between gut microbiota and diabetes // *Mediators Inflamm*. 2018. Vol. 2018. ID 9830939.
20. *Elinav E., Strowig T., Kau A.L. et al.* NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis // *Cell*. 2011. Vol. 145. № 5. P. 745–757.
21. *Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes*. 2008. Vol. 57. № 6. P. 1470–1481.
22. *Lassenius M.I., Pietiläinen K.H., Kaartinen K. et al.* Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidaemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 8. P. 1809–1815.
23. *Swann J.R., Want E.J., Geier F.M. et al.* Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4523–4530.
24. *Stayrook K.R., Bramlett K.S., Savkur R.S. et al.* Regulation of carbohydrate metabolism by the farnesoid X receptor // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146. № 3. P. 984–991.
25. *Cani P.D., Plovier H., Van Hul M. et al.* Endocannabinoids at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2016. Vol. 12. № 3. P. 133–143.
26. *Everard A., Belzer C., Geurts L. et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110. № 22. P. 9066–9071.
27. *Hyland N.P., Cryan J.F.* A gut feeling about GABA: focus on GABA(B) receptors // *Front. Pharmacol*. 2010. Vol. 1. ID 124.
28. *Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V. et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. № 38. P. 16050–16055.

дерматовенерология



29. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // Nature. 2013. Vol. 500. № 7464. P. 541–546.
30. Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults // PLoS One. 2010. Vol. 5. № 2. ID e9085.
31. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // Nature. 2012. Vol. 490. № 7418. P. 55–60.
32. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // Nature. 2006. Vol. 444. № 7122. P. 1027–1031.
33. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // Science. 2005. Vol. 307. № 5717. P. 1915–1920.
34. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives // Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2006. Vol. 3. № 1. P. 49–59.
35. LeBlanc J.G., Savoy de Giori G., Smid E.J. et al. Folate production by lactic acid bacteria and other food-grade microorganisms // Communicating current research and educational topics and trends in applied microbiology / ed. A. Méndez-Vilas, Badajoz: Formatex Research Center. 2007. P. 329–339.
36. Bora S.A., Kennett M.J., Smith P.B. et al. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through fibroblast growth factor 23 // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. ID 408.
37. LeBlanc J.G., Chain F., Martín R. et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria // Microb. Cell. Fact. 2017. Vol. 16. № 1. P. 79.
38. Sivieri K., Morales M.L., Adorno M.A. et al. Lactobacillus acidophilus CRL 1014 improved 'gut health' in the SHIME reactor // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. ID 100.
39. Yuan X., Ni H., Chen X. et al. Identification of therapeutic effect of glucagon-like peptide 1 in the treatment of STZ-induced diabetes mellitus in rats by restoring the balance of intestinal flora // J. Cell. Biochem. 2018. [Epub ahead of print].
40. Tajadadi-Ebrahimi M., Bahmani F., Shakeri H. et al. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity C-reactive protein among diabetic patients: a double-blind, randomized, controlled clinical trial // Ann. Nutr. Metab. 2014. Vol. 65. № 1. P. 34–41.
41. Hove K.D., Brons C., Faerch K. et al. Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 172. № 1. P. 11–20.
42. Hosseinzadeh P., Javanbakht M.H., Mostafavi S.A. et al. Brewer's yeast improves glycemic indices in type 2 diabetes mellitus // Int. J. Prev. Med. 2013. Vol. 4. № 10. P. 1131–1138.
43. Asemi Z., Zare Z., Shakeri H. et al. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes // Ann. Nutr. Metab. 2013. Vol. 63. № 1–2. P. 1–9.
44. Shakeri H., Hadaegh H., Abedi F. et al. Consumption of synbiotic bread decreases triacylglycerol and VLDL levels while increasing HDL levels in serum from patients with type-2 diabetes // Lipids. 2014. Vol. 49. № 7. P. 695–701.
45. Mohamadshahi M., Veissi M., Haidari F. et al. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized controlled clinical trial // J. Res. Med. Sci. 2014. Vol. 19. № 6. P. 531–536.
46. Li C., Li X., Han H. et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized, controlled trials // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95. № 26. ID e4088.
47. Zhang Q., Wu Y., Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trial // Medicina (Kaunas). 2016. Vol. 52. № 1. P. 28–34.
48. Hua L.M. Type 2 diabetes and probiotics, prebiotics and synbiotics: a meta-analysis // Chin. J. Microecol. 2016. Vol. 28. P. 1257–1268.

The Role of Intestinal Microbiota in Maintaining of Metabolic

S.Yu. Vorotnikova, Ye.A. Pigarova, L.K. Dzeranova

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Svetlana Yuryevna Vorotnikova, vorotnikova.s.y@gmail.com

Intestinal microbiota is a complex of microorganisms that closely function with the human body. Integration of the microbiota and metabolism of the host is achieved through the regulation of the synthesis of biologically active substances such as free fatty acids, bile acids, endocannabinoids and modulation of the intestinal permeability and central mechanisms of appetite regulation. Probiotics act on all levels of integration of the system "host-microbiota", correcting dysbiosis and improving metabolic parameters, which indicates the potential for use these drugs for the prevention and treatment of obesity and associated diseases together with dietary recommendations, lifestyle modification and basic therapy.

Key words: intestinal microbiota, dysbiosis, metabolism, probiotics



ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать пятой юбилейной объединенной российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках объединенной российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология», лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями, мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru

Сайты: www.gastro.ru, www.liver.ru



Новое в трихологии



Как показывает практика, около 80–90% пациентов обращаются к трихологу по поводу выпадения волос.

Рассмотрению новых методов борьбы против поредения и выпадения волос был посвящен симпозиум «Новое в трихологии», организованный при поддержке компании «Гленмарк» в рамках VIII Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, 4 октября 2018 г.). На симпозиуме ведущие эксперты обсудили последние данные о физиологии и морфологии волосяного фолликула, роль протеогликанов в их формировании и поддержании жизненного цикла, а также возможности нового продукта Нуркрин в восстановлении естественного цикла роста волос.



Д.м.н.
А.Г. Гаджигорьева

Современное представление об алопециях

Выпадение волос может быть обусловлено самыми разными причинами, что предполагает применение индивидуализированного подхода к лечению. Как отметила главный научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, главный врач клиники

лечебно-эстетической медицины «Институт красивых волос», президент Профессионального общества трихологов, д.м.н. Аида Гусейхановна ГАДЖИГОРОЕВА, чтобы правильно определить объем лечебных мероприятий, необходимо разбираться в этиологии и патогенезе нарушений роста волос.



Сателлитный симпозиум «Новое в трихологии»

Последнее двадцатилетие отмечался быстрый темп развития трихологии как науки. Одним из важных открытий в области биологии волоса стало обнаружение в волосяном фолликуле двух зон, в которых формируются стволовые клетки фолликула: быстроциклирующая зона, находящаяся в луковице, и медленнорегулирующая зона, находящаяся в месте прикрепления мышцы, поднимающей волос. Для каждой из указанных зон существует специфический спектр экспрессии генов, который и определяет среду обитания стволовых клеток. В частности, белковые молекулы, которые были обнаружены в луковице, экспрессируются маркерами, ассоциированными с гипоксичной средой. Таким образом, состояние гипоксии поддерживает жизнедеятельность и усиливает обновление стволовых клеток¹. При андрогенетической алопеции (АГА) нарушение экспрессии определенных молекул приводит к изменению гипоксичной среды в нижней зоне луковицы. Следовательно, ее восстановление с помощью биомиметических молекул, содержащихся в средствах для наружного применения, может способствовать взаимодействию стволовых клеток двух зон и стимулировать рост волос. Долгое время считалось, что АГА не что иное, как раннее старение волос. На сегодняшний день установлено, что за ее развитие отвечают более 12 областей генома, а патогенетические механизмы не являются базовыми для сенильной или старческой алопеции. Более того, в настоящее время облысение по мужскому и женскому типу не считается тождественным.

Совсем недавно объем лечебных мероприятий при АГА изменился. Если до 2017 г. основными терапевтическими опциями у мужчин признавались миноксидил и финастерид, у женщин – миноксидил, спиронолактон или флутамид, то в 2017 г. Консенсус ведущих европейских экспертов в области дерматологии определил, что методы лечения могут быть расширены за счет плазмотерапии и низкоинтенсивной лазерной терапии².

К сожалению, единая методология проведения плазмотерапии отсутствует, используются разные маркетинг-киты, эффективность которых неравнозначна. При лечении алопеции низкоинтенсивным красным лазером возможно выпадение волос, которое при продолжении лечения разрешается самостоятельно.

Гнездная алопеция (ГА) относится к аутоиммунным болезням. В ее основе лежит потеря иммунной привилегии волосяного фолликула, обусловленная повышением экспрессии главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го классов, антигенов волосяного фолликула, развитием Т-клеточного взаимодействия с аномальными HLA-DR-антигенами, представленными на кератиноцитах волосяного фолликула. Активная лимфоцитарная атака на клетки волосяного фолликула приводит к резкому сокращению фазы телогена и выпадению волоса. Таким образом, механизм развития гнездной алопеции известен, однако до сих пор не установлены причины его запуска.

Иммуногистохимические особенности развития гнездной алопеции с учетом стадии ак-

тивности патологического процесса необходимо учитывать при выборе тактики лечения. В активную стадию процесса позитивная экспрессия молекул VEGF, ассоциированных с активным образованием сосудов и являющихся промоторами фазы анагена, может иметь место не только в клетках сосочка волосяного фолликула, но и в окружающих, даже воспалительных клетках, что формирует патологические пути реституции ткани в случае применения неадекватной терапии сосудорасширяющими препаратами. Поэтому в активную фазу ГА вазоактивные препараты назначать не следует³.

Для лечения ГА используют разные классы препаратов. В качестве таргетной терапии ГА в настоящее время активно рассматриваются ингибиторы янус-киназ (тофацитиниба, руксолитиниба). Янус-киназы – сигнальные мембранные белки, влияющие на активность клеточного звена иммунитета. Взаимодействие разных цитокинов с этими белками приводит к активации Т-лимфоцитов и цитотоксичного лимфоцитарного пути, который является одной из основных причин развития ГА.

Своевременная блокировка янус-киназ позволяет стабилизировать процесс, однако высокая стоимость такой терапии ограничивает возможность ее использования.

Эпидемиология рубцовой алопеции (РА) до сих пор неизвестна. Наиболее часто стойкая утрата волос с образованием рубца или рубцовой атрофии обусловлена красной волчанкой, фолликулярным лишаем

дерматокосметология

¹ Rathman-Josserand M., Genty G., Lecardonnell J. et al. Human hair follicle stem/progenitor cells express hypoxia markers // J. Invest. Dermatol. 2013. Vol. 133. № 8. P. 2094–2097.

² Kanti V., Messenger A., Dobos G. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. Vol. 32. № 1. P. 11–22.

³ Гаджигороева А.Г., Коган Е.А. Процессы репарации в волосяном фолликуле при гнездной алопеции // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013. № 4. С. 3–10.



VIII Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

и центральной центробежной алопецией⁴.

Согласно полученным данным, разрушение рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма, является одним из механизмов патогенеза первичной РА. Полагают, что его дефицит приводит к парадоксальной дисфункции и отказу от биогенеза пероксисом, снижению секреции кожного сала и увеличению уровня провоспалительных цитокинов.

В то же время применение пиоглитазона гидрохлорида со-

провождается прекращением воспаления и частичным восстановлением роста волос у пациентов с фолликулярным плоским лишаем⁵.

Новым направлением в исследовательской деятельности стало уточнение дерматоскопических признаков алопеции, в частности склеродермии по типу «удара сабли». К основным признакам склеродермии на голове следует отнести наличие четких линейных пятен алопеции на фронто-темпоральной зоне головы, толстых линейных и ветвящихся сосудов, одиночных перекручен-

ных волос, потерю фолликулярного устья.

Завершая выступление, А.Г. Гаджигорова отметила, что наиболее важной новостью в отношении трихологии следует считать открытие роли протеогликанов как ключевых факторов в биологии волосяного фолликула⁶. Протеогликаны являются основной составляющей межтканевого вещества соединительной ткани. В настоящее время препараты на их основе активно используются косметологами для лечения инволюционных изменений дермы.



К.м.н.
С.Ф. Каюмов

Заместительная терапия в трихологии: современный взгляд на проблему

обеспечивается за счет взаимодействия двух ключевых популяций клеток: эпителиальных клеток наружного и внутреннего корневого влагалища, мезенхимальных клеток дермального сосочка.

Установлено, что для каждой фазы развития волосяного фолликула характерна уникальная экспрессия факторов роста и их антагонистов, молекул адгезии и компонентов внутриклеточных сигналов. В настоящее время открыто несколько факторов роста, способных контролировать развитие и фазы роста волосяного фолликула: эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF).

Два года назад появилась информация об открытии нового пути регуляции развития волосяного фолликула, так называемого Wnt-пути (Wg (англ. wingless) и Int).

В отличие от большинства стволовых клеток других тканей активацию стволовых клеток фолликула могут инициировать сигналы Wnt. Срыв Wnt-сигнализации приводит к тому, что волосяной фолликул задерживается в фазе телогена. Как следствие, рост волос прекращается.

Wnt-белки связываются Fizzled-рецепторами дермального сосочка, клетки дермального сосочка в свою очередь передают сигнал, который активирует миграцию стволовых клеток, после чего мигрирующие стволовые клетки дифференцируются, чтобы сформировать новый волос. Противоположность Wnt-регуляции со стороны sFRP1-белка приводит к нарушению инициации новой фазы анагена и процесса роста волос в целом.

Открытие значимой роли протеогликанов в росте волос докладчик сравнил с «третьей революцией в эволюции познания регуляции роста волос».

Президент Союза трихологов, к.м.н. **Спартак Фанилович КАЮМОВ** сфокусировал свое выступление на роли протеогликанов в росте волос.

Волосяной фолликул в отличие от других структур организма обладает способностью последовательно и многократно переходить из фазы активного роста (анагена) в фазу покоя (телогена) через короткую переходную фазу (катагена). Данному процессу также присущи цикличность и ритмичность.

Естественная регуляция цикла развития волосяного фолликула

⁴ Wang X., Marr A.K., Breitkopf T. et al. Hair follicle mesenchyme-associated PD-L1 regulates T-cell activation induced apoptosis: a potential mechanism of immune privilege // J. Invest. Dermatol. 2014. Vol. 134. № 3. P. 736–745.

⁵ Spring P., Spanou Z., de Viragh P.A. Lichen planopilaris treated by the peroxisome proliferator activated receptor-γ agonist pioglitazone: lack of lasting improvement or cure in the majority of patients // J. Am. Acad. Dermatol. 2013. Vol. 69. № 5. P. 830–832.

⁶ Inui S., Itami S. A newly discovered linkage between proteoglycans and hair biology: decorin acts as an anagen inducer // Exp. Dermatol. 2014. Vol. 23. № 8. P. 547–548.



Сателлитный симпозиум «Новое в трихологии»

Протеогликаны – высокомолекулярные соединения, состоящие из белков (5–10%) и гликозаминогликанов (90–95%). Они образуют основное вещество межклеточного матрикса. При этом каждый вид имеет четко обозначенную функцию, или «язык», который посредством сигнального пути реализует влияние протеогликана на тот или иной процесс.

Протеогликаны связываются с целым рядом белков, наиболее важными из которых считаются факторы роста. Это приводит к локализации факторов роста в специфических участках тканей и защищает их от деградации внеклеточными протеазами.

Далее С.Ф. Каюмов рассказал об истории открытия роли протеогликанов в росте волос. В 1991 г. случайным образом было обнаружено усиление роста волос у больных мукополисахаридозом (группа метаболических заболеваний соединительной ткани), связанное с увеличением содержания протеогликанов в дерме⁷. Поиск причин привел к выявлению особенности распределения протеогликанов в волосяном фолликуле, в частности хондроитина-6-сульфата (C6S), несulfированного хондроитина (COS), дерматана сульфата (DS), гепарансульфата (HSPG).

Было обнаружено, что в фазе анагена C6S, COS, DS находятся в оболочке соединительной ткани вокруг волосяного фолликула, а HSPG локализуется в зоне базальной мембраны, прилегающей к внешней оболочке корня. Все указанные протеогликаны присутствуют в дермальном сосочке.

В то же время в середине фазы катагена наблюдалось значительное

уменьшение содержания C6S, COS при неизменной концентрации HSPG. В позднем катагене отмечалось небольшое количество C6S, COS. Однако в раннем анагене C6S вновь обнаруживали в оболочке соединительной ткани и дермальном сосочке.

Дальнейшие исследования позволили выявить экспрессию протеогликана версикана в дермальном сосочке, увеличивающуюся в фазе анагена, уменьшающуюся в фазе катагена и отсутствующую в фазе телогена. В vellusных волосах (AGA) версикан практически не обнаруживался⁸.

Определена роль и других протеогликанов. Декорин, например, относится к классу дерматансульфатов и является представителем семейства протеогликанов, богатых лейцином. Экспрессия декорина усиливается в эпидермисе, эпителиальных клетках волосяного фолликула и дермальных сосочках в фазе анагена, снижается в фазе катагена и телогена. Кроме того, экзогенное введение декорина ускоряло фазу анагена и замедляло переход волосяного фолликула в фазу катагена⁶.

В ряде исследований было продемонстрировано, что в фазе анагена в клетках соединительной ткани сосочка происходит интенсивная секреция синдекана 1 (семейство протеогликанов – гепарансульфат), которая снижалась по мере инволюции волосяного фолликула. Важным является и тот факт, что синдеканы регулируют Wnt-путь⁹.

Вокруг волосяного фолликула были выявлены такие протеогликаны, как перлекан, агрекан, бигликан. Их количество увеличивалось в фазу анагена и снижалось в фазу

катагена. При этом они отсутствовали в фазу телогена¹⁰.

Таким образом, синдеканы модулируют сигнальные каскады Wnt, гликозаминогликановые цепи протеогликанов образуют сигнальную трансдукцию, декорин непосредственно модулирует передачу сигналов трансформирующим факторам роста бета, EGF, IGF-1 и HGF, то есть всем известным участникам циклического роста волосяного фолликула, и, вероятно, выступает в качестве индуктора анагена.

В 1992 г. компания Pharma Medico продолжила исследования в области протеогликанов, полученных из дермы, для контроля над циклом роста волосяного фолликула. Однако при его проведении возникли трудности с обеспечением достаточным количеством определенных протеогликанов, получаемых из дермы, для достижения терапевтического эффекта.

В связи с этим стали применять экстракцию из хряща особых пород рыб. Проведение ферментативной экстракции позволило расщепить и изолировать специфические протеогликаны, имитирующие протеогликаны, полученные из кожи тела и головы человека. Примером тому служит Marilex® – активный компонент продукта Нуркрин. Marilex® характеризуется высоким соотношением специфических протеогликанов, участвующих в поддержании гомеостаза волосяного фолликула. На сегодняшний день Нуркрин – новый «вариант первой линии терапии», который работает на клеточном уровне и позволяет индуцировать и продлевать фазу анагена.

⁷ Westgate G.E., Messenger A.G., Watson L.P., Gibson W.T. Distribution of proteoglycans during the hair growth cycle in human skin // J. Invest. Dermatol. 1991. Vol. 96. № 2. P. 191–195.

⁸ Soma T., Tajima M., Kishimoto J. Hair cycle-specific expression of versican in human hair follicles // J. Dermatol. Sci. 2005. Vol. 39. № 3. P. 147–154.

⁹ Pataki C.A., Couchman J.R., Brábek J. Wnt signaling cascades and the roles of syndecan proteoglycans // J. Histochem. Cytochem. 2015. Vol. 63. № 7. P. 465–480.

¹⁰ Malgouries S., Thibaut S., Bernard B.A. Proteoglycan expression patterns in human hair follicle // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 158. № 2. P. 234–242.



Доктор
О. Мильхем

Как отметил медицинский директор компании Pharma Medico ApS, доктор Омар МИЛЬХЕМ (Лондон, Великобритания), новая эра научных изысканий в трихологии ознаменовалась открытием роли специфических протеогликанов, которые должны присутствовать в определенных концентрациях в волосяном фолликуле и вокруг него для нормального циклического роста волос.

Установлено, что у женщин в отличие от мужчин редко развивается истинное облысение. В большинстве случаев (более 70%) поредение волос у них развивается по типу «рождественской ели» (увеличение выпадения волос к лобной части головы). Патологические различия заключаются в том, что у женщин в отличие от мужчин 5-альфа-редуктазы содержится на 50% меньше, белка андрогенового рецептора – на 40% меньше, ароматазы – на 600% больше. Этим объясняются меньшая выраженность выпадения волос и сохранение линии оволосения в лобной части головы.

Как показывает рутинная практика, традиционные методы терапии выпадения волос у женщин (финастерид, миноксидил, спиронолактон) зачастую недостаточно эффективны. Кроме того, на их фоне развиваются побочные эффекты, как следствие, отмечается плохая комплаент-

**Выпадение волос у женщин
как результат нарушения цикла роста волос,
обусловленного недостатком протеогликанов.
Новая заместительная терапия протеогликанами**

ность лечению. Еще меньшим доказанным эффектом обладают препараты адьювантной терапии, содержащие биотин, витаминные комплексы. Данные ряда исследований свидетельствуют, что применение биотина слабо ассоциировалось с восстановлением волосяного покрова. Только в 2% случаев выпадение волос было обусловлено дефицитом витаминов.

В связи с этим особый интерес представляет заместительная терапия протеогликанами, поскольку существуют оптимальные пороговые значения, при которых уровни протеогликанов оказывают модулирующие эффекты.

Далее О. Мильхем кратко охарактеризовал протеогликановую фолликулярную атрофию (ПФА). ПФА – состояние, при котором угасают селективные протеогликаны дермального сосочка, внутренней и внешней оболочки волосяного корня и уменьшается производство протеогликанов.

По мнению докладчика, крайне важно, чтобы ПФА правильно рассматривалась с клинической точки зрения. Это необходимо для выработки оптимального терапевтического подхода. Восстановление ключевых протеогликанов в волосяном фолликуле позволит:

- уменьшить миниатюризацию волосяных фолликулов, которая возникает при преждевременно индуцированной фазе телогена;
- вернуть волосяные фолликулы в фазу анагена;
- оптимизировать и перенастроить продолжительность отдельных фаз цикла роста волос;

- обеспечить выживание волосяных фолликулов и нормальное их старение.

Протеогликаны можно рассматривать в качестве третьего биологического «языка» после ДНК и белков. Они играют важную роль в поддержании конформации и растворимости белка, защите от протеолитической деградации, стимулировании биологической активности, внутриклеточной сортировке и экстернализации, эмбриональном развитии и дифференциации. Доктор О. Мильхем также отметил, что распределение протеогликанов в человеческом волосяном фолликуле, в частности синдекана 1, перлекана, декорина и версикана, было впервые описано еще в начале 1990-х гг.

Некоторые авторы рассматривают протеогликаны в качестве ключевых игроков в контроле роста волос. Так, в исследовании J.R. Couchman и соавт. (1993) было продемонстрировано, что декорин может индуцировать фибриллогенез, а версикан связан с фазой анагена¹¹. Согласно результатам исследования G.E. Westgate и соавт. (1991), именно в фазу анагена отмечался пик содержания версикана, уровень которого значительно снижался в фазах катагена и телогена⁷.

В исследовании J. Kishimoto и соавт. (1999) осуществлялась селективная активация промотора версикана эпителиально-мезенхимального взаимодействия в процессе развития волосяного фолликула. Клетки, содержащие промотор версикана, при их содержании в культуре с эпителиальными

¹¹ Couchman J.R. Hair follicle proteoglycans // J. Invest. Dermatol. 1993. Vol. 101. № 1. Suppl. P. 60S–64S.

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре международной торговли, г. Москва, Краснопресненская наб., 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



клетками индуцировали рост волос, в то время как клетки без версикана подобного эффекта не оказывали. Был сделан вывод, что даже одна цепочка версикана может стимулировать фазу анагена¹².

В организме человека существуют тысячи разновидностей протеогликанов. Протеогликаны различаются размером молекул, типом и количеством боковых цепей (многочисленные сочетания), профилем, структурой и т.д. Каждый вид выполняет свою функцию, которую протеогликаны передают по своему сигнальному пути для обеспечения определенного процесса. Очень важно было получить ключевые протеогликаны, которые модулируют цикличность волосных фолликулов.

Компания Pharma Medico, начав исследования еще в 1992 г., смогла выявить протеогликаны, которые контролируют множественные и сложные механизмы роста волосных фолликулов, фракционировав из хряща рыб основные протеогликаны – синдекан, версикан и декорин. В итоге Pharma Medico разработала передовую, эффективный и натуральный комплекс протеогликанов для заместительной терапии – Marilex®.

Marilex®, являющийся активным компонентом Нуркрин, содержит высокие соотношения специфических протеогликанов, участвующих в гомеостазе человеческого волосного фолликула. Marilex® стимулирует рост волос на уровне клеток, продлевает и поддерживает фазу анагена, тем самым увеличивая жизненный цикл волосного фолликула.

В состав Нуркрин также включены витамины, обеспечивающие корни волос необходимыми питательными веществами.

Эффективность и переносимость Нуркрин у пациентов с выпадением волос оценивались в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. Его результаты свидетельствуют о положительном влиянии Нуркрин на рост волос. Так, через шесть месяцев в группе Нуркрин рост волос в среднем увеличился на 35,7% по сравнению с 1,5% в группе плацебо ($p < 0,001$). Помимо значительного положительного воздействия продукта отмечалась хорошая его переносимость. Был сделан вывод о том, что Нуркрин оказывает значительное влияние на рост волос в отсутствие побочных эффектов¹³.

Таким образом, специфические протеогликаны считаются неотъемлемой частью системы контроля роста волосных фол-

ликулов, а заместительная терапия протеогликанами является первичной эффективной терапией выпадения волос, констатировал докладчик. Поскольку восстановление естественного цикла роста волос при разных типах алопеции требует времени (как правило, шесть месяцев), Нуркрин рекомендуется принимать по одной таблетке два раза в день в течение четырех – шести месяцев и более. При необходимости после проведения курса прием можно продолжить до 12 месяцев или повторить. В таком случае препарат принимается по одной таблетке один раз в два дня.

Непрерывное курсовое применение Нуркрин является предпочтительным для получения значимого положительного эффекта. Так, 83% потребителей отметили существенное улучшение состояния волос после 12-месячного использования Нуркрин¹⁴.

Заключение

Нарушение нормального цикла роста волос напрямую связано со снижением уровня специфических протеогликанов, присутствующих в волосном фолликуле. Поэтому в настоящее время протеогликаны рассматриваются в качестве ключевых игроков в контроле роста волосного фолликула.

Нуркрин – всемирно известный продукт, который помогает предотвратить и остановить выпадение волос¹⁵.

В состав Нуркрин входит эксклюзивный комплекс Marilex®,

являющийся источником специфических протеогликанов, участвующих в формировании и поддержании жизненного цикла волосных фолликулов.

Нуркрин – уникальный продукт как для женщин, так и для мужчин. По оценкам экспертов, Нуркрин представляет собой новый вариант первой линии заместительной терапии разных форм алопеции, в том числе возрастных, поскольку его действие направлено на восстановление и поддержание естественного цикла роста волос. ●

¹² Kishimoto J., Ehama R., Wu L. et al. Selective activation of the versican promoter by epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle development // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. № 13. P. 7336–7341.

¹³ Thom E. Nourkrin: objective and subjective effects and tolerability in persons with hair loss // J. Int. Med. Res. 2006. Vol. 34. № 5. P. 514–519.

¹⁴ Kingsley Henry D., Thom E. Cosmetic hair treatments improve quality of life in women with female pattern hair loss // J. Appl. Cosmetol. 2012. Vol. 30. P. 49–59.

¹⁵ Thom E., Wadstein J., Thom E.W., Kingsley D.H. Treatment of hair thinning and hair ageing with specific lectican and leucine proteoglycans. A review // J. Appl. Cosmetol. 2014. Vol. 32. P. 105–115.

Nourkrin®

with MARILEX®

30 лет
исследования
протеогликанов

ДЛЯ РОСТА И СОХРАНЕНИЯ ВОЛОС

НОВОЕ* В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРОТЕОГЛИКАНАМИ

ВСЕМИРНО ИЗВЕСТНЫЙ ПРОДУКТ**,
СОДЕРЖИТ ИСТОЧНИК
ПРОТЕОГЛИКАНОВ И ПОМОГАЕТ
ПРЕДОТВРАТИТЬ И ОСТАНОВИТЬ
ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС ПУТЕМ
НОРМАЛИЗАЦИИ ЦИКЛА ИХ РОСТА!



СТР №АМ.01.48.01.003;Е.000043.04.18 И СТР №АМ.01.48.01.003;Е.000044.04.18 ОТ 23.04.2018г.

GOLD MEDAL WORLD TRICHOLOGY SOCIETY = ЗОЛОТАЯ МЕДАЛЬ ВСЕМИРНОГО ОБЩЕСТВА ТРИХОЛОГИИ

* СОГЛАСНО ЕДИНОВОМУ РЕЕСТРУ СВИДЕТЕЛЬСТВ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ, ДАТА РЕГИСТРАЦИИ ПРОДУКЦИИ С КОМПЛЕКСОМ МАРИЛЕКС® (ИСТОЧНИК ПРОТЕОГЛИКАНОВ) ДЛЯ ОБРАЩЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ РФ - 23.04.2018 ** ПРОДУКТ ПРЕДСТАВЛЕН НА РЫНКАХ БОЛЕЕ ЧЕМ 46 СТРАН: 1. THOM E, WADSTEIN J, THOM EW, KINGSLEY DH: TREATMENT OF HAIR THINNING AND HAIR AGEING WITH SPECIFIC LECTICAN AND LEUCINE PROTEOGLYCANS, A REVIEW, J. APPL. COSMETOL, 32 (JULY/DECEMBER 2014), 105-15. / КИНГСЛИ ГЕНРИ Д., ТОМ Э., ЛЕЧЕНИЕ ИСТОЧНОЧЕНИЯ И ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ВОЛОС СПЕЦИФИЧЕСКИМИ ПРОТЕОГЛИКАНАМИ: ЛЕКТИКАНОМ И ЛЕЙЦИНОМ, ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНОЙ КОСМЕТОЛОГИИ, № 32, ИЮЛЬ/ДЕКАБРЬ 2014, СТР. 105-115

 **glenmark**

ООО «ГЛЕНМАРК ИМПЭКС»
РОССИЯ, 115114, МОСКВА, УЛ. ЛЕТНИКОВСКАЯ, Д. 2, СТР. 3, БИЗНЕС-ЦЕНТР «ВИВАЛЬДИ ПЛАЗА», 2 ЭТАЖ,
ТЕЛЕФОН: +7 (499) 951-00-00 ФАКС: +7 (499) 951-00-00 ДОБ. 7702/7703
WWW.GLENMARKPHARMA.COM WWW.GLENMARK-PHARMA.RU

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

09-18-RUS-035-NUR



Заместительная терапия протеогликанами



В рамках научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «XII Санкт-Петербургские дерматологические чтения» 26 октября 2018 г. состоялся тематический семинар компании «Гленмарк», посвященный современным тенденциям в лечении алопеции. Ведущие российские и зарубежные специалисты в области дерматологии и трихологии обсудили актуальные вопросы диагностики и лечения патологии. Особое внимание они уделили новому направлению заместительной терапии протеогликанами. Это один из перспективных методов лечения пациентов, страдающих выпадением волос разной этиологии. Докладчики подробно рассмотрели свойства нового продукта Нуркрин, его возможности и место в терапии разных видов алопеции.



Т.В. Силюк

Современные подходы к диагностике и лечению разных форм алопеции представила врач-дерматолог, основатель и руководитель клиники лечения и трансплантации

Алопеции. Современный взгляд на проблему

«Центр здоровья волос» (Санкт-Петербург), президент Русского общества исследования волос Татьяна Валентиновна СИЛЮК. В начале выступления она отметила, что термин «алопеция» объединяет состояния, различные по этиологии, патогенезу, клиническим симптомам и прогнозам. Наиболее распространенными формами являются диффузная телогеновая, андрогенетическая и гнездная алопеция. Для них характерны сохранность волосяного фолликула и, следовательно, возможность восстановить естественный рост волос.

Диффузная алопеция – равномерное выпадение волос, наиболее заметное в височных областях. При данной форме патологии не наблюдается фолликулоцентрического воспаления, рубцевания, гибели фолликулов. В основе ее патогенеза лежит нарушение жизненного цикла и функций волосяного фолликула. Рост волос – это циклический процесс, состоящий из нескольких фаз. Речь, в частности, идет о фазах анагена (активного роста волос), катагена (инволюции) и телогена (покоя). В фазе анагена находится до 89% волос, катагена – 1%, телогена – 10% волос. При



Тематический семинар «Новое в трихологии»

диффузной алопеции процент волос, находящихся в фазе телогена, увеличивается. Это приводит к их усиленному выпадению. Данный процесс подразделяют на острый и хронический. В последнем случае его продолжительность превышает шесть месяцев.

Причинами диффузной алопеции могут быть как экзогенные, так и эндогенные факторы. Некоторые из них докладчик рассмотрела подробнее. Так, одной из причин выпадения волос у женщин в послеродовой период (через один – четыре месяца) является изменение гормонального фона. В период беременности эстрогены пролонгируют фазу анагена, количество волос в фазе телогена уменьшается и, следовательно, снижается ежедневная потеря волос. В послеродовом периоде уровень эстрогенов нормализуется. В результате происходит массовый переход фолликулов из фазы анагена в фазу телогена и активное выпадение волос. Пролактин также удлиняет фазу анагена, поэтому у части женщин отмечается повышенное выпадение волос после прекращения грудного вскармливания. Диффузная телогеновая алопеция также может быть связана с нарушением питания. Активно делящиеся клетки волосяного фолликула нуждаются в достаточном количестве нутриентов и энергии. Дефицит калорий (менее 1000 в сутки) или нескольких компонентов (белков, железа, витамина D, цинка) может приводить к выпадению волос. Диффузную алопецию может спровоцировать прием лекарственных препаратов. Следует отметить, что волосяной фолликул чувствителен к экзогенным влияниям, что объясняется особенностями его анатомии. Интенсивный кровоток, ферментативные системы делают возможным метаболизм веществ экзогенной природы.

Чувствительность к экзогенным факторам также объясняется высокой скоростью митоза в анагеновых фолликулах. К экзогенным факторам также следует отнести прививки. Особенно часто поствакцинальная алопеция развивается после прививок от гепатита В. На сегодняшний день доказана связь между стрессом и потерей волос. При этом выпадение волос само по себе может стать серьезным стрессовым фактором.

Частой причиной диффузной алопеции являются заболевания внутренних органов, например щитовидной железы (гипотиреоз). Поэтому обследование щитовидной железы входит в трихологический минимум исследований. Однако необходимо отметить, что в отсутствие изменений уровней тироксина и тиреотропного гормона (ТТГ) заболевания щитовидной железы не могут трактоваться как причина изменения работы органов и систем, в том числе кожи и ее придатков.

В связи со сказанным выше алгоритм диагностики диффузного выпадения волос должен включать:

- сбор анамнеза;
- проведение теста натяжения;
- проведение теста отрастания.

Дополнительными методами исследования признаны трихоскопия и фототрихограмма.

При сборе анамнеза следует придерживаться правила четырех Б. Первое Б – белый оттенок волос в области корней означает, что они выпали в фазе телогена. Второе Б – болезни пациента за полгода до начала предъявления жалоб. Третье Б – беременность, бесплодие и другие состояния, связанные с изменением гормонального фона. И наконец, четвертое Б означает беды. Это может быть стресс.

Тест натяжения проводится у всех пациентов с выпадением

волос. Необходимо мягко захватить 30–50 волос у основания и потянуть вверх. Нормой считается удаление не более трех-четырёх волос.

Тест отрастания по пробору пациента позволяет определить наличие или отсутствие отрастания волос.

В случае диффузной телогеновой алопеции рекомендовано проведение лабораторных исследований: общего анализа крови, уровня сывороточного железа, ТТГ, витамина D, цинка и др.

Лечение диффузной алопеции прежде всего предусматривает устранение ее причины и применение стимуляторов роста волос. Андрогенетическая алопеция представляет собой сложное полигенное мультифакторное состояние. Процесс выпадения волос начинается с передней и верхней части головы, затылочная часть, как правило, не затрагивается. Андрогенетической алопецией страдают до 80% мужчин и 50% женщин¹.

Рассматриваемая форма алопеции связана с генетическими особенностями метаболизма андрогенов в волосяном фолликуле, что приводит к миниатюризации волос. Наиболее значимым фактором у мужчин является повышенная активность 5-альфа-редуктазы 2-го типа. Данный фермент в волосяных фолликулах метаболизует тестостерон в дигидротестостерон. У женщин большая роль в развитии указанной формы алопеции отводится снижению активности ароматазы, которая преобразует циркулирующий в крови тестостерон яичников в 17-бета-эстрадиол. Следствием этих преобразований являются прогрессирующее сокращение анагеновой фазы, миниатюризация волос, задержка времени между выпадением волос и отрастанием новых.

дерматокосметология

¹ Трихология / под ред. А. Литуса. К.: Рудь, 2013.



XII Санкт-Петербургские дерматологические чтения

Пациенты предъявляют жалобы на истончение и поредение волос². При сложившейся клинической картине диагностика андрогенетической алопеции не вызывает сложностей. Однако ее диагностика на начальной стадии является сложной задачей. Для исключения диффузной алопеции требуется проведение дифференциальной диагностики. Выявить патологию на ранней стадии позволяют трихоскопия и фототрихограмма.

Согласно современным европейским рекомендациям по лечению андрогенетической алопеции (2017 г.)³, в качестве наружного средства у мужчин следует применять 5%-ный миноксидил в форме раствора или пены два раза в день, финастерид 1 мг/д, дутастерид 0,5 мг/д. Лечение женщин с андрогенной алопецией также подразумевает назначение 5%-ного миноксидила в форме пены один раз в день или 2%-ного миноксидила в форме раствора два раза в день. При гиперандрогенизме и других показаниях рекомендуется гормональная терапия. Помимо этого как у мужчин, так и у женщин применяют низкоуровневую лазерную терапию и PRP-терапию (обогащенная тромбоцитами плазма).

Гнездная алопеция – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание волосяных фолликулов. Оно носит непредсказуемый характер, может затрагивать волосистую часть головы и/или волосы на других участках тела, а также ногти. Проявляется как обособленные очаги нерубцового облысения или масштабная стремительная потеря волос с сохранением волосяного фолликула.

При гнездной алопеции иммунная система атакует волосяные фолликулы, воспринимая их как чужеродные. При этом данный процесс связан с особенностями строения самого волосяного фолликула, а не с проблемами иммунной системы.

Гнездная алопеция потенциально обратима, поскольку воспалительный инфильтрат поражает только нижнюю часть волосяного фолликула и стволовые клетки не страдают.

Диагностика гнездной алопеции прежде всего основана на клинической картине. Тем не менее требуется проведение дифференциальной диагностики для исключения трихотилломании, триангулярной, ишемической алопеции, микозов, сифилиса и др. Осуществить качественную дифференциаль-

ную диагностику можно с помощью трихоскопии. При необходимости проводят биопсию кожи головы.

На сегодняшний день не существует универсального, гарантирующего отсутствие рецидива метода лечения гнездной алопеции. Кроме того, еще не разработан протокол ее лечения, основанный на принципах доказательной медицины или утвержденный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Ни один из методов лечения гнездной алопеции не соответствует уровню рекомендаций А. При выявлении этого вида алопеции пациентам назначают глюкокортикостероиды (наружно, внутривенно, системно), иммуномодуляторы, контактные раздражители, ингибиторы янус-киназ, стимуляторы роста (миноксидил).

В заключение Т.В. Силюк отметила, что при разных формах алопеции отмечается нарушение цикла роста волос, сокращение или выпадение фазы анагена. Поэтому перед клиницистами стоит задача найти оптимальные методы терапии, способные нормализовать цикл роста волос, пролонгировать или инициировать фазу анагена.



Профессор, д.м.н.
Е.А. Аравийская

Роль протеогликанов в лечении алопеции

Профессор кафедры дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н. Елена Александровна АРАВИЙСКАЯ рассказала о роли протеогликанов в регуляции цикла роста волос. Для того чтобы понять, какую роль выполняют протеоглика-

ны, необходимо вспомнить состав и строение одного из слоев кожи – дермы. В состав дермы входят различные клеточные элементы, межклеточный матрикс и волокна. В ней выделяют два слоя, нечетко отграниченных друг от друга: сосочковый и сетчатый. Сосочковый слой образован рыхлой соединительной тканью, а сетчатый – плотной

² Paus R., Müller-Röver S., Botchkarev V.A. Chronobiology of the hair follicle: hunting the «hair cycle clock» // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 1999. Vol. 4. № 3. P. 338–345.

³ Kanti V., Messenger A., Dobos G. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. Vol. 32. № 1. P. 11–22.



Тематический семинар «Новое в трихологии»

неоформленной волокнистой соединительной тканью. Дерма представляет собой своеобразный резервуар факторов роста. Последние влияют на активность фибробластов, продукцию межклеточного вещества и волокнистых структур⁴. Межклеточный матрикс имеет аморфное строение и обладает низкой электронной плотностью. Он состоит из белков (эластина и коллагена), гликозаминогликанов (ГАГ), гликопротеинов и протеогликанов.

Коллаген представляет собой комплекс из 11 белков. У взрослого человека преобладают коллагены 1-го типа, у детей – 3-го типа. Они синтезируются фибробластами. В межклеточном матриксе происходит сборка коллагеновых волокон из коллагена.

Эластин – основной структурный протеин эластических волокон (2–3% сухого веса кожи). Он синтезируется фибробластами и эндотелиальными клетками. Эластические волокна, которые образуются в межклеточном матриксе из эластина, связываются с коллагеновыми волокнами и гиалуроновой кислотой и создают трехмерную структуру кожи.

Гиалуроновая кислота – несulfурированный ГАГ, который синтезируется энзимным комплексом плазматических мембран. В семейство ГАГ также входят sulfурированные ГАГ, которые синтезируются в комплексе Гольджи фибробластов. Биологическая роль ГАГ заключается во взаимодействии с молекулами коллагена, удержании воды и др.

Разные гликопротеины (фибронектин, фибриллин, тенасцин, витронектин, тромбоспондин, эпиболин, ламинин и др.) объ-

единяют под общим названием «гликоконъюгаты». Это белки, содержащие углеводный компонент, ковалентно присоединенный к полипептидной основе. Содержание углеводов в этих белках может варьироваться от 1 до 85%.

Биохимическая разница между гликопротеинами и протеогликами заключается в доле углеводного компонента. Так, у гликопротеинов она малая, у протеогликанов – большая. В среднем у гликопротеинов доля углеводов достигает 15–20%. Они не содержат уроновых кислот, углеводные цепи короткие. У протеогликанов на долю углеводов приходится 80–85%. Протеогликианы содержат уроновые кислоты (глюкозамин, галактозамин, глюкуроновую кислоту). Углеводные цепи длинные, связь происходит с белком через аминокислоты – серин и аспарагин.

Спектр функций гликопротеинов достаточно широкий – от структурной, защитной, рецепторной, гормональной, ферментативной до транспортной. Так, фибронектин принимает участие в связывании тромбоцитов с коллагеновыми волокнами и формировании грануляционной ткани.

В течение жизни соотношение и расположение структурных гликопротеинов изменяются. В частности, тенасцин обнаруживаются в большом количестве во всех слоях дермы в детском возрасте и только в сосочковом слое – во взрослом возрасте.

Протеогликан – это гликопротеин, к которому присоединены углеводные цепи ГАГ. Дисахарид (уроновая кислота и аминсахар), многократно дублируясь, образуют олиго-

и полисахаридные цепи – гликаны. В свою очередь белковый компонент (core protein) связан с углеводами через серин и аспарагин.

Согласно классическим представлениям, функциями протеогликанов являются заполнение межклеточного пространства, удержание воды, образование коллагеновых волокон, связь между поверхностью клеток и компонентами межклеточного матрикса.

В настоящее время установлено, что у человека в соединительной ткани насчитывается более тысячи разных видов протеогликанов. Протеогликианы связываются с рядом других белков, в том числе с факторами роста. Это приводит к локализации факторов роста в специфических участках тканей и защищает их от деградации внеклеточными протеазами^{5,6}.

Кроме того, известно, что состав протеогликанов с возрастом также изменяется.

С изменениями протеогликанов ассоциируются изменения в содержании воды в дерме, в частности увеличение свободной воды.

Далее профессор Е.А. Аравийская акцентировала внимание аудитории на строении волоса.

Волос состоит из стержня и корня. Стержень волоса выступает на поверхности кожи. Его корень находится внутри волосяного фолликула, погруженного в дерму и подкожную жировую клетчатку. Волосяной фолликул окружен соединительнотканной волосяной сумкой.

Исследования последних лет свидетельствуют, что волосяной фолликул является резервуаром стволовых клеток эпидермиса

дерматокосметология

⁴ Строение и функции кожи и слизистых оболочек // Дерматовенерология / под ред. Е.В. Соколовского. СПб.: СпецЛит, 2017. С. 14–22.

⁵ Горячкина В.Л. Физиология волосяных фолликулов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. № 18. С. 51–54.

⁶ Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling // Physiol. Rev. 2001. Vol. 81. № 1. P. 449–494.



(*bulge*)⁷. Он подвержен циклическим изменениям. В основе физиологической регенерации лежат особенности его эпителиального и мезенхимного компонентов. В цикле роста волоса реорганизация волосяного фолликула происходит в результате серии индукционных взаимодействий между клетками мезенхимы и эпителия. Мезенхимные клетки инициируют рост волоса.

Кроме того, существует система факторов роста, которые индуцируют разные фазы роста волоса. Это инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), фактор роста фибробластов 7 (EGF-7), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и др.

Факторы роста подразделяют на анагенпромотирующие и апоптозпромотирующие. Среди анагенпромотирующих особое внимание исследователей привлекает Wnt. Данный термин образовался в результате объединения названий двух генов *Wg* и *Int*. Ген *Wg* (*wingless*) открыт у дрозофилы, мутация в гене подавляла развитие крыльев. Ген *Int* – гомологичный ген позвоночных, связан с развитием раковых опухолей.

Wnt – один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие, а также пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток^{8, 9}. Активация сигнального пути

Wnt необходима для развития волосяного фолликула.

Не так давно в ряде исследований продемонстрирована роль лиганда Wnt-7, одного из компонентов этого сигнального пути, в формировании новых фолликулов. У мышей обнаружена гиперэкспрессия Wnt-7 – увеличение в два раза площади, на которой формировались новые волосяные фолликулы. При срыве Wnt-сигнализации отмечались задержка фазы телогена и отсутствие роста волос^{10, 11}. Поэтому активаторы Wnt-сигнализации можно рассматривать как потенциальные средства против алопеции.

Обмен сигналами между эпителием и соединительной тканью осуществляется благодаря протеогликанам. В регулировании цикла роста волоса участвуют специфические протеогликаны, такие как версикан, декорин и синдекан. На данный момент появились данные о том, что версикан способен увеличивать или подавлять биологическую активность секретируемых факторов роста. Синдеканы регулируют Wnt-сигнальный путь, а декорин – ряд факторов роста волоса^{5, 6}.

Версикан взаимодействует с факторами роста, а также фибронектином и интерстициальными коллагенами. В рамках морфогенеза тканей во время стромально-эпителиальных взаимодей-

ствий происходит активная экспрессия в мезенхимных клетках. Кроме того, версикан может выступать в роли стабилизатора, в частности, базальных мембран. Пик содержания версикана приходится на анаген, значительное его уменьшение – на катаген и телоген¹².

Согласно результатам исследований, селективная активация промотора версикана во время развития волосяного фолликула может стимулировать фазу анагена. По мнению ряда исследователей, даже одна цепочка версикана способна стимулировать этот процесс¹³.

Декорин – богатый лейцином протеогликан. Он регулирует трансформирующий ростовой фактор (TGF) бета, эпидермальный фактор роста (EGF), IGF-1, HGF и является сигнальной молекулой для всех известных участников цикла роста волос. Декорин также выступает в роли индуктора фазы анагена.

Результаты последних исследований свидетельствуют, что декорин высоко экспрессируется в области *bulge*. С возрастом в данной области отмечается снижение экспрессии декорина и одновременное уменьшение KRT+ стволовых клеток. Таким образом, декорин – важный регулятор активности стволовых клеток именно в области булгорка волосяного фолликула¹⁴. Синдекан-1 является предста-

⁷ Claudinot S., Nicolas M., Oshima H. et al. Long-term renewal of hair follicles from clonogenic multipotent stem cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. № 41. P. 14677–14682.

⁸ Yang Y. Wnt signaling in development and disease // Cell Biosci. 2012. Vol. 2. № 1. P. 14.

⁹ Lie D.C., Colamarino S.A., Song H.J. et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis // Nature. 2005. Vol. 437. № 7063. P. 1370–1375.

¹⁰ Chen D., Jarrell A., Guo C. et al. Dermal β -catenin activity in response to epidermal Wnt ligands is required for fibroblast proliferation and hair follicle initiation // Development. 2012. Vol. 139. № 8. P. 1522–1533.

¹¹ Ito M., Yang Z., Andl T. et al. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding // Nature. 2007. Vol. 447. № 7142. P. 316–320.

¹² Du Cros D.L., LeBaron R.G., Couchman J.R. Association of versican with dermal matrices and its potential role in hair follicle development and cycling // J. Invest. Dermatol. 1995. Vol. 105. № 3. P. 426–431.

¹³ Kishimoto J., Ehama R., Wu L. et al. Selective activation of the versican promoter by epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. № 13. P. 7336–7341.

¹⁴ Miyachi K., Yamada T., Kawagishi-Hotta M. et al. Extracellular proteoglycan decorin maintains human hair follicle stem cells // J. Dermatol. 2018 [Epub ahead of print].



Тематический семинар «Новое в трихологии»

вителем семейства синдеканов. Данный протеогликан участвует в фазе анагена. По мере инволюции фолликула его содержание интенсивно снижается.

Уменьшение уровня протеогликанов наряду с уменьшением плотности волосяных фолликулов, скорости роста и диаметра волос, уровня структурных белков (кератинов) и увеличением апоптоза свидетельствует о старении волос. Однако спровоцировать это могут негативные факторы внешней среды, стрессовые ситуации и т.д.¹⁵

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что для лечения алопеции необходимы средства, позволяющие нормализовать естественный цикл роста волоса. Нуркрин – новое универсальное средство первой линии заместительной терапии разных форм алопеции, которое помогает предотвратить и остановить выпадение волос.

Продукты Нуркрин разработаны как для женщин, так и для

мужчин. В состав Нуркрин входит уникальный и эксклюзивный комплекс Marilex®. Данный комплекс содержит высокие соотношения специфических протеогликанов, участвующих в гомеостазе человеческого волосяного фолликула. Речь, в частности, идет о версикане, декорине и синдекане, которые являются составными элементами кожного сосочка и уникальными стимуляторами роста волосяного фолликула. Помимо этого в состав продукта входят биотин и витамин С, обеспечивающие корни волос необходимыми питательными веществами.

Благодаря курсовому приему продукта Нуркрин волосяные фолликулы, находящиеся в фазе телогена, начинают получать структурные компоненты, необходимые для инициации фазы роста. По мере того как все больше волос вовлекается в этот процесс, нормализуется число волос в фазе отдыха. Как следствие, интенсивность выпадения волос

снижается. Продление фазы анагена позволяет сохранить активные фолликулы и восстановить рост здоровых волос.

Восстановление естественного цикла роста волос требует времени и обычно происходит в течение шести месяцев. Именно поэтому для перехода и стабилизации значительного количества волос на стадии роста рекомендуется проводить непрерывный курсовой прием Нуркрин как минимум шесть месяцев.

Результаты клинических исследований подтвердили биодоступность протеогликанов, входящих в состав Нуркрин.

Подводя итог выступления, профессор Е.А. Аравийская отметила, что протеогликаны – важный компонент дермального матрикса. Они принимают участие в регуляции цикла волоса. Новый продукт Нуркрин позволяет проводить заместительную терапию у пациентов с разными формами алопеции.

Выпадение волос у женщин как результат атрофии волосяного фолликула, обусловленной недостатком протеогликанов. Новая заместительная терапия протеогликанами

С заключительным докладом выступил медицинский директор компании Pharma Medico ApS, доктор Омар МИЛЬХЕМ (Лондон, Великобритания).

По словам выступающего, на современном этапе принято считать, что чрезмерное выпадение волос у женщин и мужчин имеет одинаковую этиологию. Однако доказано, что типы облысения у женщин отличаются от таковых у мужчин. В частности, у женщин редко развивается истинное облысение.

Выпадение волос по женскому типу характеризуется более диффузным процессом. Как правило, височная область

практически не затрагивается, передняя линия волос остается неизменной. Поредение волос часто развивается по типу «рождественской ели» – выпадение волос нарастает по направлению к лобной части головы. Это связано с различиями в гормональном фоне, скорости происходящих процессов в волосяном фолликуле.

Установлено, что у женщин тестостерон вырабатывается в гораздо меньшем количестве, чем у мужчин. У женщин в крови 5-альфа-редуктазы содержится на 50% меньше, чем у мужчин, белка андрогенного рецептора – на 40%. Однако уровень ароматазы у них в 600 раз выше.



Доктор
О. Мильхем

Телогеновая алопеция у женщин может начаться в любом возрасте. Она характеризуется внезапным увеличением выпадения волос и поддержанием плотности лобных волос. Заболевание может быть спровоцировано лихорадкой, родами, хирургическим вмешательством, стрессом, хроническими заболева-

¹⁵ Thom E. Stress and the hair growth cycle: cortisol-induced hair growth disruption // J. Drugs Dermatol. 2016. Vol. 15. № 8. P. 1001–1004.



ниями, а также погрешностями диеты.

При острой форме телогеновой алопеции между стартовым фактором и началом расстройства, как правило, проходит два-три месяца. Усиленное выпадение волос наблюдается от четырех до шести месяцев. В случае хронической формы, особенно когда триггерные факторы стойкие или множественные, выпадение волос может начаться через шесть месяцев и более. Потеря волос может продолжаться более 18 месяцев.

Следует отметить ограничения традиционной терапии алопеции у женщин детородного возраста. Так, финастерид – ингибитор 5-альфа-редуктазы 2-го и 3-го типов – им противопоказан. Золотым стандартом лечения считается топический миноксидил. Однако применение миноксидила в форме пены или раствора один-два раза в день представляется сложным. В результате снижается комплаентность лечению. Спиринолактон (калий-сберегающий диуретик) как антиандроген в некоторых случаях может предотвратить выпадение волос, однако он не влияет на возобновление роста волос.

Особое место в лечении алопеции занимают комплексные витаминные и минеральные добавки. Однако собрана слабая доказательная база в отношении их роли в регенерации волос.

Согласно результатам исследований, биотин имеет важное значение для пролиферации клеток, поэтому он воспринимается как ценный инструмент для стимуляции роста волос или лечения алопеции. Однако показана слабая связь между приемом препарата и ростом волос у пациентов в отсутствие дефицита биотина.

Далее докладчик подробно остановился на вопросах, связанных

с протеогликановой фолликулярной атрофией (ПФА).

Для оптимальной модуляции нормального цикла роста волос специфические протеогликаны должны присутствовать в определенных концентрациях в волосяном фолликуле и вокруг него. Существуют оптимальные пороговые значения, при которых протеогликаны способны оказывать модулирующий эффект. Когда их концентрация снижается, выпадение волос увеличивается, возобновление роста ограничивается и развивается ПФА. Это состояние, при котором угасают селективные протеогликаны дермального сосочка внутренней и внешней оболочки корня. При этом одновременно уменьшается производство протеогликанов. Когда уровни протеогликанов ниже порогового, фолликул преждевременно индуцирует фазу телогена.

У женщин ПФА развивается постепенно, в течение нескольких лет. Снижение содержания протеогликанов может быть связано со стрессом, гормональным фоном после родов.

При ПФА очень трудно повернуть процесс вспять. Дополнительные возможности может предоставить протеогликановая терапия.

Восстановление концентрации ключевых протеогликанов в волосяном фолликуле позволит:

- уменьшить миниатюризацию волос, которая возникает при преждевременно индуцированной фазе телогена;
- вернуть волос в фазу анагена;
- оптимизировать и перенастроить продолжительность отдельных циклов роста волос;
- обеспечить выживание волосяных фолликулов и их нормальное старение.

Жизненный цикл волосяного фолликула контролируется мезенхимными и эпителиальными

клетками. Их взаимодействие основано на тонком балансе активаторов и ингибиторов. Молекулы ингибирования (цитокины, простагландины) подталкивают волосяной фолликул в фазу телогена. Активирующие молекулы, наоборот, промотируют сигнальный путь Wnt. Известно, что многие нейротропные пептиды, цитокины, простагландины, гормоны и факторы роста способны модулировать длительность активного состояния волосяного фолликула.

Таким образом, «сложное циклическое поведение» волосяного фолликула находится под контролем многочисленных путей с противоположным влиянием. При этом точная настройка этих влияний зависит не только от своевременной и пространственно настроенной регуляции экспрессии гена, но и от протеогликанов.

Итак, протеогликаны являются частью сигнального пути. Они воздействуют на основные регуляторы цикличности роста волос. Синдеканы модулируют сигнальные каскады Wnt, GAG-цепи протеогликанов образуют сигнальную трансдукцию. Декорин непосредственно модулирует передачу сигналов TGF-бета, EGF, IGF-1, HGF, то есть всем известным участникам циклического роста волосяного фолликула, и, вероятно, выступает в качестве индуктора фазы анагена.

Результаты исследований последних десятилетий продемонстрировали, что протеогликаны являются ключевыми игроками в контроле роста волос. Они присутствуют во всех базальных мембранах и играют определенную роль в их стабилизации. Протеогликан версикан напрямую связан с фазой роста волос¹⁶. Содержание версикана достигает пика в фазу анагена. При этом в фазы ката-

¹⁶ Couchman J.R. Hair follicle proteoglycans // J. Invest. Dermatol. 1993. Vol. 101. Suppl. 1. P. 60S–64S.



Тематический семинар «Новое в трихологии»

гена и телогена оно значительно снижается¹⁷.

В экспериментальном исследовании показано, что клетки, содержащие промотор версикана, при нахождении в культуре вместе с эпителиальными клетками индуцировали рост волос, в то время как клетки без версикана подобного эффекта не оказывали¹³.

Далее О. Мильхем представил результаты исследований компании Pharma Medico, которые были посвящены изучению эффективности заместительной терапии протеогликанов в лечении ПФА и стимулировании фазы анагена волосяного фолликула.

Докладчик подчеркнул, что, согласно современным представлениям, в организме человека существуют тысячи видов протеогликанов. Каждый из них выполняет свои функции посредством передачи сигнала.

Для обеспечения терапевтического эффекта получить достаточное количество определенных протеогликанов из дермы было достаточно сложно. Поэтому проведена ферментативная экстракция специфичного хряща рыбы. Благодаря этому удалось расщепить и изолировать специфические протеогликанов, которые имитировали протеогликанов, полученные из кожи тела и головы человека.

В дальнейшем были выявлены протеогликанов, контролируемые множественные и сложные пути роста волосяного фолликула. Это привело к разработке уникального и эксклюзивного комплекса Marilex® – источника специфических протеогликанов, участвующих в формировании и поддержании жизненного цикла волосяных фолликулов.

Marilex® входит в состав продуктов Нуркрин (компания «Гленмарк»).

Нуркрин – всемирно известный продукт, содержащий источник протеогликанов и помогающий предотвратить и остановить выпадение волос путем нормализации цикла их роста¹⁸.

Нуркрин можно использовать в виде базового средства при любых формах алопеции. Нуркрин рекомендуется принимать по одной таблетке два раза в день после еды. Длительность применения – от четырех до шести месяцев. Результат терапии отмечается уже через два месяца – значительное снижение выпадения волос. При генетической предрасположенности может потребоваться более длительный курс – свыше шести месяцев. Через 12 месяцев пациентов можно перевести на поддерживающую терапию – одна таблетка в день или через день.

Результаты рандомизированного двойного плацебоконтролируемого исследования, в котором оценивали объективные и субъективные эффекты и переносимость Нуркрин у лиц

с выпадением волос, свидетельствуют, что после шести месяцев терапии средний показатель увеличения роста волос в группе Нуркрин составил 35,7% по сравнению с 1,5% в группе плацебо. После 12 месяцев использования продукта показатели роста волос были еще выше. Помимо значительного положительного действия отмечалась также хорошая его переносимость.

Исследователи сделали вывод, что Нуркрин оказывает значительное влияние на рост волос в отсутствие нежелательных эффектов. При этом непрерывный курсовой прием (шесть месяцев и более) является предпочтительным для получения значительных положительных результатов¹⁹.

«Протеогликанов являются неотъемлемой частью процесса регулирования роста волосяных фолликулов. Заместительная терапия протеогликанов с помощью продукта Нуркрин может стать эффективной первичной терапией у пациентов с алопецией», – констатировал О. Мильхем.

Заключение

В формировании и поддержании жизненного цикла роста волос участвуют специализированные белки протеогликанов. Новый продукт Нуркрин (компания «Гленмарк») содержит уникальный комплекс Marilex®, являющийся природным источником протеогликанов. Кроме того, Нуркрин обогащен витамином С и биотином, обеспечивающими корни волос необходимыми питательными веществами. Применение препарата у паци-

ентов, страдающих выпадением волос, позволяет нормализовать концентрацию протеогликанов в волосяных фолликулах и таким образом восстановить естественный цикл роста волос.

По оценкам экспертов, Нуркрин представляет собой новый вариант первой линии заместительной терапии разных форм алопеции, в том числе возрастных, поскольку действие продукта направлено на восстановление и поддержание естественного цикла роста волос. ●

¹⁷ Westgate G.E., Messenger A.G., Watson L.P., Gibson W.T. Distribution of proteoglycans during the hair growth cycle in human skin // J. Invest. Dermatol. 1991. Vol. 96. № 2. P. 191–195.

¹⁸ Thom E., Wadstein J., Thom E.W., Kingsley D.H. Treatment of hair thinning and hair ageing with specific lectican and leucine proteoglycans. A review // J. Appl. Cosmetol. 2014. Vol. 32. P. 105–115.

¹⁹ Thom E. Nourkrin: objective and subjective effects and tolerability in persons with hair loss // J. Int. Med. Res. 2006. Vol. 34. № 5. P. 514–519.



Обсуждение вопросов и критериев инвалидности пациентов с псориазом: барьеры или возможности?

Увеличение в структуре псориаза тяжелых форм, ассоциирующихся с инвалидизацией и низким качеством жизни больных, обуславливает необходимость своевременного назначения и доступности высокоэффективных препаратов. Однако на сегодняшний день пациенты получают их лишь при наличии статуса инвалида.

Рассмотрению проблемы стойкой нетрудоспособности пациентов с псориазом и возможных путей ее решения был посвящен круглый стол, организованный при поддержке компании AbbVie в рамках VIII Конференции дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа (Казань, 16 ноября 2018 г.). В мероприятии, модератором которого выступил заместитель директора по научной работе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, председатель исполнительного комитета общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», член-корреспондент Российской академии наук, профессор, д.м.н. Алексей Алексеевич КУБАНОВ, приняли участие ведущие специалисты-дерматологи, главные врачи кожно-венерологических диспансеров, представители бюро медико-социальной экспертизы из разных регионов России.

Открывая заседание, профессор А.А. Кубанов отметил, что ухудшение качества жизни, снижение социальной активности и работоспособности вплоть до ее утраты у больных псориазом определяют медико-социальную значимость проблемы. Кроме того, приходится констатировать, что современные и дорогостоящие препараты, позволяющие эффективно контролировать заболевание, пациенты могут получить бесплатно только при наличии статуса «инвалид». Действующие критерии установления стойкой нетрудоспособности таковы, что пациенты с тяжелыми формами псориаза, но без вовлечения в патологический процесс суставов не имеют достаточно оснований для присвоения группы инвалидности. Свою точку зрения на обсуждаемую проблему высказала руководитель экспертного состава главного бюро медико-социальной экспертизы № 1 по Республике Татарстан Элида Рустамовна САБИРОВА. Она констатировала, что основными нормативными правовыми актами для определения группы инва-

лидности являются постановление Правительства РФ от 20.02.2006 № 95 (ред. от 21.06.2018) «О порядке и условиях признания лица инвалидом» и приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17.12.2015 № 1024н (ред. от 05.07.2016) «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

При освидетельствовании больного оценивается степень выраженности стойких нарушений основных функций:

- первая степень – стойкие незначительные нарушения от 10 до 30%;
- вторая степень – стойкие умеренные нарушения от 40 до 60%;
- третья степень – стойкие выраженные нарушения от 70 до 80%;
- четвертая степень – стойкие значительно выраженные нарушения от 90 до 100%.

При второй – четвертой степени выраженности нарушений проводится оценка основных категорий жизнедеятельности. К таковым, в частности, относятся способность к самообслуживанию, самостоятельному

передвижению, общению, обучению, трудовой деятельности.

В то же время приказ № 1024н содержит множество комментариев, а к ним примечаний. «Всю полноту нозологических форм законодатели отразили именно в примечаниях, причем таковые есть к каждому пункту комментариев», – уточнила Э.Р. Сабирова. В частности, в примечании к пункту 12 «Болезни кожи и кожной клетчатки» (класс XII, L.00–L.99) приказа отмечено, что количественная оценка стойких нарушений основывается прежде всего на степени выраженности нарушений функции кожи. Кроме того, учитываются такие факторы патологического процесса, как форма и тяжесть течения, активность процесса, наличие и частота обострений, распространенность патологического процесса, необходимость подавления иммунитета и наличие осложнений с поражением органов и систем организма.

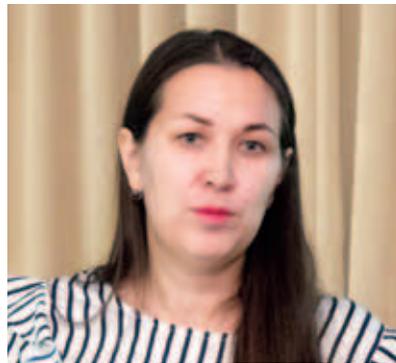
Согласно постановлению Правительства РФ № 95, эксперты бюро медико-социальной экспертизы принимают решение на основании осмотра заявителя, его опроса и изучения предъявленных им медицин-



VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа



Профессор, д.м.н. А.А. Кубанов



Э.Р. Сабирова



Н.А. Долженщина

ских документов. Предусмотрены также случаи заочного вынесения решения. «Следовательно, в ряде случаев эксперты бюро медико-социальной экспертизы заявителя не видят. Однако оценить его состояние на основании частоты рецидивов, лекарственных средств, которые ему помогают или не помогают, выполнения им всех назначений лечащего врача, способности проводить медицинскую самореабилитацию, практически невозможно. Именно поэтому особое внимание уделяется медицинской документации», – пояснила Э.Р. Сабирова.

По мнению выступающей, грамотное и полноценное заполнение всех пунктов направления на медико-социальную экспертизу организацией, оказывающей лечебно-профилактическую помощь (форма № 088/у-06), гарантирует вынесение максимально точного решения в отношении заявителя. В анамнестической части, например, необходимо отразить длительность патологического процесса, частоту и продолжительность обострений с указанием применяемых лекарственных препаратов и оценкой их эффективности. Максимально подробно должен быть описан объективный статус пациента. К сожалению, нередко в главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан поступают документы со скудным описанием кожного процесса даже при распространенном псориазическом поражении.

Количество больных псориазом, направляемых в главное бюро медико-социальной экспертизы

по Республике Татарстан для определения статуса нетрудоспособности, невелико и остается таковым на протяжении последних нескольких лет. Это подтверждают результаты анализа отчетных форм за 2013–2017 гг., проведенного Э.Р. Сабировой. В частности, в 2013 г. из 5336 освидетельствованных лиц только у 46 был диагноз «псориаз». В 2017 г. из 41 484 заявителей, прошедших освидетельствование в главном бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан, таковых было 48. При этом доля лиц с псориазом, признанных инвалидами, была значительной и в среднем за 2013–2017 гг. составила 84%. Большинство из них (85,7%) страдали псориазической артропатией. Однако наметилась тенденция к увеличению доли инвалидов с кожными проявлениями заболевания (без артрита) – с 2% в 2013 г. до 10% в 2017 г. У данной группы лиц, несмотря на кажущееся отсутствие ограничений жизнедеятельности, экспертами бюро медико-социальной экспертизы преимущественно оценивается способность к самообслуживанию и трудовой деятельности. Группа инвалидности устанавливается на один год. Всем лицам, признанным таковыми, разрабатывается индивидуальная программа реабилитации, где в первую очередь оценивается необходимость мер медицинской реабилитации. Адекватная базисная терапия позволяет уменьшить частоту и длительность обострений, предотвратить развитие осложнений, стабилизировать кожный

процесс. Эффективность терапии или медицинской реабилитации определяется с учетом группы инвалидности и отсутствия утяжеления состояния. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что иммунобиологическая терапия обладает высокой эффективностью. Следовательно, она способна повысить качество жизни больных псориазом. Профессор А.А. Кубанов в свою очередь подчеркнул, что генно-инженерные биологические препараты относятся к селективным иммуномодуляторам, применение которых предусмотрено стандартами оказания медицинской помощи. В настоящее время иммуносупрессивные препараты включены в стандарты оказания медицинской помощи.

Главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Иркутской области, главный врач областного кожно-венерологического диспансера, заслуженный врач РФ Нина Андреевна ДОЛЖЕНИЦИНА акцентировала внимание участников круглого стола на проблеме доступности высокоэффективной терапии биологическими препаратами при тяжелых формах псориаза в условиях рутинной практики и путей ее решения.

Какие барьеры препятствуют получению курсовой иммунобиологической терапии в условиях амбулаторно-поликлинического звена? Прежде всего высокая стоимость лечения и его осуществление только в условиях стационара. Согласно Федеральному закону от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи»,

дерматовенерология



VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа



Профессор, д.м.н. М.М. Кохан

лекарственная терапия предоставляется инвалидам амбулаторно. Однако пациентам с тяжелыми формами псориаза без суставных проявлений получить инвалидность трудно. Кроме того, в статье 6.2 Закона № 178-ФЗ указано, что «в состав предоставляемого гражданам набора социальных услуг включаются... обеспечение в соответствии со стандартами медицинской помощи необходимыми лекарственными препаратами для медицинского применения по рецептам». При проведении медико-социальной экспертизы псориаз относят к болезням кожи и подкожной клетчатки. Папуло-сквамозные нарушения (L40-L45 по Международной классификации болезней десятого пересмотра) – это псориаз. Псориаз сгибательных поверхностей, или инверсный псориаз легкой степени тяжести, относят к незначительным нарушениям функций организма в пределах 10%. Бляшковидный псориаз, или обыкновенный псориаз средней и тяжелой степеней, но без генерализации, – к нарушениям в диапазоне 20–30%, псориаз с генерализацией и значительными местными изменениями – к нарушениям в размере 40%. При артропатическом псориазе нарушения достигают 50–60%. По мнению Н.А. Долженичиной, если врач правильно оформит направление в бюро медико-социальной экспертизы, получение инвалидности пациентом с тяжелой формой псориаза не будет столь трудным. Не стоит забывать и о системной многогранности псориаза. Данная патология ассоциируется не толь-



К.м.н. М.И. Глузмин

ко с поражением кожи и суставов, но и метаболическими нарушениями, сопутствующими коморбидными патологиями в виде депрессии и когнитивных расстройств, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наличие других патологических состояний дает основание повысить суммарную оценку степени нарушений еще на 10%. Однако, согласно комментарию Э.Р. Сабировой, нарушение функций, обусловленное другими заболеваниями, должно быть стойким и приводящим к инвалидизации. По словам руководителя научного клинического отдела Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии, д.м.н., профессора Музы Михайловны КОХАН, реальность такова, что, с одной стороны, специалисты не всегда пользуются возможностью направлять тяжелого больного на медико-социальную экспертизу, с другой стороны, таковая не всегда подтверждает инвалидность. В частности, указывается на то, что те нарушения жизнедеятельности, которые есть у пациента с тяжелым псориазом, не соответствуют принятым критериям. Между тем установление группы инвалидности предоставляет пациенту возможность получать бесплатно биологическую терапию, которая во всем мире уже активно применяется для лечения не только псориаза, но и многих других нозологий. Гораздо более важная проблема, по мнению профессора М.М. Кохан, заключается в том, что больной, достигнув в течение года с помощью биологической терапии стойкой ре-

миссии, через год при проведении освидетельствования может лишиться и группы инвалидности, и возможности бесплатно получать высокоэффективные препараты. Недоступность такого лечения способна спровоцировать тяжелые обострения и, как следствие, направление на очередное освидетельствование в бюро медико-социальной экспертизы. По мнению профессора М.М. Кохан, необходимо проработать предложения в адрес всех ключевых ведомств, для того чтобы решить назревшую проблему по установлению нетрудоспособности больным псориазом и сохранению данного статуса для обеспечения непрерывности терапии. «Поскольку сам механизм оформления инвалидности не является прерогативой практикующих врачей, для обеспечения пациентов современной рациональной терапией им остается только грамотно оформлять медицинские документы», – прокомментировал главный врач Краснодарского краевого кожно-венерологического диспансера, к.м.н. Михаил Иванович ГЛУЗМИН. При решении вопроса о получении группы инвалидности больной с помощью биологических препаратов достигает стойкой ремиссии, однако, лишившись статуса инвалида и прекратив иммунобиологическую терапию, постепенно утрачивает достигнутый результат. Поэтому необходимо скорректировать текущие условия получения инвалидности и прохождения последующего освидетельствования, существенная роль в этом, по мнению М.И. Глузмина, принадлежит самим пациентам, в частности, они могут принять участие в работе межрегиональной благотворительной общественной организации «Кожные и аллергические болезни». Участники круглого стола высказались за создание рабочей группы по разработке рекомендаций в адрес ключевых министерств и учреждений медико-социальной экспертизы по внесению дополнений в текущие критерии установления инвалидности больным псориазом с целью улучшения их состояния и повышения качества жизни. ●

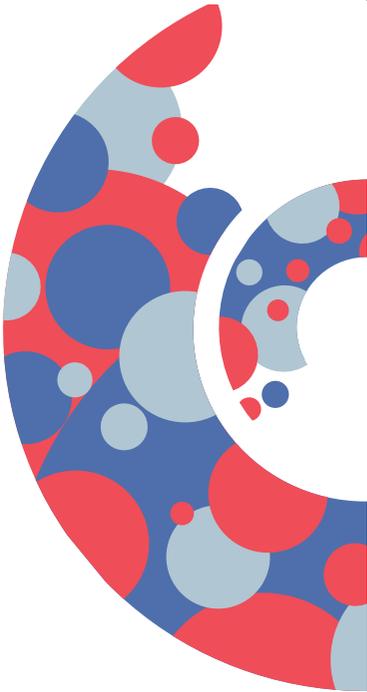
11–14 мая 2019

Санкт-Петербург
PARK INN BY RADISSON ПРИБАЛТИЙСКАЯ



II ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ



В РАМКАХ КОНГРЕССА БУДУТ ПРОВЕДЕНЫ:

- соревнование - учение по оказанию помощи на догоспитальном этапе и действиям в экстремальных ситуациях (участники – медицинские сестры и студенты, проявляющие интерес к анестезиологии и реаниматологии, клинические ординаторы, начинающие свою деятельность анестезиологи-реаниматологи и врачи скорой медицинской помощи)
- образовательная школа анестезиологов-реаниматологов с лекционным курсом и мастер-классами по наиболее востребованным направлениям анестезиологии-реаниматологии
- мастер-классы по отработке новых технологий
- междисциплинарные круглые столы с обсуждением спорных вопросов на стыке реаниматологии-хирургии
- дискуссии «за и против» по проблемным аспектам интенсивного лечения пациентов в критическом состоянии (взрослых и детей)
- научные и «индустриальные» симпозиумы по актуальным вопросам анестезиологии и интенсивной терапии
- постерные секции с конкурсом молодых ученых на лучшую научную работу. Работы победителей будут опубликованы в журнале «Вестник анестезиологии и реаниматологии»

ОРГАНИЗАТОРЫ



Российская
ассоциация анестезиологов-
реаниматологов



ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.
И.П. Павлова Минздрава России



ФГБОУ ВО СПбГМУ
Минздрава России

КОНТАКТЫ:

Лилия Обухова

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140

E-mail: info@ccm-congress.ru

<http://ccm-congress.ru>



Организаторы:

Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)
Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)
Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (IUSTI)

При участии:

Профессионального общества трихологов
Российской парфюмерно-косметической ассоциации

XII

Международный форум дерматовенерологов и КОСМЕТОЛОГОВ

International Forum
of Dermatovenerologists and Cosmetologists

www.ifdc.pro

Москва, «Крокус Экспо»
13–15 марта 2019 года

В рамках Форума пройдут:

- X Московская конференция Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ»
- XI Российский герпес-форум
- III Московская конференция по неинвазивным методам исследования в дерматологии и косметологии

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
сайт: www.ifdc.pro

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для организаторов здравоохранения