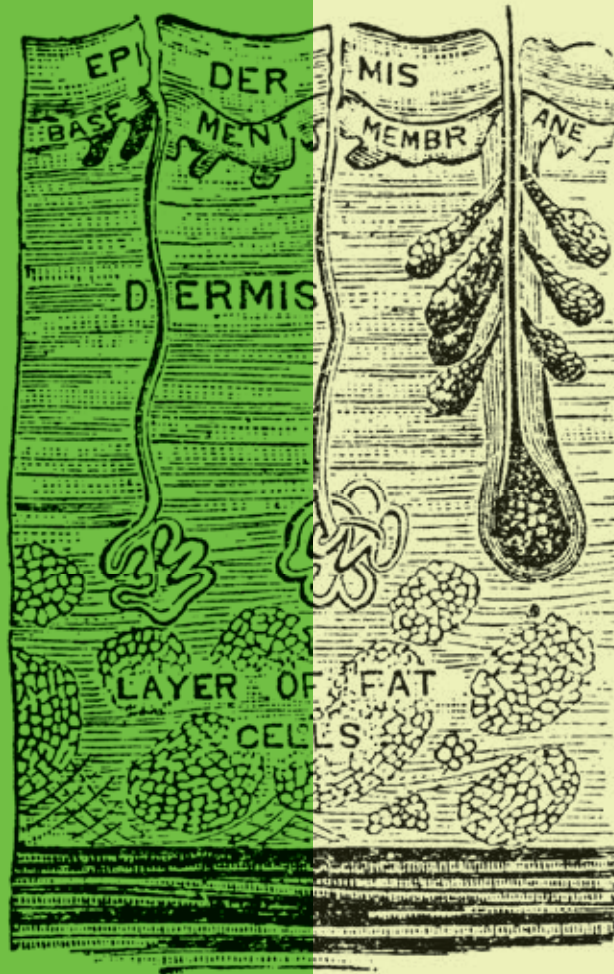


ЭФФЕКТИВНАЯ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 14 ТОМ 17
2021



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ №2

Эмпирическая терапия вульвовагинитов

Опыт лечения осложненных дерматозов в амбулаторной практике

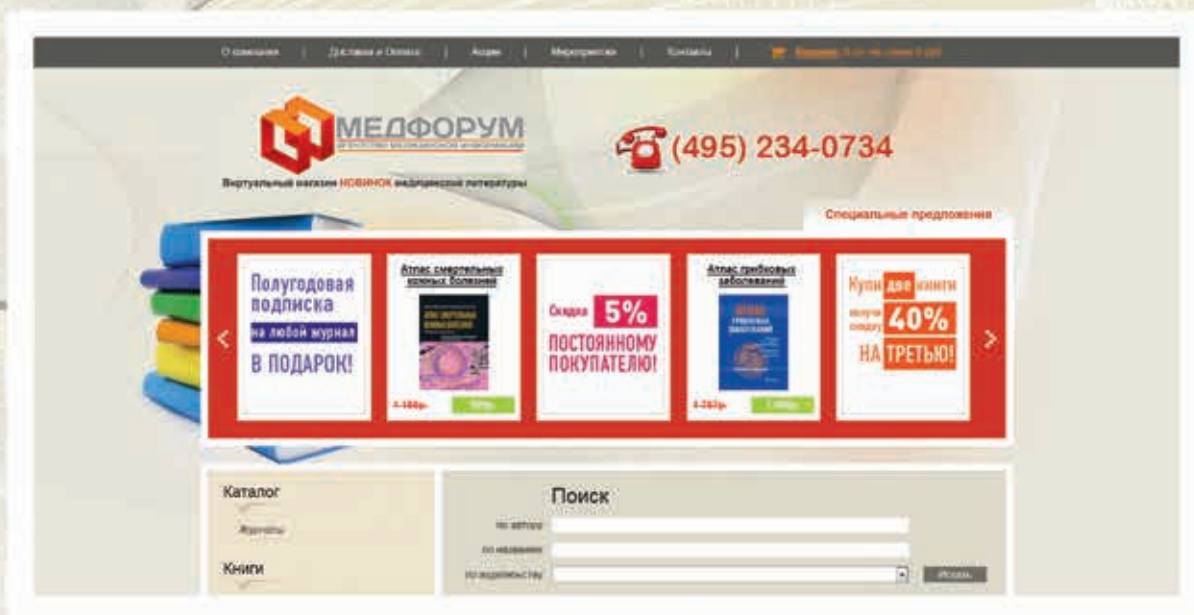
Основные принципы безопасности применения системного изотретиноина при акне



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 14.
Дерматовенерология
и дерматокосметология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Дерматовенерология и дерматокосметология»
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Дерматовенерология и дерматокосметология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 14.
Dermatovenereology
and Dermatocosmetology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Dermatovenereology and Dermatocosmetology'
I.M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Dermatovenereology and Dermatocosmetology'
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, G.I. KOPEYKO,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 15 000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.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.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Эпидемиологические исследования

- С.В. ШАРОВ, М.Г. ЛЕОНОВ, Р.А. МУРАШКО,
Л.Г. ТЕСЛЕНКО, Л.Л. СТЕПАНОВА, С.А. ЯРГУНИН,
К.А. БАБАНСКАЯ
Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики
заболевания: опыт Краснодарского края 6

Клинические исследования

- А.В. НОВИК, С.А. ПРОЦЕНКО, Е.М. АНОХИНА,
А.И. СЕМЕНОВА, Т.Л. НЕХАЕВА, Г.М. ТЕЛЕТАЕВА,
А.Б. ДАНИЛОВА, Д.Х. ЛАТИПОВА, Н.П. ПИПИА,
Н.А. АВДОНКИНА, А.Ю. ЗОЗУЛЯ, А.П. ОГАНЕСЯН,
И.А. БАЛДУЕВА
Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы
в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова:
важные уроки для будущих исследований 12
- Т.М. СОКОЛОВА, И.О. МАРИНКИН, К.Ю. МАКАРОВ,
В.М. КУЛЕШОВ, У.В. ПИЛЕЦКАЯ
Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин
репродуктивного возраста 22

Клиническая практика

- С.А. ХАРДИКОВА
Лечение осложненных дерматозов
в амбулаторной практике врача-дерматовенеролога 28

Лекции для врачей

- Ю.С. КОВАЛЕВА, О.А. КОКИНА, Е.С. МАКАРЕНКО
Топическая комбинированная терапия акне легкой
и средней степени тяжести 32

Медицинский форум

- Современные аспекты диагностики и лечения акне 38

Contents

Epidemiological Studies

- S.V. SHAROV, M.G. LEONOV, R.A. MURASHKO,
L.G. TESLENKO, L.L. STEPANOVA, S.A. YARGUNIN,
K.A. BABANSKAYA
Skin Melanoma and Ways to Improve Early Diagnosis
of the Disease in Krasnodar Region

Clinical Studies

- A.V. NOVIK, S.A. PROTSENKO, Ye.M. ANOKHINA,
A.I. SEMYONOVA, T.L. NEKHAYEVA, G.M. TELETAYEVA,
A.B. DANILOVA, D.H. LATIPOVA, N.P. PIPIA,
N.A. AVDONKINA, A.J. ZOZULYA, A.P. OGANESYAN,
I.A. BALDUYEVA
Thirty Years Experience of Melanoma Therapy
in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology:
Important Experience for Future Research
- T.M. SOKOLOVA, I.O. MARINKIN, K.Yu. MAKAROV,
V.M. KULESHOV, U.V. PILETSKAYA
Embryonic Therapy of Vulvovaginitis in Women
of Reproductive Age

Clinical Practice

- S.A. KHARDIKOVA
Treatment of Complicated Skin Diseases
in Ambulatory Practice of the Doctor-Dermatologist

Clinical Lectures

- Yu.S. KOVALEVA, O.A. KOKINA, Ye.S. MAKARENKO
Topical Combination Therapy for Mild
to Moderate Acne

Medical Forum

- Modern Aspects of Acne Diagnostics and Treatment

XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

Москва, 7–10 сентября 2021 г.

Место проведения: г. Москва, площадь Европы, д. 2
Отель «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»

Организаторы:

ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Общероссийская общественная организация
«Российское общество дерматовенерологов
и косметологов»

Контакты: 8 (499) 785-20-42 (21)

E-mail: ershova@cnikvi.ru, romancova@cnikvi.ru, www.rodv.ru





¹ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

² Онкологический диспансер № 3, Новороссийск

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики заболевания: опыт Краснодарского края

С.В. Шаров, к.м.н.¹, М.Г. Леонов, д.м.н.², Р.А. Мурашко, к.м.н.¹, Л.Г. Тесленко, к.м.н.¹, Л.Л. Степанова, к.м.н.¹, С.А. Яргунин, к.м.н.¹, К.А. Бабанская³

Адрес для переписки: Сергей Викторович Шаров, dr_sch@mail.ru

Проведены анализ показателей распространенности меланомы кожи и выживаемости больных за 2009–2018 гг. и оценка деятельности онкологической службы Краснодарского края, направленной на активное выявление заболевания. Полученные результаты продемонстрировали эффективность онкопрофилактической и диагностической работы онкологической службы региона и высокий уровень ранней диагностики меланомы кожи среди населения.

Ключевые слова: меланома кожи, профилактика, ранняя диагностика, заболеваемость, смертность

Актуальность

Благодаря развитию медицинской науки, в частности в области онкологии, удалось улучшить прогноз жизни пациентов с меланомой кожи, в том числе с распространенными формами, как в мире, так и в России. Между тем многолетняя тенденция к росту заболеваемости сохраняется. В разных странах заболеваемость меланомой кожи неодинакова. Так, в Скандинавии она максимальная, в средиземноморских странах – минимальная. По данным международного интерактивного проекта Globocan (2012), стандартизованные показатели заболеваемости среди мужчин и женщин Албании – 1,1 и от 0,8, в Боснии-Герцеговине – 2,0 и 1,8, Норвегии –

до 19,0 (для лиц обоего пола), Дании – 14,4 и 22,1 на 100 тыс. населения соответственно. В Российской Федерации ежегодно меланомой кожи заболевают свыше 10 тыс. человек, более 3600 умирают от нее [1].

Последнее время одним из основных триггеров развития меланомы считается увеличение суммарного времени воздействия ультрафиолетового спектра естественного солнечного света на кожу человека [2, 3]. Среди других факторов риска выделяют фототип кожи I–II, общее число доброкачественных меланоцитарных невусов на коже, наличие атипичных меланоцитарных невусов, а также увеличение числа случаев меланомы у близких родственников.

У больных прослеживается четкая связь между выживаемостью и стадией заболевания. Так, стойкое излечение после хирургического иссечения первичного очага опухоли на ранних стадиях приводит к клиническому выздоровлению только 70–80% пациентов, что объясняется рядом свойств опухоли [4, 3].

Ученые давно ведут поиск эффективных методов выявления ранних стадий болезни. Одним из таких методов является скрининг. Однако при меланоме кожи он не нашел широкого распространения. Скрининг был активно внедрен только в ряде стран с высоким уровнем заболеваемости данной патологией. Оказалось, что наиболее эффективны так называемые целевые скрининговые программы с включением только контингента населения, у которого риск меланомы кожи выше, чем в общей популяции. Речь идет о методе самообследования и физикальном врачебном осмотре кожи. Рациональная программа скрининга предусматривает формирование популяции высокого риска, обучение входящих в нее лиц методам и технике самообследования, проведение обследования врачами-онкологами в группе риска не реже двух раз в год.



Вследствие высокого уровня заболеваемости и низкого уровня выживаемости при выявлении заболевания на поздних стадиях ранняя диагностика, совмещенная с эффективным лечением меланомы кожи, остается одной из актуальных задач здравоохранения Краснодарского края [5]. Координация мероприятий по профилактике злокачественных заболеваний – первоочередная задача региональной онкологической службы. Под руководством администрации Краснодарского края с 2011 г. в регионе реализуется проект «Кубань против рака». Он предусматривает комплекс мероприятий, направленных на профилактику и раннюю диагностику злокачественных новообразований, в том числе кожи. Однако организация раннего выявления опухолей должна стать прерогативой не специализированной онкологической службы, а общей лечебной сети. Несмотря на визуальную доступность, выявление меланомы кожи стадий 0–II для специалистов общей лечебной сети в отсутствие опыта – задача непростая. В неспециализированных лечебных учреждениях

правильный диагноз ставят лишь в 25% случаев.

Сказанное подтверждает высокую медико-социальную значимость проблемы меланомы кожи в Краснодарском крае и необходимость формирования системы эффективных мероприятий, направленных на улучшение ее ранней диагностики.

Цель исследования – изучить динамику основных показателей, касающихся эпидемиологической ситуации, диагностирования меланомы кожи в Краснодарском крае, эффективности онкопрофилактических мероприятий в выявлении заболевания.

Материал и методы

Объектом изучения стали все пациенты с меланомой кожи, впервые выявленной в Краснодарском крае за период 2009–2018 гг., пациенты с меланомой кожи, обнаруженной в ходе мероприятий, проводимых в рамках онкопрофилактического проекта «Кубань против рака». Мониторинг статистических показателей работы онкологической службы Краснодарского края за

2009–2018 гг. (заболеваемость и смертность пациентов с меланомой кожи (грубый и стандартизованный показатели), запущенность, ранняя выявляемость, одногодичная летальность, морфологическая верификация, активная выявляемость) осуществлялся с помощью автоматизированной информационно-аналитической системы Популяционного ракового регистра Краснодарского края (ПРРКК). Кроме того, использовались данные официальных форм федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями» (с 2016 г. эта форма объединена с формой № 7).

В целях мониторинга уровня подготовки медицинских работников организаций первичного медико-санитарного звена в вопросах ранней диагностики и профилактики меланомы кожи сотрудниками Клинического онкологического диспансера № 1 (КОД № 1) проведено анонимное анкетирование – базовое (в 2015 г.) и текущее (в 2018 г.).

Таблица 1. Динамика заболеваемости меланомой кожи в Краснодарском крае и Российской Федерации в 2009–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Показатели	Год										% прироста к 2009 г.
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
<i>Краснодарский край</i>											
Заболеваемость (грубый показатель):	6,7	8,9	8,2	8,1	8,0	8,8	10,2	8,6	9,9	9,9	47,8
■ мужчины	5,2	7,0	6,2	7,1	7,1	8,3	9,0	7,8	8,9	8,9	71,2
■ женщины	8,1	10,5	9,9	9,0	8,8	9,3	11,2	9,3	10,7	10,8	33,3
Заболеваемость (стандартизованный показатель, мировой стандарт):	4,6	6,0	5,4	5,3	5,0	5,4	6,3	5,4	6,1	6,0	30,4
■ мужчины	4,0	5,3	4,5	5,1	4,9	5,7	6,1	5,3	6,1	6,1	52,5
■ женщины	5,2	6,6	6,2	5,5	5,2	5,3	6,6	5,6	6,2	6,0	15,4
<i>Российская Федерация</i>											
Заболеваемость (грубый показатель):	5,7	5,9	6,1	6,1	6,3	6,5	7,0	7,1	7,6	–	33,3
■ мужчины	4,6	4,7	5,0	5,0	5,1	5,3	5,9	6,0	6,4	–	39,1
■ женщины	6,5	7,0	7,0	7,0	7,3	7,6	8,0	8,1	8,7	–	33,8
Заболеваемость (стандартизованный показатель, мировой стандарт):	3,8	4,0	4,0	4,0	4,0	4,1	4,4	4,5	4,7	–	23,7
■ мужчины	3,6	3,6	3,8	3,8	3,8	3,9	4,2	4,3	4,5	–	25,0
■ женщины	4,0	4,3	4,2	4,2	4,3	4,4	4,6	4,7	4,9	–	22,5



Таблица 2. Динамика смертности от меланомы кожи в Краснодарском крае и Российской Федерации в 2009–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Показатели	Год										% прироста к 2009 г.
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
<i>Краснодарский край</i>											
Смертность (грубый показатель):	2,4	2,7	2,6	2,3	2,4	2,9	2,7	2,7	2,4	2,7	12,5
■ мужчины	2,1	2,5	2,3	2,1	2,4	3,7	3,0	2,6	2,6	2,6	20,8
■ женщины	2,6	2,9	3,0	2,4	2,3	2,2	2,5	2,7	2,2	2,8	7,7
Смертность (стандартизованный показатель, мировой стандарт):	1,5	1,7	1,7	1,4	1,5	1,7	1,6	1,5	1,4	1,4	-6,7
■ мужчины	1,5	1,9	1,6	1,5	1,7	2,5	2,1	1,7	1,7	1,5	0
■ женщины	1,5	1,7	1,7	1,3	1,3	1,2	1,3	1,4	1,1	1,4	-6,7
<i>Российская Федерация</i>											
Смертность (грубый показатель):	2,3	2,5	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	2,5	2,5	–	8,7
■ мужчины	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	2,5	2,6	–	8,3
■ женщины	2,3	2,5	2,4	2,4	2,4	2,5	2,6	2,5	2,5	–	8,7
Смертность (стандартизованный показатель, мировой стандарт):	1,5	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	–	0
■ мужчины	1,8	1,9	1,8	1,8	1,8	1,8	1,7	1,8	1,8	–	0
■ женщины	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,3	1,3	–	0

В 2015 г. в анкетировании приняли участие 108 специалистов: 98 врачей общей лечебной сети (68 терапевтов, 30 дерматовенерологов) и десять средних медицинских работников смотровых кабинетов восьми медицинских организаций муниципальных образований края. В 2018 г. в анкетировании участвовали 103 человека: 92 врача общей лечебной сети (64 терапевта, 28 дерматовенерологов) и 11 средних медицинских работников восьми медицинских организаций муниципальных образований края. Анкета содержала 18 вопросов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью прикладных пакетов статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

В Краснодарском крае за период с 2009 по 2018 г. увеличился показатель заболеваемости меланомой кожи (табл. 1). В регионе в 2018 г. впервые выявлено 554 случая заболевания. По дан-

ным ПРРКК, в 2018 г. удельный вес мужчин с меланомой кожи среди больных злокачественными новообразованиями составил 1,9%, женщин – 2,3% (в 2009 г. – 1,3 и 1,9% соответственно). Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель, мировой стандарт) за рассматриваемый период достиг 3,8%. Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи отмечались в 2015 и 2017 гг. С 2009 по 2018 г. стандартизованный показатель заболеваемости у мужчин увеличился с 4,0 до 6,1 на 100 тыс. (в 1,5 раза), у женщин – с 5,2 до 6,0 на 100 тыс. В настоящее время заболеваемость меланомой кожи занимает 14-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в крае.

При анализе половозрастных показателей заболеваемости меланомой кожи установлено, что пики имели место в 2009 г. у мужчин и жен-

щин в возрасте 50–59 и 70–74 лет, в 2018 г. – в возрасте 50–59 и 60–69 лет. В детском возрасте случаи заболеваемости меланомой кожи единичны. У лиц обоего пола в возрасте 80 лет и старше показатель значительно снижается. Наиболее высокий прирост заболеваемости меланомой кожи в 2018 г. по сравнению с 2009 г. пришелся на возраст 65–69 лет – на 157,6% и 75–79 лет – на 175%. Тем не менее меланома, хотя и не превышает 10,4% в структуре всех форм онкопатологии кожи, отвечает за 66% летальных исходов в группе злокачественных опухолей кожи. Причина этого феномена в том, что в отличие от базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи меланома в большей степени представляет собой агрессивную злокачественную опухоль, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но и развитие отдаленных метастазов. В 2018 г. в структуре смертности от злокачественных новообразова-



ний доля меланомы кожи у мужчин составила 1,1%, у женщин – 1,4%. По сравнению с 2011 г. эти показатели возросли на 10,0% у мужчин и на 7,7% у женщин ($p \leq 0,05$).

В Краснодарском крае в 2018 г. от меланомы умер 151 пациент. Стандартизованный показатель смертности для мужчин – 1,6, для женщин – 1,3 на 100 тыс. Последние годы отмечается стабилизация грубого и стандартизованного показателей смертности от меланомы кожи среди населения края (аналогично среднероссийскому показателю) (табл. 2).

С 2007 г. краевые врачи-онкологи ежегодно участвуют в масштабном проекте «Евромеланома». Во всех онкологических диспансерах края проходят дни открытых дверей. За 11 лет в ходе таких мероприятий выявлено 16 случаев истинной меланомы кожи. С 2008 г. в районах края по субботам организуются массовые профилактические мероприятия «Дни здоровья», направленные на повышение мотивации населения к ведению здорового образа жизни и максимально раннее выявление симптомов социально значимых заболеваний, включая онкологические.

Целью масштабного проекта «Онкопатруль» (2011–2016 гг.) стало оказание специализированной медицинской помощи жителям отдаленных населенных пунктов с целью раннего выявления опухолевых заболеваний и снижения смертности от онкопатологии. За шесть лет обследовано свыше 200 тыс. человек, в том числе врачами-дерматоонкологами – 53 тыс. Выявлено 109 случаев меланомы кожи.

С 2017 г. в крае реализуется масштабный онкопрофилактический проект «Кубань против рака», состоящий из трех частей – образовательной, информационной и медицинско-консультативной.

Образовательная часть проекта предполагает обучение специалистов первичного медико-санитарного звена, направленное на повышение компетентности в вопросах диагностики злокачественных новообразований. Работа ведется по нескольким направлениям:

- ✓ тематические образовательные интернет-семинары, вебинары для врачей первичного звена с целью выработки у них онкологической настороженности;
- ✓ научно-практические конференции;
- ✓ внедрение методических рекомендаций;
- ✓ стажировка работников смотровых кабинетов в онкологических диспансерах.

В 2018 г. главный онколог Краснодарского края провел четыре дистанционных обучающих семинара для врачей медицинских организаций всех муниципальных образований края, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов и др.). В медицинских организациях, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь, проводятся ежемесячные семинары с использованием материалов КОД № 1 с целью повышения уровня знаний в вопросах раннего выявления предраковых заболеваний и злокачественных новообразований. В 2018 г. стажировку в онкологических диспансерах края прошли 93 работника смотровых кабинетов.

Лица с предопухолевыми заболеваниями должны находиться под наблюдением врачей-дерматовенерологов. Как известно, на фоне пигментных невусов в половине случаев развивается меланома кожи. У пациентов, у которых насчитывается от 11 до 25 родинок размером более 5 мм, риск развития меланомы в 1,5 раза выше, чем у тех, у кого менее десяти родинок. Пациентов групп риска целесообразно обучать навыкам самообследования. Каждое пигментное образование у лиц старше 30 лет должно вызывать подозрение на меланому и тщательно изучаться. При осмотре все пигментные новообразования кожи осматриваются по одной из общепринятых систем (ABCDE, ФИГАРО и др.). К обязательным методам диагностики меланомы кожи относятся физикальный осмотр, дерматоскопия, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование всех групп

лимфоузлов, морфологическая верификация. При использовании любого хирургического метода, в том числе электрокоагуляции, лазерной вапоризации и криодеструкции, при пигментных образованиях кожи и слизистых оболочек обязательно проводится гистологическое исследование удаленных тканей.

По результатам базового анкетирования (2015 г.), из опрошенных медицинских работников только 13 (12%) смогли назвать примерные цифры заболеваемости и смертности от меланомы кожи в крае и своем муниципальном образовании. Статистику ранней выявляемости, запущенности, активной диагностики заболевания не знал никто. Этиологические факторы развития меланомы правильно указали 45 (41,6%) респондентов. Все признаки меланомы (по системе ABCDE) перечислили девять (8,3%) опрошенных, три-четыре признака – 19 (17,6%), один-два признака – 77 (71,3%). Трое (2,8%) затруднились ответить. Предопухолевыми заболеваниями кожи смогли назвать 47 (43,5%) человек. Исчерпывающую информацию о стадиях меланомы представили 49 (45,4%) специалистов. Методы диагностики перечислили 32 (29,6%) респондента.

По результатам текущего анкетирования (2018 г.), из опрошенных медицинских работников 53 (51,5%) озвучили приблизительные цифры заболеваемости и смертности от меланомы кожи в крае и муниципальном образовании. Статистические показатели ранней выявляемости, запущенности, активной диагностики заболевания в крае и своем муниципальном образовании смогли привести 44 (40,7%) человека. Этиологические факторы возникновения правильно указали 95 (92,2%) опрошенных. Все признаки меланомы (по системе ABCDE) перечислили 29 (28,2%) респондентов, три-четыре признака – 45 (43,6%), один-два признака – 29 (28,1%). Предопухолевыми заболеваниями кожи назвали 57 (55,3%) респондентов. О стадиях меланомы кожи информирован 61 (59,2%) специалист, о методах диагностики – 62 (60,2%).



Таблица 3. Удельный вес числа больных, поставленных на учет с III–IV стадией меланомы кожи, в Краснодарском крае и Российской Федерации в 2009–2018 гг., %

Регион	Год										% убыли к 2009 г.
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Краснодарский край	19,0	22,9	21,7	20,5	16,5	19,9	20,2	15,6	12,5	15,3	-19,5
Российская Федерация	28,6	28,3	25,8	24,5	23,8	22,2	21,3	18,9	19,0	-	-33,6

Информационная часть проекта (распространение листовок и буклетов в местах массового скопления населения, размещение на улицах плакатов, баннеров, социальная реклама, информационная поддержка в средствах массовой информации и интернет-пространстве) направлена на предоставление широким слоям населения, в том числе лицам в возрасте старше 50 лет, информации, объясняющей целесообразность проведения онкопрофилактических мероприятий и формирования ответственного отношения к здоровью.

Медицинская консультативная часть включает консультативный прием всех желающих, прежде всего целевой аудитории (лица старше 50 лет, пациенты, не посещающие врачей, имеющие хронические заболевания), врачами-онкологами и проведение дополнительных методов обследования. В рамках проекта осуществляются ежемесячные выездные субботние акции бригад врачей-онкологов КОД № 1, еженедельные выезды «Онкопоиск» в сельские населенные пункты, ежегодные акции «Недели мужского и женского здоровья», тематические дни открытых дверей в онкологических диспансерах края.

Как известно, индикаторами качества профилактической работы являются доступность, преемственность, оптимальность, результативность. Профилактические осмотры в КОД № 1 отвечают основным требованиям к их проведению. Речь идет о технической простоте, обеспечении четкой преемственности между этапами скрининга и последующим углубленным дообследованием и лечением больных. Профилактические осмотры осуществляют

преимущественно среди неорганизованного населения. Такой метод ранней диагностики стал своеобразным механизмом психологического самоотбора лиц высокого онкологического риска по принципу самоорганизации. В ходе акций медицинские работники осматривают кожные покровы. При подозрении на онкопатологию пациента направляют в онкологический диспансер для уточняющей диагностики. За период 2017–2018 гг. с целью выявления злокачественных новообразований кожи в рамках акции осмотрено 89 484 пациента (20 444 (33%) женщины, 60 040 (67%) мужчин). Выявлено 12 (0,013%) случаев меланомы кожи. По стадиям распределение было следующим: два случая меланомы стадии I, девять – стадии II, одна – стадии III. Таким образом, доля выявленной на ранней стадии меланомы составила 91,7%. По состоянию на 1 января 2019 г. все пациенты живы, девять прошли курс радикального лечения, трое продолжают лечение.

В Краснодарском крае базой для проведения осмотров с целью ранней диагностики злокачественных новообразований и предопухолевых заболеваний кожи являются смотровые кабинеты. В 2018 г. осмотр прошли 1 131 946 человек (677 433 (59,8%) женщины, 454 513 (40,2%) мужчин). В раннем выявлении меланомы ведущая роль принадлежит участковым терапевтам и дерматовенерологам. В 2018 г. в крае 876 425 человек прошли диспансеризацию определенных групп взрослого населения. В рамках диспансеризации все лица проходят осмотр с целью выявления предраковых заболеваний и подозрений на онкопатологию визуальными обозримыми локализациями. Всего

в 2018 г. активно выявлено 152 случая меланомы кожи. Это 31,3% всех случаев впервые выявленной меланомы. За 2009–2018 гг. показатель активной выявляемости данной патологии увеличился в 3,9 раза (с 8,0 до 31,3%; $p \leq 0,05$). Уровень морфологической верификации за 2009–2018 гг. остался достаточно высоким, в 2018 г. он составил 100% всех случаев выявленной меланомы кожи. Пациенты с подозрением на онкопатологию кожи направляются к врачу-онкологу.

В 2018 г. у 84,7% пациентов выявлена меланома стадий I–II, у 6,7% – стадии III, у 8,6% – стадии IV (табл. 3). Показатель запущенности – один из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети. Он особенно актуален для меланомы кожи, которая в силу локализации относится к визуально обозримым опухолям. По сравнению с 2009 г. в 2018 г. доля больных меланомой кожи, выявленной на запущенных стадиях (III–IV), сократилась до 15,3%. Обращает на себя внимание и снижение одногодичной летальности с 11,4% в 2009 г. до 8,6% в 2018 г.

Выводы

В Краснодарском крае с 2009 по 2018 г. отмечалась тенденция к росту заболеваемости меланомой кожи.

Заболеваемость меланомой кожи в крае выше, чем в среднем по стране, что может быть обусловлено наличием повышенного уровня инсоляции, значительной долей населения старшего возраста, улучшением выявляемости в результате активной онкопрофилактической работы.

Женщины заболевают меланомой кожи в 1,4 раза чаще, чем мужчины. Большой прирост грубого показателя заболеваемости по сравнению со стандартизованным отражает тенденцию к «постарению» населения с увеличением риска развития злокачественных новообразований, в том числе кожи, в старших возрастных группах. Это подтверждается и преобладанием среди впер-



вые заболевших меланомой кожи лиц старшей возрастной группы. В течение последних лет наблюдается стабилизация грубого и стандартизованного показателей смертности от меланомы кожи среди населения края (аналогично среднероссийскому показателю). В Краснодарском крае в течение последних лет реализуется ряд проектов, направленных на раннюю диагностику онкологических заболеваний, в том числе злокачественных новообразований кожи (выездные акции, дни открытых дверей), а также проводится системная работа по массовым онкопрофилактическим осмотрам (в смотровых кабинетах, в рамках диспансеризации). Анкетирование среди медицинских работников общей лечебной сети с целью изучения уровня подготовки в вопросах ранней диагностики и профилактики меланомы кожи показало повышение уровня зна-

ний в отношении сигнальных признаков меланомы и факторов риска. Между тем значительная часть медработников имеет слабую профессиональную подготовку по вопросам стадирования, статистических показателей, тактики ведения пациентов при подозрении на меланому кожи. Это необходимо учесть при разработке мероприятий образовательной части онкопрофилактического проекта «Кубань против рака». Динамика основных показателей, отражающих организацию медицинской помощи при меланоме, за 2009–2018 гг. свидетельствует об улучшении диагностики. Показатель ранней выявляемости увеличился на 4,5%, показатель запущенности снизился на 19,5%, годовичной летальности – на 24,6%. Зафиксированы пророст активной выявляемости (в 3,9 раза) и высокий уровень морфологической верификации (100%).

Необходимо совершенствовать профилактику и раннюю диагностику меланомы кожи. Для дальнейшего улучшения ранней диагностики и снижения смертности от данной патологии в средствах массовой информации следует освещать рекламно-информационные проекты по вопросам раннего выявления онкологических заболеваний и повышения приверженности лечению. Имеются в виду создание программ, рубрик, сюжетов, графических вставок на региональном телевидении, публикация информационных статей в печатных и электронных средствах массовой информации, ведение групп в социальных сетях, работа в тематических блогах. Важно внедрять в рутинную практику врачей-дерматоонкологов теледерматоскопию, создавать мотивирующую основу для специалистов первичного медико-санитарного звена (например, стимулирующие выплаты за случаи ранней диагностики). ●

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира // Российский онкологический журнал. 2016. Т. 21. № 1–2. С. 11–17.
3. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение // РМЖ. 2003. Т. 11. № 11. С. 658–665.
4. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Сафин И.Р. и др. Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи. М.: Практическая медицина, 2010.
5. Шаров С.В., Яргунин С.А., Тесленко Л.Г. Особенности диагностики и выживаемость пациентов с меланомой кожи в Краснодарском крае // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 3. С. 151–152.

Skin Melanoma and Ways to Improve Early Diagnosis of the Disease in Krasnodar Region

S.V. Sharov, PhD¹, M.G. Leonov, MD, PhD², R.A. Murashko, PhD¹, L.G. Teslenko, PhD¹, L.L. Stepanova, PhD¹, S.A. Yargunin, PhD¹, K.A. Babanskaya³

¹ Clinical Oncology Center № 1, Krasnodar

² Oncology Center № 3, Novorossiysk

³ Kuban State Medical University, Krasnodar

Contact person: Sergey V. Sharov, dr_sch@mail.ru

To assess the effectiveness of oncoprophylactic and diagnostic work of the Oncology service of the Krasnodar region, the analysis of the prevalence of melanoma of the skin, the activity of the oncological service for the active detection of the disease among the population and survival rates of patients with melanoma of the skin for a 10-year period from 2009 to 2018. The study showed a high level of early diagnosis of melanoma of the skin among the population of the Krasnodar region.

Key words: melanoma of skin, prevention, early diagnosis, morbidity, mortality



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова

² Санкт-
Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: важные уроки для будущих исследований

А.В. Новик, к.м.н.^{1,2}, С.А. Проценко, д.м.н., проф.¹, Е.М. Анохина¹,
А.И. Семенова, к.м.н.¹, Т.Л. Нежаева, к.м.н.¹, Г.М. Телетаева, к.м.н.¹,
А.Б. Данилова, к.б.н.¹, Д.Х. Латипова, к.м.н.¹, Н.П. Пипиа¹,
Н.А. Авдонкина¹, А.Ю. Зозуля¹, А.П. Оганесян¹, И.А. Балдуева, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Алексей Викторович Новик, anovik@list.ru

Цель – оценить эффективность лекарственной терапии меланомы в реальной клинической практике за предшествующие 30 лет (исследование РЕПРИЗА).

Материал и методы. Выполнен пулированный персонифицированный анализ больных меланомой, участвовавших в исследованиях, проведенных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова. Проанализированы методы адъювантной ($n = 606$) и паллиативной ($n = 769$) лекарственной терапии, которые назначались больным в различных учреждениях с 1988 г.

Результаты. При проведении адъювантной терапии меланомы применение противоопухолевых вакцин оказалось эффективной стратегической опцией, продемонстрировавшей преимущества по выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) ($p < 0,01$). Химиотерапия в адъювантном режиме (вопреки рекомендациям) способствовала увеличению относительного риска (ОР) прогрессирования до 2,15 ($p < 0,01$) и ОР смерти до 1,47 ($p = 0,07$).

При паллиативном лечении применение таргетных препаратов, анти-PD-1 или анти-CTLA4, позволило улучшить ОВ и ВБП. Анти-PD-1-препараты оказались наиболее эффективными. В многофакторных моделях комбинированный характер лечения, стадия заболевания по TNM, уровень лактатдегидрогеназы служили независимыми факторами прогноза при любых показаниях к системной лекарственной терапии. При паллиативной терапии важным оказался учет механизма иммунологического действия препаратов (p для модели = $1,3 \times 10^{-10}$). Выявлено благоприятное прогностическое значение первично-множественного характера опухоли при всех показаниях к системному лечению. Отмечался тренд к улучшению ОВ у пациентов с редкими локализациями меланомы в отдельных моделях (ОР 0,863; $p = 1,4 \times 10^{-7}$).

Выводы. Системное противоопухолевое лечение является важным фактором прогноза ОВ и ВБП при меланоме. Необходимо учитывать стадию заболевания, характер опухоли, механизмы иммунологического воздействия лечения, пол пациента, предшествующую терапию при планировании будущих исследований.

Ключевые слова: меланома, иммунотерапия, таргетная терапия, химиотерапия, прогностические факторы



Введение

За последнее десятилетие лекарственная терапия меланомы претерпела существенные изменения. Появилось множество новых терапевтических опций, позволяющих положительно влиять на судьбу больного. Ингибиторы BRAF, PD-1, CTLA-4 практически вытеснили все остальные варианты терапии. Вместе с тем возникла проблема выбора оптимальных режимов лечения и последовательности их применения. Сегодня принятие решений базируется на данных рандомизированных исследований, проведенных среди отобранных категорий больных. Эти пациенты представляют лишь незначительную часть больных, которые часто встречаются в реальной клинической практике. В проспективных исследованиях редко анализируется предшествующая терапия, способная повлиять на результат текущего лечения. Кроме того, указанные методы, несмотря на высокую эффективность, не позволяют вылечить значительную часть пациентов. Это требует разработки новых терапевтических подходов. Мы попытались частично восполнить недостающую информацию и провели пулированный анализ эффективности всех этапов лекарственной терапии у больных меланомой, принимавших участие в научно-исследовательских работах (НИР), проведенных в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова (исследование РЕПРИЗА).

Материал и методы

В исследование РЕПРИЗА были включены пациенты старше 18 лет с морфологически верифицированным диагнозом меланомы, получавшие терапию с 1988 г. по настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и других учреждениях после подписания информированного согласия. Мы обобщили результаты нескольких НИР, одобренных этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка общей выживаемости (ОВ), вторичными – оценка выживаемости без

прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ОО). Проведен анализ пациентов, получавших:

- ✓ ингибиторы BRAF (вемурафениб и дабрафениб в монотерапии или сочетании с кобиметинибом или траметинибом соответственно);
- ✓ химиотерапию (с включением дакарбазина, препаратов платины, паклитаксела, производных нитрозомочевины в монотерапии или комбинациях);
- ✓ противоопухолевые вакцины (немодифицированные инактивированные аутологичные опухолевые клетки, геномодифицированные геном tag7 аутологичные опухолевые клетки, дендритно-клеточные вакцины);
- ✓ анти-CTLA-4-препараты (ипилимумаб, тремилimumаб);
- ✓ анти-PD1 (ниволумаб, пембролизумаб);
- ✓ цитокины (интерферон альфа, интерлейкин 2, фактор некроза опухоли – тимозин альфа в монотерапии или сочетании с химиотерапией – химиоиммунотерапия);
- ✓ стереотаксическую лучевую терапию;
- ✓ фотодинамическую терапию;
- ✓ хирургическое лечение (без системного противоопухолевого лечения).

Проанализированы все этапы лечения больных независимо от выбранного нами лечения в том или ином исследовании. В данной работе допускалось повторное включение пациентов, получавших разные виды лечения (одно включение на каждый из видов лечения). Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В анализ вошли все этапы лечения пациентов с меланомой. Большая часть этих этапов проводилась в условиях реальной клинической практики в региональных онкологических учреждениях.

В ходе исследования проанализированы ОО по системе RECIST 1.1, ВБП и ОВ от начала соответствующего лечения. Проведена независимая оценка эффективности терапии на основании медицинских данных, имеющихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Медианы ВБП и ОВ и их доверительные интервалы опре-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование РЕПРИЗА

Показатель	Адьювантная терапия, абс. (%)	Паллиативная терапия, абс. (%)
Количество больных	606 (100)	769 (100)
Возраст, лет (медиана, диапазон)	50 (20–85)	51 (18–79)
Пол:		
■ мужской	295 (48,8)	372 (48,4)
■ женский	311 (51,2)	397 (51,6)
Предшествующее системное лечение:		
■ 0	292 (48,3)	48 (6,2)
■ 1	190 (31,4)	164 (21,3)
■ 2	61 (10,1)	196 (25,5)
■ > 3	63 (10,4)	362 (47,0)
Стадия заболевания:		
■ I	41 (6,8)	0 (0)
■ II	214 (35,3)	0 (0)
■ III	235 (38,8)	56 (7,3)
■ IV	116 (19,2)	713 (92,7)
Виды меланомы:		
■ меланома кожи	559 (92,2)	674 (87,7)
■ меланома слизистых	10 (1,7)	11 (1,4)
■ увеальная меланома	4 (0,7)	12 (1,6)
■ акральная меланома	11 (1,8)	17 (2,2)
■ меланома невыясненной первичной локализации	22 (3,6)	55 (7,1)
Проведенное лечение:		
■ BRAFi-монотерапия	0 (0)	39 (5,1)
■ BRAFi + MEKi	0 (0)	18 (18)
■ монокимиотерапия	29* (4,8*)	209 (27,1)
■ полихимиотерапия	29* (4,8*)	46 (6)
■ дендритно-клеточная вакцина	64 (10,6)	50 (6,5)
■ геномодифицированные вакцины	24 (4)	41 (5,3)
■ немодифицированные вакцины	10 (1,7)	21 (2,7)
■ химиоиммунотерапия	0 (0)	75 (9,7)
■ интерфероны	61 (10,1)	48 (6,2)
■ анти-CTLA4-терапия	0 (0)	99 (12,9)
■ анти-PD1-терапия	0 (0)	33 (4,3)
■ интерлейкин 2	0 (0)	50 (6,5)
■ виротерапия	0 (0)	10 (1,3)
■ стереотаксическая лучевая терапия	0 (0)	31 (4)
Полная циторедукция	417 (25,2)	0 (0)
Медиана наблюдения, мес. (диапазон)	38,1 (1–385)	10,2 (0,1–153)
Цензурированные по ОВ	233 (38,5)	176 (22,9)
Цензурированные по ВБП	72 (11,9)	74 (9,6)
Потерины для наблюдения	97 (16)	131 (17)

* Показатели в указанной группе объединены.



Таблица 2. Показатели выживаемости больных меланомой, получающих адъювантную терапию

Группа	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
			одногодичная	трехлетняя	пятилетняя
Химиотерапия	ОВ	32,5	82,8	38,2	7,6
	95% ДИ	20,3–44,6	69–96,5	19,9–56,6	0–17,8
	ВБП	5	21	3	0
	95% ДИ	3,6–6,5	5,9–35,4	0–10,1	
Дендритно-клеточная вакцина	ОВ	83,5	93,5	68,7	59,2
	95% ДИ	54,5–112,4	87,4–99,7	56,7–80,8	45,6–72,9
	ВБП	12,2	51,2	35	32
	95% ДИ	5,6–18,7	38,9–63,5	22,8–46,5	20,3–44,2
Геномодифицированная вакцина	ОВ	Не достигнута	90,9	63	63
	95% ДИ		78,9–100	41–85,1	41–85,1
	ВБП	40,5	56,5	45,7	45,7
	95% ДИ	Невозможно рассчитать	36,3–76,8	24,4–66,9	24,4–66,9
Немодифицированная вакцина	ОВ	32,1	90	50	30
	95% ДИ	0,0–77,9	71,4–100	19–81	1,6–58,4
	ВБП	18,2	60	40	20
	95% ДИ	0–41,6	29,6–90,4	9,6–70,4	0–44,8
Интерферон	ОВ	69,7	91,6	64,8	51,4
	95% ДИ	32,5–106,9	84,5–98,6	51,9–77,7	37,4–65,4
	ВБП	9,2	44,3	9,9	2
	95% ДИ	4,4–14	31,8–56,7	1,9–18	0–7,2
Полная циторедукция	ОВ	50,3	91	60,5	44,9
	95% ДИ	42,0–58,6	88,2–93,7	55,6–65,3	39,8–50
	ВБП	7,7	40,1	19,8	10,6
	95% ДИ	6,3–9	35,4–44,9	15,9–23,7	7,5–13,8

деляли методом Каплана – Майера. При сравнении методов лечения и установлении важных прогностических параметров использовали метод пропорциональных рисков Кокса. В прогностические модели Кокса переменные добавлялись при $p < 0,05$, исключались из модели при $p > 0,1$. Расчеты осуществлялись с помощью программы SPSS v19.

Эффективность адъювантной терапии меланомы

У включенных в исследование больных проанализированы все методы адъювантной терапии, фактически применявшиеся до 2017 г. в клинической практике, независимо от корректности проведения и наличия показаний к применению. Современные препараты (таргетная терапия, анти-PD1-препараты) не были зарегистрированы в указанный период для адъювантной терапии. Показатели ОВ и ВБП у больных меланомой, получавших адъювантную терапию, представлены в табл. 2.

Как видим, эффективность адъювантной лекарственной терапии существенно отличалась в зависимости от вида проведенного лечения ($\text{Log-rank } p = 8 \times 10^{-5}$). При этом наилучшие результаты были достигнуты

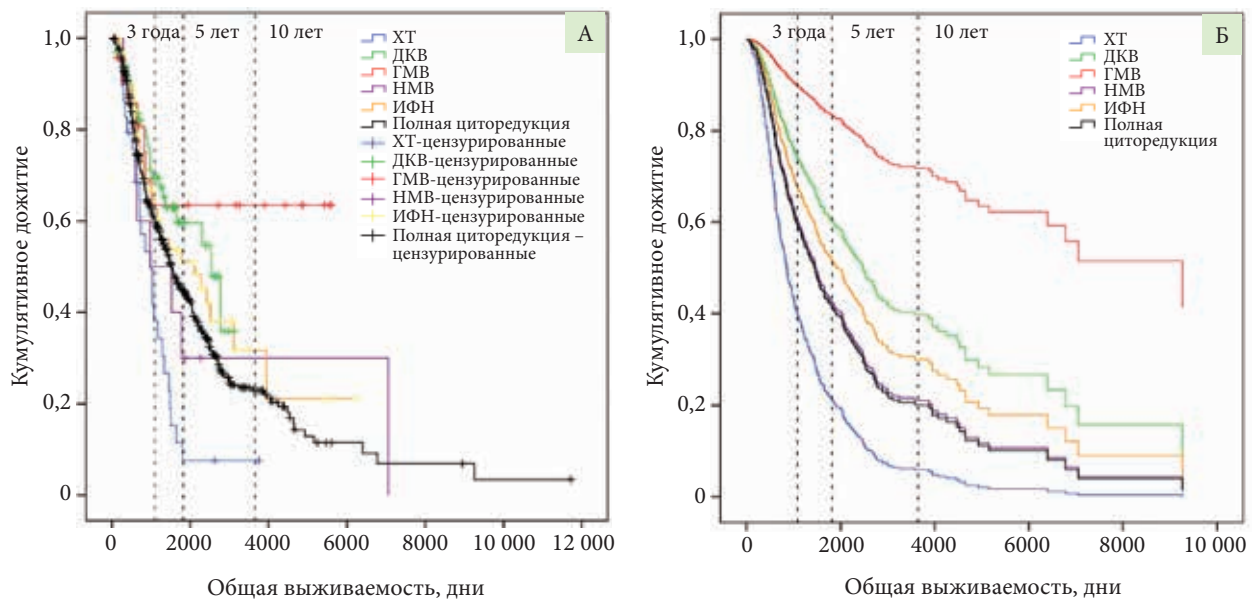


Рис. 1. Общая выживаемость больных меланомой, получавших адъювантную терапию (А – кривые выживаемости, полученные методом Каплана – Мейера, Б – кривые выживаемости с учетом основных прогностических факторов, полученные методом пропорциональных рисков Кокса)

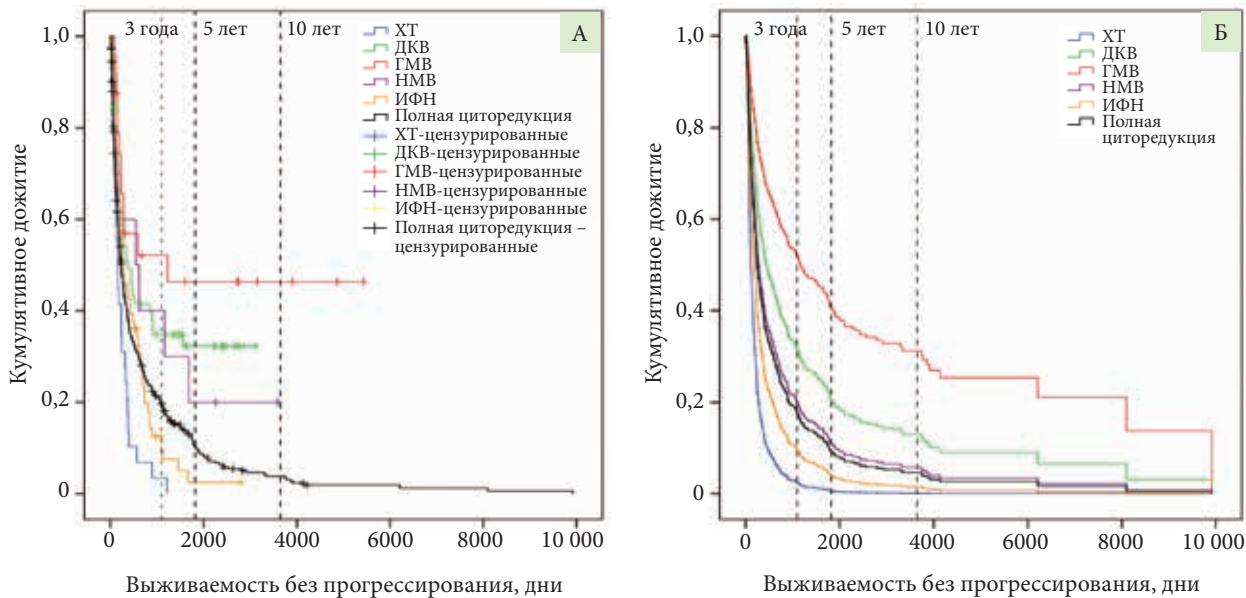


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных меланомой, получавших адъювантную терапию (А – кривые выживаемости, полученные методом Каплана – Мейера, Б – кривые выживаемости с учетом основных прогностических факторов, полученных методом пропорциональных рисков Кокса)

на фоне адъювантной химиотерапии (ХТ), то есть при нарушении рекомендаций [1]. Наилучшие результаты наблюдались при использовании вакцины на основе аутологичных опухолевых клеток, геномодифицированных геном tag7. Медиана ОВ не была достигнута. Работа по изучению этих вакцин проводилась совместно со специалистами Института биологии гена РАН под руководством акад. Г.П. Георгиева. Функции дожития представлены на рис. 1.

При построении модели пропорциональных рисков Кокса важными факторами для прогнозирования ОВ были стадия заболевания, наличие первично-множественной опухоли и проведенное лечение. Относительный риск (ОР) смерти снижался на 69,6, 55,3 и 40% при I, II, III стадиях заболевания соответственно по сравнению с IV стадией ($p = 1,9 \times 10^{-8}$). ХТ в адъювантном режиме имела негативное прогностическое значение и ассоциировалась с повышением риска смерти на 47% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,969–2,23; $p = 0,07$) по сравнению с хирургическим лечением. Применение в нашем исследовании интерферона (ИФН) альфа,

равно как и немодифицированных вакцин (НМВ), не влияло на риск смерти ($p = 0,834$ и $p = 0,194$ соответственно). При использовании дендритно-клеточной вакцины (ДКВ) собственного производства значимо снижался риск смерти на 49,1% (95% ДИ 22–66,7; $p = 0,006$). Еще более активным вариантом лечения оказалась геномодифицированная вакцина (ГМВ), продемонстрировавшая снижение риска смерти на 76,9% (95% ДИ 50,2–89,2; $p = 1,9 \times 10^{-4}$). Изъязвление первичной опухоли не являлось значимым прогностическим фактором в проведенных исследованиях. В ходе однофакторного анализа пол, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), количество методов и способов лечения на одном этапе и использование методов иммунотерапии были значимы на уровне $p < 0,05$, но их включение в прогностическую модель не приводило к ее улучшению. Учет вида предшествующего лечения, характера иммунологического действия, проведенных ранее лечебных процедур не повлиял на улучшение прогностической модели. Частично причиной этого было малое количество пациентов, получавших конкретные виды предше-

ствующего лечения до проведения адъювантной терапии или хирургического вмешательства. Нами не выявлено ухудшение выживаемости у пациентов с редкими формами меланомы (меланома слизистых, увеальная меланома, акральная меланома, подногтевая меланома), возможно из-за относительно малого количества пациентов.

Кривые ВВП представлены на рис. 2. Анализ ВВП показал схожие результаты с анализом ОВ. Прогностическими факторами помимо стадии заболевания (ОР прогрессирования 0,268 (95% ДИ 0,176–0,407); ОР 0,472 (95% ДИ 0,362–0,617) и ОР 0,767 (95% ДИ 0,588–1,001) при I, II, III стадиях заболевания соответственно по сравнению с IV стадией; $p = 1,4 \times 10^{-12}$) служили уровень ЛДГ, вид лекарственного лечения и количество примененных методов лечебного воздействия. При уровне ЛДГ ниже верхней границы нормы риск прогрессирования составил 0,613 (95% ДИ 0,385–0,977). У больных, получавших адъювантную ХТ, риск прогрессирования в 2,15 раза превысил (95% ДИ 1,358–3,408) таковой при хирургическом лечении. ИФН и НМВ не имели статистически значимого влияния на показатели



ВБП ($p > 0,1$). Терапия ДКВ с учетом прочих значимых прогностических факторов не позволяла добиться снижения риска прогрессирования до 0,665 (95% ДИ 0,433–1,021). Однако уровень значимости составил 0,062. ГМВ показала наилучшие показатели ВБП: риск прогрессирования уменьшился до 0,379 (95% ДИ 0,198–0,727; $p = 0,004$). При использовании комбинированного подхода (лекарственная терапия и различные методы локального лечения) риск прогрессирования снижался на 38,7% (95% ДИ 22,9–51,8%) с каждым добавленным методом терапии.

В нашем исследовании хирургическое лечение использовалось в качестве референсного метода, поскольку у больных этой группы не проводилась адъювантная терапия после полной циторедукции. Полученные нами результаты оказались хуже, чем в исследовании COMBI-AD [2], в котором у 56% пациентов с III стадией заболевания не наблюдалось прогрессирование в течение года, а у 46% – в течение трех лет. Сходные результаты были получены в исследовании KEYNOTE-054 [3], в котором показатели одногодичной ВБП составили 61% (95% ДИ 56,5–65,1). В более ранних исследованиях данный показатель на фоне хирургического лечения или терапии ИФН в любых дозах составил около 60% [4], что также превышает наши результаты.

Мы предположили, что причиной подобных расхождений может быть включение значительного количества ранее «предлеченных» больных в настоящее исследование. В связи с этим был проведен поданализ пациентов, не получавших ранее системного лечения. Однако после поданализа данные не претерпели существенных изменений и не отличались от данных по всей когорте больных, включенных в исследование (данные не представлены).

На наш взгляд, причиной снижения показателей выживаемости могло быть включение в исследование значительной доли пациентов с IV стадией заболевания. Для этого мы сопоставили наши результаты с данными исследования IMMUNED [5], в котором участвовали больные

с отдаленными метастазами после выполнения полной циторедукции. В первом исследовании одногодичная ВБП при хирургическом лечении составила 32%, трехлетняя – 14%. Трехлетние результаты наблюдения соответствовали нашим результатам, тогда как показатели одногодичной ВБП были несколько ниже. Такое снижение может соответствовать условиям реальной клинической практики.

В исследовании E4697 [6] также были включены пациенты с IV стадией заболевания. Показатель медианы ОВ не отличался от показателя, полученного нами, но показатели пятилетней ОВ в нашем исследовании оказались ниже. Таким образом, оцениваемая когорта больных в исследовании РЕПРИЗА по своим характеристикам в большей степени соответствует группе пациентов с меланомой крайне высокого риска.

Несмотря на рекомендации последних 20 лет, в рутинной практике продолжали проводить адъювантную ХТ. Ее эффект мы проанализировали в исследовании РЕПРИЗА. При оценке ОР наступления прогрессирования или смерти было установлено, что ХТ статистически значимо увеличивает риск наступления этого события. При анализе литературы мы не выявили публикаций с подобными результатами. Напротив, в исследованиях Н.Н. Трапезникова и соавт. [7] показано увеличение ОВ больных, получавших ХТ. В исследованиях Е.Ф. McClay и соавт. [8] продемонстрировано увеличение ВБП, но не ОВ на фоне адъювантной терапии пациентов с меланомой. В более поздних исследованиях [9, 10] также не показана польза от применения ХТ в адъювантном режиме. В настоящее время в практических руководствах по лекарственному лечению меланомы проведение адъювантной ХТ не рекомендуется [1].

Таким образом, результаты нашего исследования впервые подтверждают возможное ухудшение результатов лечения больных меланомой на фоне ХТ и обеспечивают дополнительную доказательную базу для существующих клинических рекомендаций.

В исследовании РЕПРИЗА не показана прогностическая значимость применения адъювантной терапии ИФН или НМВ. Полученные результаты согласуются с данными крупного метаанализа адъювантной терапии ИФН [11], в котором статистически значимые преимущества в ОВ достигнуты лишь у больных с изъязвлением первичной опухоли. Однако в нашем исследовании данный фактор не имел прогностической значимости. Тем не менее полученные результаты пятилетней выживаемости сопоставимы с результатами этого метаанализа, что подтверждает репрезентативность популяции больных, включенных в данное исследование. Адъювантная терапия НМВ не показала очевидных преимуществ в нескольких крупных рандомизированных исследованиях [10, 12], что соответствует нашим данным.

Результаты исследования свидетельствуют об увеличении ОВ и ВБП при использовании ГМВ и ДКВ. При построении модели пропорциональных рисков Кокса ДКВ влияла только на ОВ, воздействие на ВБП было статистически незначимо. Можно предположить, что ДКВ повышает эффективность последующего лечения, как показано в ряде исследований [13, 14]. Отметим, что ОР прогрессирования опухолевого процесса в случае ГМВ и ДКВ менее 0,77. По данным исследования S.C. Suci и соавт. [15], подобный уровень эффекта при адъювантной терапии позволяет рассчитывать на увеличение ОВ. Это подтвердилось и в нашем исследовании.

Мы сравнили результаты настоящего исследования с данными исследования CheckMate 238 [16], в котором изучалась эффективность адъювантной терапии ниволумабом и ипилимумабом, и исследования IMMUNED [5]. Одногодичная ВБП при использовании противоопухолевых вакцин была сопоставима с таковой на фоне применения монотерапии ипилимумабом или ниволумабом. Результаты, полученные при комбинированной терапии анти-PD1 и анти-CTLA-4, выходили за пределы доверительных интервалов статистических показателей ВБП



в нашем исследовании и превышали результаты на фоне применения противоопухолевых вакцин. Тем не менее при использовании ДКВ и ГМВ наблюдалось четкое формирование плато, что свидетельствует о стабильности эффекта, достигнутого после проведенного лечения. Кроме того, нами выявлено значительное позитивное прогностическое значение первично-множественного характера опухоли. При этом данный фактор не влиял на ВБП. Прогностическая значимость подобного факта анализировалась в исследовании С. J. Rowe и соавт. [17], в котором проводился анализ меланом I и II стадии. Авторы показали негативную роль первично-множественного характера опухоли только при отсчете от последнего выявленного первичного очага.

Эффективность паллиативной терапии меланомы

Мы проанализировали эффективность системной противоопухолевой терапии пациентов с неоперабельными формами меланомы. Показатели ОО, ОВ и ВБП у этих больных представлены в табл. 3. Как видим, современные методы терапии (анти-PD1-препараты, таргетная терапия, ипилимуаб) оказались наиболее эффективными стратегиями у данной категории пациентов. Лидирующую позицию занимают препараты, блокирующие белок PD-1. При этом полихимиотерапия, химиоиммунотерапия или применение ДКВ не улучшили результаты паллиативной терапии. При проведении многофакторного анализа в модели Кокса важными факторами прогноза ОВ были распространенность метастатического процесса (категории стадии М по TNM8, $p = 9,6 \times 10^{-7}$) и уровень ЛДГ ($p = 3,9 \times 10^{-12}$). Полученные данные соответствуют прогностическому значению клинических факторов, включенных в классификацию TNM [18]. Грубые показатели стадии также позволяли прогнозировать ОВ и ВБП ($p < 0,05$), но для лечебных режимов не добавляли информативности модели при учете стадии М. Неопределенный статус мутации в гене BRAF статистически значи-

мо повышал риск смерти пациентов, что, вероятно, отражает негативное влияние данной мутации в отсутствие ингибиторов BRAF, о чем сообщалось ранее [19]. Среди клинических факторов положительное влияние на ОВ оказывал первично-множественный характер опухоли (ОР 0,222; $p = 1,8 \times 10^{-4}$). Количество линий предшествующего системного лечения или проведение лечения при редких типах меланомы были прогностическими только в моделях, не учитывавших конкретный вид проведенной терапии, что свидетельствует о взаимосвязи этих параметров. Тем не менее риск смерти увеличился на 5,8% с каждой новой линией системного лечения. Неожиданным оказался тот факт, что больные с редкими локализациями меланом (меланомы слизистых, увеальная меланомы, акральная меланомы, подногтевая меланомы) характеризовались несколько лучшей ОВ в модели, не учитывавшей конкретных видов проведенного лечения (ОР 0,863; $p = 1,4 \times 10^{-7}$). Данные литературы указывают на худший прогноз при меланоме слизистых [20]. Эффективность большинства терапевтических опций при метастатической увеальной меланоме остается низкой [21], что также позволяет отнести ее к факторам неблагоприятного прогноза.

В нашем исследовании РЕПРИЗА современные методы терапии (ингибиторы BRAF, анти-PD1, анти-CTLA4) статистически значимо снижали риск прогрессирования и смерти. ОР прогрессирования при использовании анти-PD1-препаратов по сравнению с монохимиотерапией составил 0,351 (95% ДИ 0,215–0,513), на фоне применения ипилимуаба – 0,481 (95% ДИ 0,367–0,573), монотерапии ингибиторами BRAF – 0,436 (95% ДИ 0,299–0,636), комбинированной таргетной терапии – 0,389 (95% ДИ 0,231–0,655). Степень влияния на ОВ указанных методов лечения была ниже и лишь для ипилимуаба и вемурафениба достигла определенного в настоящем исследовании уровня статистической значимости (ОР 0,718 и 0,634 соответственно). При этом суммарный учет характера имму-

нологического воздействия данных методов позволил выявить выраженное влияние современных методов лечения на ОВ. При использовании методов с вторичной активацией иммунной системы (преимущественно представленных терапией с включением ингибиторов BRAF) ОР смерти составил 0,716 (95% ДИ 0,571–0,899), тогда как для модуляторов иммунного синапса – 0,684 (95% ДИ 0,535–0,874).

Полученные результаты совпали с результатами проведенного в 2018 г. сетевого метаанализа рандомизированных исследований [22], который показал преимущества модуляторов иммунного синапса и таргетной терапии перед ХТ и отсутствие преимуществ химиоиммунотерапии или полихимиотерапии.

Нумерически параметры эффективности лечения в исследовании РЕПРИЗА были хуже таковых в регистрационных исследованиях ингибиторов BRAF [23]. Однако при сравнении с данными из реальной клинической практики [24] получены сопоставимые результаты, что подтверждает существенное селекционное смещение, обусловленное строгими критериями отбора пациентов в клинические исследования. Для анти-PD-1 полученные нами результаты превосходили параметры эффективности монотерапии ниволумабом во второй и последующих линиях лекарственного лечения [25] и были сопоставимы с таковыми при использовании анти-PD1-терапии первой линии, что, вероятно, отражает более раннее применение данных препаратов у этой когорты больных. Эффективность ипилимуаба в настоящем исследовании была несколько ниже, чем в исследовании J. Schachter и соавт. [26], тем не менее соответствовала таковой в исследовании P.A. Ascierto и соавт. [27].

Некоторые виды лечения в построенных нами моделях прогнозирования ОВ и ВБП оказывали противоречивое влияние на риск наступления соответствующих событий. Так, стереотаксическая лучевая терапия при ее выделении как отдельного и самостоятельного метода без сопутствующей терапии показывала



Таблица 3. Показатели эффективности лечения больных меланомой, получавших паллиативную терапию

Группа	ОО по RECIST 1.1, %	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
	95% ДИ			одногодичная	трехлетняя	пятилетняя
Монохимиотерапия	7	ОВ	12,9	22,7	12,5	7,8
	1,35–6,21	95% ДИ	11,1–14,6	16,4–28,9	7,4–17,7	2,8–12,7
Полихимиотерапия	28,6	ВБП	2,4	3,3	1,6	1,6
	15,3–41,3	95% ДИ	2–2,9	0,4–6,2	0–3,8	0–3,8
Дендритно-клеточная вакцина	4,76	ОВ	11,8	24,1	12	6
	0–17,7	95% ДИ	10–13,6	10–38,1	0,1–24	0–16,3
Геномодифицированные вакцины	0	ВБП	2,8	0,5	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
	0–2,3	95% ДИ	1,5–4,2	0–12	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Немодифицированные вакцины	6	ОВ	18,1	49	12,2	6,1
	1,2–14,2	95% ДИ	4,4–31,8	26,2–71,3	0–28	0–17,7
Химиоиммунотерапия	18,7	ВБП	3,2	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
	10,7–28,2	95% ДИ	1,8–4,6	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Интерферон	8,3	ОВ	5,6	19,9	4	4
	2,3–17,7	95% ДИ	2–9,1	6,9–33	0–11,4	0–11,4
Интерлейкин 2	8	ВБП	2,7	3	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
	2,18–17	95% ДИ	1,9–3,4	0–6	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Ипилимумаб	13,1	ОВ	11,4	20	12	12
	7,23–20,5	95% ДИ	9,4–13,4	8,2–31,8	2–22	2–22
Анти-PD1	33,3	ВБП	2,9	5	2,4	2,4
	17,3–49,4	95% ДИ	1,8–4,6	1,3–10,8	0–6,8	0–6,8
BRAF-ингибиторы	43,6	ОВ	12,4	21,7	14,8	4,9
	28–59,2	95% ДИ	11,3–13,5	11,3–32,1	5,2–24,4	0–11,4
BRAF-ингибиторы в сочетании с MEK-ингибиторами	55,6	ВБП	7,7	5	2,4	2,4
	32,6–78,51	95% ДИ	6,3–9	0–11,2	0–7,1	0–7,1
Виротерапия	0	ОВ	16	29,4	16,2	9,7
	0–9,3	95% ДИ	10,1–21,8	16,3–42,5	4,8–27,5	0–19,4
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ВБП	2	4,4	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	1,4–2,5	0–11,1	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ОВ	9,1	17,2	6,6	6,6
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	7,9–10,3	6,2–28,3	0–14,3	0–14,3
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ВБП	1,8	5,4	2,7	2,7
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	1,5–2,2	0–12,2	0–7,8	0–7,8
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ОВ	12,2	30,6	20,5	20,5
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	8,7–15,7	21,4–39,7	12,3–28,7	12,3–28,7
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ВБП	3,7	10,4	9	9
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	3–4,3	4–16,8	2,9–15,1	2,9–15,1
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ОВ	25,5	54,6	42,5	Невозможно рассчитать
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	3,6–47,4	36–73,2	21,7–63,2	Невозможно рассчитать
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ВБП	5,1	35,7	16,5	Невозможно рассчитать
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	0–11,3	18,7–52,8	0–34	Невозможно рассчитать
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ОВ	14,6	38	15,9	11,4
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	10,9–18,3	20,8–55,2	2,3–29,6	0–23,7
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ВБП	5,5	7,8	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	3,9–7	0–17,7	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ОВ	19,3	38,1	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	16–27	14,2–62	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ВБП	7,3	6,4	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	6,9–7,7	0–18,5	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ОВ	8,3	20	20	Невозможно рассчитать
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	4,4–12,2	0–44,8	0–44,8	Невозможно рассчитать
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ВБП	2	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	0,3–3,8	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ОВ	8,7	14,4	0	0
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	2,4–15	0,8–28	0	0
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ВБП	2,2	3,3	0	0
	Невозможно рассчитать	95% ДИ	1,8–2,6	0–11,7	0	0



однозначный тренд к снижению риска прогрессирования и смерти по сравнению с ХТ примерно на 30–60% (в зависимости от выбора метода учета характеристик проведенного лечения), что, однако, не трансформировалось в преимущества по ОВ. Противоопухолевая вакциноterapia продемонстрировала противоположный тренд в отношении ВБП и ОВ. Так, НМВ, равно как и ДКВ, значимо не влияли на изучаемые показатели и имели общий тренд к улучшению результатов терапии по сравнению с ХТ. ГМВ, напротив, ассоциировалась с повышением риска прогрессирования или смерти, достигавшего в отдельных моделях уровня статистической значимости $p < 0,05$. Причины такого противоречивого действия ГМВ, которая оказалась лучшим средством терапии при использовании в качестве метода адьювантного лечения, требуют отдельного изучения. Возможно, это обусловлено особенностями продукции опухолевыми клетками иммуносупрессирующих факторов, выявленными нами в ходе проводимых ранее НИР [28].

Исследование РЕПРИЗА продемонстрировало важность комбинированного подхода к лечению пациентов. Добавление каждого дополнительного метода лечения снижало риск прогрессирования на 48,2% ($p = 6,6 \times 10^{-12}$) и риск смерти на 29% ($p = 1,6 \times 10^{-4}$). Циторедуктивные вмешательства, не оказывающие, казалось бы, значимого и долгосрочного иммунологического действия, служили независимым фактором прогноза ОВ (ОР 0,564; 95% ДИ 0,468–0,679; $p = 1,4 \times 10^{-9}$), но не ВБП. В ходе оценки прогностических факторов была проанализирована роль характеристик предшествующего и текущего лечения по видам оказываемого лекарственного воздействия и влиянию на иммунную систему. Именно последняя характеристика оказалась наиболее значимой. Предшествующее применение модуляторов иммунного синапса снижало риск прогрессирования до 0,78 (95% ДИ 0,619–0,983; $p = 0,035$), но не риск смерти в многофакторном анализе. Применение цитокинов в анамнезе улучшало показатели

ОВ (ОР 0,757; 95% ДИ 0,637–0,900; $p = 0,002$), но не влияло на достижение эффекта от текущего лечения. Применение препаратов с выраженной иммуносупрессией (преимущественно полихимиотерапии) и методов с вторичной активацией иммунной системы (таргетной и фотодинамической терапии) в анамнезе негативно отражалось на показателях ОВ в моделях, учитывавших виды проведенного лечения (ОР 1,346 (95% ДИ 1,074–1,687) и ОР 1,542 (95% ДИ 1,209–1,967) соответственно). Использование методов устранения иммуносупрессивных факторов в анамнезе снижало показатели как ВБП (ОР 1,750; 95% ДИ 1,148–2,668), так и ОВ (ОР 2,264; 95% ДИ 1,415–3,621). Между тем такие результаты могут быть обусловлены применением негативных факторов прогноза в более ранние периоды, то есть в отсутствие эффективных методов лечения и, как правило, после проведения не одного этапа стандартной терапии. Это могло вызвать смещение ОР, выявленного в исследовании РЕПРИЗА.

В проведенном нами исследовании наблюдались благоприятное прогностическое значение предшествующей анти-PD-1-терапии и негативное влияние предшествующей таргетной терапии. Подобные результаты противоречат выводам D.V. Johnson и соавт. [29] о большей эффективности комбинированной терапии BRAF-ингибиторами в первой линии лечения. Вместе с тем более поздние исследования и мнения экспертного сообщества подтверждают приоритет применения модуляторов иммунного синапса в начале лечения [24].

При учете исключительно механизмов противоопухолевого действия без спецификации конкретного метода лечения нами выявлено негативное прогностическое значение мужского пола при оценке ОВ (ОР 1,222; 95% ДИ 1,08–1,382). Данный фактор не улучшил модель прогнозирования при учете конкретных методов лечения, что позволило сделать вывод о взаимосвязи между полом и отдельными методами, прежде всего иммунотерапии. Такие выводы подтверждаются результа-

тами метаанализа рандомизированных исследований, проведенного F. Conforti и соавт. [30]. Показано, что у женщин ответ на модуляторы иммунного синапса меньше, чем у мужчин. В более ранних исследованиях, основанных исключительно на результатах применения химиотерапии и/или цитокинов, женский пол являлся фактором, влиявшим на ВБП, но не на ОВ [31]. Отметим, что влияние пола выявлялось нами только при совместном учете методов лечения на основании механизма действия и типа применяемого лечения. Это позволяет предположить связь данного фактора именно с иммунологическими характеристиками лечения и требует учета в последующей части нашего исследования. При учете методов иммунологического действия также выявлен ряд дополнительных факторов, отражающих роль сочетанного использования разных подходов к лечению. Собственно количество использованных методов служило благоприятным фактором: снижение риска смерти варьировалось от 10 до 30% (в зависимости от используемых факторов). Фотодинамическая терапия негативно влияла на ОВ (ОР 1,739; 95% ДИ 1,201–2,517), но не на ВБП. Мы уже упоминали роль модуляторов иммунного синапса и методов с вторичным иммуномодулирующим действием. Интересно, что циторедуктивные вмешательства оказывали значимый позитивный эффект на ОВ (ОР 0,564; 95% ДИ 0,468–0,679; $p = 1,4 \times 10^{-9}$), но не влияли на ВБП при анализе эффективности паллиативной лекарственной терапии у пациентов с меланомой. Применение противоопухолевых вакцин, напротив, имело тенденцию к снижению ВБП, однако подобное влияние не отражалось на показателях ОВ и было обусловлено, как уже упоминалось, включением в исследование значительной доли пациентов, не имевших возможности получать современную терапию. Применение адаптивной клеточной терапии, хотя и не достигло заданного в нашем исследовании уровня значимости, обеспечило наибольшее снижение ОР смерти (0,167).



Заключение

Тридцатилетний опыт применения терапевтических опций в реальной клинической практике свидетельствует о более низких результатах терапии по сравнению с результатами регистрационных исследований,

что обусловлено включением в них более широкого круга больных меланомой. Системная противоопухолевая терапия является важным фактором прогноза ОВ и ВВП как при адьювантном, так и лечебном режиме у этой категории больных.

При планировании будущих исследований важно учитывать не только стадию заболевания и пол пациентов, но также характеристики иммунологического воздействия проводимого лечения и предшествующую терапию. ☺

Литература

1. Строекковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2019. Т. 9. № 3с2. С. 243–258.
2. Hauschild A., Dummer R., Schadendorf D. et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 35. JCO1801219.
3. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 19. P. 1789–1801.
4. Kirkwood J.M., Richards T., Zarour H.M. et al. Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690 // Cancer. 2002. Vol. 95. № 5. P. 1101–1112.
5. Schadendorf D., Hassel J.C., Fluck M. et al. Adjuvant immunotherapy with nivolumab (Nivo) alone or in combination with ipilimumab (Ipi) versus placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): a randomized, double-blind phase 2 trial (IMMUNED) // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v851–v934.
6. Lawson D.H., Lee S., Zhao F. et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of yeast-derived Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) versus peptide vaccination versus GM-CSF plus peptide vaccination versus placebo in patients with no evidence of disease after complete surgical resection of locally advanced and/or stage IV melanoma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E4697) // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 34. P. 4066–4076.
7. Трапезников Н.Н., Демидов Л.В., Халястов И.Н. и др. Эффективность профилактической химиотерапии препаратами DTIC и араноза у больных с региональными метастазами меланомы кожи // Вестник Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 1998. Т. 9. № 1. С. 77–80.
8. McClay E.F., McClay M.E., Monroe L. et al. The effect of tamoxifen and cisplatin on the disease-free and overall survival of patients with high risk malignant melanoma // Br. J. Cancer. 2000. Vol. 83. № 1. P. 16–21.
9. Garbe C., Radny P., Linse R. et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. № 6. P. 1195–1201.
10. Agarwala S.S., Neuberg D., Park Y. et al. Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I–III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group // Cancer. 2004. Vol. 100. № 8. P. 1692–1698.
11. Ives N.J., Suci S., Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis // Eur. J. Cancer. 2017. Vol. 82. P. 171–183.
12. Dreno B., Thompson J.F., Smithers B.M. et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2018. Vol. 19. № 7. P. 916–929.
13. Анохина Е.М., Новик А.В., Проценко С.А. и др. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова» Минздрава России // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 3. С. 388–393.
14. Lotem M., Merims S., Frank S. et al. Adjuvant autologous melanoma vaccine for macroscopic stage III disease: survival, biomarkers, and improved response to CTLA-4 blockade // J. Immunol. Res. 2016.
15. Suci S., Eggermont A.M.M., Lorigan P. et al. Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II–III melanoma adjuvant therapy // J. Natl. Cancer Inst. 2018. Vol. 110. № 1.
16. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase 3 CheckMate 238 trial // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. № 19. P. v533–v563.
17. Rowe C.J., Law M.H., Palmer J.M. et al. Survival outcomes in patients with multiple primary melanomas // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 11. P. 2120–2127.
18. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 67. № 6. P. 472–492.
19. Jakob J.A., Bassett R.L.Jr., Ng C.S. et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma // Cancer. 2012. Vol. 118. № 16. P. 4014–4023.



20. Spencer K.R., Mehnert J.M. Mucosal melanoma: epidemiology, biology and treatment // *Cancer Treat. Res.* 2016. Vol. 167. P. 295–320.
21. Shank T.E., Hassel J.C. Immunotherapies for the treatment of uveal melanoma – history and future // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11. № 8.
22. Pasquali S., Hadjinicolaou A.V., Chiarion Sileni V. et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 2. CD011123.
23. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 7. P. 626–636.
24. Moser J.C., Chen D., Hu-Lieskovan S. et al. Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab // *Cancer Med.* 2019. Vol. 8. № 18. P. 7637–7643.
25. Larkin J., Minor D., D'Angelo S. et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36. № 4. P. 383–390.
26. Schachter J., Ribas A., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) // *Lancet.* 2017. Vol. 390. № 10105. P. 1853–1862.
27. Ascierto P.A., Del Vecchio M., Robert C. et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18. № 5. P. 611–622.
28. Novik A.V., Danilova A.B., Baldueva I.A. et al. Long-term survival in patients (pts) with locally advanced or disseminated malignant melanoma (MM) or renal cell carcinoma (RCC), treated with tag-7 gene-modified (GMV) tumor cells: a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. Abstr. e14022.
29. Johnson D.B., Pectasides E., Feld E. et al. Sequencing treatment in BRAFV600 mutant melanoma: anti-PD-1 before and after BRAF inhibition // *J. Immunother.* 2017. Vol. 40. № 1. P. 31–35.
30. Conforti F., Pala L., Bagnardi V. et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Oncol.* 2018. Vol. 19. № 6. P. 737–746.
31. Unger J.M., Flaherty L.E., Liu P.Y. et al. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials // *Cancer.* 2001. Vol. 91. № 6. P. 1148–1155.

Thirty Years Experience of Melanoma Therapy in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology: Important Experience for Future Research

A.V. Novik, PhD^{1,2}, S.A. Protsenko, MD, PhD, Prof.¹, Ye.M. Anokhina¹, A.I. Semyonova, PhD¹, T.L. Nekhayeva, PhD¹, G.M. Teletayeva, PhD¹, A.B. Danilova, PhD¹, D.Kh. Latipova, PhD¹, N.P. Pipia¹, N.A. Avdonkina¹, A.Yu. Zozulya¹, A.P. Oganessian¹, I.A. Balduyeva, MD, PhD¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Alexey V. Novik, anovik@list.ru

Purpose. We assessed the efficacy of melanoma drug therapy in the real-life setting in the past thirty years (REPRISE trial).

Material and methods. A pooled personalized analysis of melanoma patients included in different studies in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology was performed. We assessed efficacy of the adjuvant (606 patients) or palliative (769 patients) therapy conducted in different centers since 1988.

Results. Vaccines appeared to be effective treatment strategy and showed a benefit for time to progression (TTP), and overall survival (OS) ($p < 0.01$). Adjuvant chemotherapy conducted despite of clinical recommendations increased hazard ratio (HR) for TTP up to 2.15 ($p < 0.01$) and HR for OS up to 1.47 ($p = 0.07$). Palliative anti-PD1, anti-CTLA4, and targeted therapy improved OS and TTP. Anti-PD1 therapy was the most effective approach.

In multifactor analysis combination therapy, the TNM stage, LDH level were independent prognostic factors in all settings. Immune synapse modulators in previous treatment improved OS and TTP. Mechanism of immunologic action appeared to be important prognostic factor (p for entire model = 1.3×10^{-10}). We have found the favorable meaning of the primary-multiple character of tumors in both adjuvant and metastatic settings. There was a trend to better OS for patients with rare localizations of melanoma in some models (HR 0.863, $p = 1.4 \times 10^{-7}$).

Conclusion. Systemic drug therapy is a significant independent factor for OS and TTP in the adjuvant and therapeutic setting. Not only stage but tumor type, immunologic mechanisms of action, previous treatment history and patient sex should be taken into account in the further trials.

Key words: melanoma, immunotherapy, targeted therapy, chemotherapy, prognostic factors



Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста

Т.М. Соколова, д.м.н., проф., И.О. Маринкин, д.м.н., проф.,
К.Ю. Макаров, д.м.н., проф., В.М. Кулешов, д.м.н., проф., У.В. Пилецкая

Адрес для переписки: Ульяна Владимировна Пилецкая, deka2506@rambler.ru

Цель исследования – оценить эффективность эмпирической терапии острого вульвовагинита с использованием современного комбинированного препарата Гайномакс, оказывающего противомикробное, противогрибковое и противовоспалительное действие.

Материал и методы. Исследование выполнено в 2019–2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. В исследовании участвовали 72 пациентки репродуктивного возраста с диагнозом острого вульвовагинита. На основании жалоб, клинических симптомов и объективного осмотра им назначали эмпирическую терапию комплексным антимикробным препаратом Гайномакс. Женщин разделили на две репрезентативные группы. Пациентки первой группы получали Гайномакс в стандартной дозе по одному суппозиторию один раз в сутки в течение семи дней вагинально, пациентки второй – Гайномакс в удвоенной дозе по одному суппозиторию два раза в день вагинально на протяжении трех дней. Проводили гинекологическое обследование, рН-метрию, бактериоскопическое и бактериологическое исследование влагалищной жидкости (Фемофлор-16), оценивали динамику клинических симптомов.

Результаты. В первой и второй группах отмечалось полное исчезновение неприятного запаха – 91,7 и 88,9% пациенток, ощущения зуда и жжения во влагалище – 91,7 и 94,4% пациенток соответственно. Наблюдались трехкратное увеличение частоты обнаружения *Lactobacillus spp.* со степенью обсемененности 10^6 – 10^7 КОЕ/мл в первой и второй группах, подавление концентраций облигатно-анаэробных представителей в 8 и 7 раз соответственно (ассоциаций *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, а также *Eubacterium spp.*), факультативно-анаэробных бактерий (*Enterobacteriaceae* и *Streptococcus spp.*) в 5,5 и 5 раз соответственно. После лечения дрожжеподобные грибы рода *Candida* не обнаружены ни у одной пациентки.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали высокую клиническую (в обеих группах 100%) и микробиологическую (94,1 и 93,8% в первой и второй группе соответственно) эффективность эмпирической терапии Гайномаксом у 72 женщин репродуктивного возраста с острым вульвовагинитом.

Ключевые слова: острый вульвовагинит, эмпирическая терапия, репродуктивный возраст, антибиотикорезистентность, бактериальный вагиноз, генитальный кандидоз



На рубеже тысячелетий в наших представлениях произошла настоящая революция. На смену принятому когда-то за аксиому постулату Коха «одна болезнь – один возбудитель» пришло понимание, что в подавляющем большинстве случаев эти состояния имеют смешанную этиологию, а нозологические формы, вызванные единственным патогеном, редки. При ведении пациентки с бактериальным вагинозом или вагинитом акушер-гинеколог должен руководствоваться новыми данными о причинах и патогенезе указанных заболеваний [1–3].

«Одинокие» микробы встречаются нечасто, обычно имеет место «коктейль» из бактерий, грибов, вирусов и простейших. Широкое разнообразие «постоянных обитателей» биотопа обеспечивает его нормальное функциональное состояние, а также препятствует колонизации «внешними» облигатными и факультативными патогенами [4]. У одной пациентки одновременно можно наблюдать взаимоисключающие состояния микробиома влагалища. Например, кандидозный или аэробный вагинит, «зачинщики» которого нуждаются в кислороде, и бактериальный вагиноз, вызванный анаэробными микроорганизмами [4, 5].

J. Sobel и соавт. выделяют две разновидности смешанных инфекций: микст-инфекцию и коинфекцию [6]. При микст-инфекции все патогены совместно повреждают слизистую оболочку половых путей, вступая в сложные взаимоотношения, направленные на повышение вирулентности и лекарственной резистентности. Коинфекции выявляются на фоне активного воспалительного процесса, вызванного доминантным возбудителем. Остальные остаются незаметными и проявляют себя только после ликвидации предшественника (явление, часто наблюдаемое на практике) [6]. A. Swidsinski и соавт. утверждают, что бактериальный вагиноз (БВ) – полимикробная биопленка, передаваемая половым путем [7]. БВ – невоспалительный синдром, при котором разросшиеся колонии анаэ-

робиов (включая *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. и др.) вытесняют *Lactobacillus* spp. [7, 8]. Для «чистого» БВ клинически характерны только патологические выделения из половых путей. Такие симптомы, как зуд, жжение, диспареуния, присоединяются при колонизации влагалища кандидами или аэробами. Подобная ситуация не редкость: дефицит лактобактерий и сдвиг pH способствуют образованию ассоциаций бактерий, грибов и даже вирусов. Наиболее частые сочетания – БВ и аэробный вагинит, БВ и кандидозный вульвовагинит [4, 5, 9]. Сочетание урогенитальных инфекций затрудняет выбор тактики лечения.

Антибиотикоустойчивость представляет междисциплинарную и межгосударственную проблему, для эффективного решения которой как на госпитальном, так и амбулаторном уровне необходима консолидация врачей разных специальностей [10]. Рост устойчивости микроорганизмов к антибиотикам ставит перед акушером-гинекологом сложную задачу. Научное обоснование сочетанности большинства вагинальных инфекций и дисбиоза влагалища заставляет врачей более скрупулезно подходить к диагностике и лечению. Лекарственное средство для местной терапии вульвовагинитов должно «перекрывать» весь спектр вероятных возбудителей за счет входящих в его состав веществ разнонаправленного действия. Во избежание снижения комплаентности вместо нескольких средств целесообразно назначать комбинированный препарат с максимально широким спектром действия, охватывающим большинство потенциальных возбудителей вагинальной инфекции – бактерий, грибов и простейших.

Материал и методы

Исследование выполнено в 2019–2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Пациентки, участвовавшие в исследовании,

соответствовали установленным критериям: возраст от 18 до 45 лет включительно, клинически верифицированный диагноз «вульвовагинит».

Критерии исключения:

- ✓ гиперчувствительность к одному или нескольким компонентам препарата Гайномакс;
- ✓ прием антисептиков, антимикотиков, антибиотиков на момент включения в исследование;
- ✓ необходимость системного применения глюкокортикостероидов, цитостатиков и системных антибиотиков;
- ✓ документально подтвержденная ВИЧ-инфекция, сифилис и другие инфекции, передаваемые половым путем (хламидийная инфекция, гонорея, трихомониаз), выявленные на этапе скрининга;
- ✓ острые соматические заболевания;
- ✓ период беременности или грудного вскармливания.

Наблюдение за пациентками включало последовательные визиты.

На первом визите (скрининг, включение в исследование) получали письменное информированное согласие пациенток, проводили проверку на соответствие критериям включения, оценивали критерии исключения. После осмотра и взятия материала для анализов (бактериоскопия и pH-метрия влагалищных выделений, анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Фемофлор-16)) на основании жалоб, клинических симптомов пациенткам сразу назначали эмпирическую терапию комплексным антимикробным препаратом Гайномакс. Все пациентки были разделены на две репрезентативные группы. 36 (50%) пациенток первой группы принимали Гайномакс по одному суппозиторию один раз в сутки в течение семи дней, согласно утвержденной инструкции; 36 (50%) пациенток второй группы – Гайномакс по одному суппозиторию два раза в сутки на протяжении трех дней, согласно утвержденной инструкции.

Основными компонентами Гайномакса являются тиоконазол (100 мг) и тинидазол (150 мг). Тиоконазол –



синтетическое противогрибковое средство с высокой активностью в отношении дрожжеподобных и других грибов (дерматофиты). Он эффективен и против бактериальных возбудителей: *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., некоторых грамположительных бактерий (включая *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp.). В клинических исследованиях показано, что тиоконазол эффективнее миконазола как по клиническим показателям (98 и 78% соответственно), так и микробиологическим (эрадикация возбудителя – 76 и 67% случаев соответственно). Кроме того, тиоконазол субъективно в два раза более комфортен в применении, чем миконазол [11].

Тинидазол эффективен в отношении протозойных возбудителей (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*) и большинства анаэробных бактерий (*G. vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *B. melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Veillonella* spp.).

Механизм действия тинидазола до конца не изучен. Восстановление нитрогруппы опосредуется ферредоксиновой системой и низким окислительно-восстановительным потенциалом, вырабатываемым только анаэробными бактериями. Этим объясняется тот факт, что поглощение тинидазола у анаэробов происходит активнее, чем у аэробов, хотя тинидазол проникает через клеточные мембраны и тех и других. При восстановительной реакции образуются активные промежуточные вещества, нарастает градиент диффузии, что усиливает поглощение тинидазола [11].

На втором визите, через 10–12 дней после завершения семи- или трехдневной терапии препаратом Гайномакс, проводили контрольное обследование, включавшее повторное гинекологическое обследование, оценку динамики клинических симптомов, показателя pH и микробного пейзажа отделяемого из влагалища (Фемофлор-16). Оценивали удовлетворенность и комп-

лаентность терапии, нежелательные явления, связанные с приемом Гайномакса, определяли долю пациенток с полным излечением, а также регистрировали случаи неэффективности терапии. Все выполняемые медицинские процедуры в рамках исследования были рутинными, используемыми в повседневной клинической практике, что определило неинтервенционный (наблюдательный) характер исследования.

Результаты и обсуждение

Средний возраст исследуемых пациенток первой группы составил $29,2 \pm 1,5$ года, второй – $28,7 \pm 1,2$ года. На момент обращения за медицинской помощью жалобы и клинические симптомы острого вульвовагинита были типичными: влажные выделения с неприятным запахом отмечали 33 (91,7%) пациентки первой группы и 32 (88,9%) – второй, зуд и жжение во влагалище – 34 (94,4%) и 34 (94,4%) женщины соответственно. Гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, серый налет на его стенках при объективном осмотре выявлены у 30 (83,3%) пациенток первой группы и 31 (86,1%) – второй. Творожистые выделения наблюдались у 11 (30,6%) и 10 (27,8%) пациенток первой и второй группы соответственно, бели жидкой консистенции с сероватым оттенком – у 14 (38,9%) и 16 (44,4%), гнойные – у 11 (30,6%) и 10 (27,8%) соответственно. Умеренные выделения выявлены у 19 (52,8%) пациенток первой группы и 15 (41,7%) – второй, обильные выделения – в 17 (47,2%) и 21 (58,3%) случае соответственно. Бактериоскопия влагалищных выделений до лечения показала выраженную воспалительную реакцию, характеризующуюся высоким уровнем лейкоцитов, у всех пациенток (100%). Ключевые клетки обнаружены у 14 (38,9%) пациенток первой группы и 16 (44,4%) – второй. Результаты ПЦР в режиме реального времени продемонстрировали преобладание условно-патогенных микроорганизмов в клинически значимых концентрациях (таблица). Нормальные микроорганизмы (*Lactobacillus* spp.)

Частота обнаружения микроорганизмов, верифицированных в микробиоте влагалища пациенток, в динамике исследования

Микроорганизм	Частота обнаружения со степенью обсемененности 10^6 – 10^7 КОЕ/мл			
	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нормофлора				
<i>Lactobacillus</i> spp.	3 (8,3%)	10 (27,8%)	4 (11,1%)	12 (33,3%)
Факультативно-анаэробные микроорганизмы				
<i>Enterobacteriaceae</i>	5 (13,9%)	–	3 (8,3%)	–
<i>Streptococcus</i> spp.	11 (30,6%)	1 (2,8%)	10 (27,8%)	1 (2,8%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	8 (22,2%)	1 (2,8%)	6 (16,7%)	1 (2,8%)
Облигатно-анаэробные микроорганизмы				
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas</i> spp.	14 (38,9%)	2 (5,6%)	16 (44,4%)	2 (5,6%)
<i>Eubacterium</i> spp.	5 (13,9%)	1 (2,8%)	4 (11,1%)	–
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	5 (13,9%)	–	5 (13,9%)	1 (2,8%)
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	4 (11,1%)	–	5 (13,9%)	–
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	5 (13,9%)	–	4 (11,1%)	–
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corinebacterium</i> spp.	5 (13,9%)	–	3 (8,3%)	–
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4 (11,1%)	–	4 (11,1%)	–
<i>Atopobium vaginae</i>	4 (11,1%)	–	5 (13,9%)	–
Дрожжеподобные грибы				
<i>Candida</i> spp.	11 (30,6%)	–	10 (27,8%)	–
Микоплазмы				
<i>Mycoplasma hominis</i>	3 (8,3%)	–	5 (13,9%)	–



в титрах 10^6 – 10^7 КОЕ/мл были идентифицированы только у 3 (8,3%) пациенток первой группы и 4 (11,1%) – второй. Структуру дисбиоза представляли в основном облигатно-анаэробные микроорганизмы, среди которых наибольшую этиологическую значимость в развитии воспалительного процесса имели ассоциации *G. vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. – 14 (38,9%) и 16 (44,4%) пациенток первой и второй группы соответственно. Достаточное часто встречались факультативно-анаэробные микроорганизмы. Из них наибольшей этиологической значимостью в развитии воспалительного процесса характеризовался *Streptococcus* spp. – 11 (30,6%) и 10 (27,8%) случаев в первой и второй группе соответственно. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* в концентрациях, превышающих физиологическую норму, обнаружены у 11 (30,6%) пациенток первой группы и 10 (27,8%) – второй.

Анализ эффективности эмпирической терапии острого вульвовагинита с использованием препарата Гайномакс показал отсутствие жалоб на патологические влагалищные выделения на втором визите у 34 (94,4%) пациенток первой и 35 (97,2%) пациенток второй группы. Значительное уменьшение объема влагалищных выделений отметили 30 (83,3%) и 29 (80,6%) пациенток первой и второй группы соответственно. На полное исчезновение неприятного запаха, ощущений зуда и жжения во влагалище указали 33 (91,7%) пациентки первой и 34 (94,4%) пациентки второй группы. При объективной оценке нормализация окраски стенок влагалища, умеренный объем и «слизистый» характер выделений зафиксированы у всех участниц исследования. У большинства из них бактериоскопия влагалищных мазков после проведенной эмпирической терапии выявила существенное снижение количества лейкоцитов в поле зрения (рис. 1). Показатель рН влагалищных выделений значимо снизился и соответствовал диапазону 4,0–4,9 Ед – 29 (80,6%) пациенток первой и 30 (83,3%) па-

циенток второй группы (рис. 2). Результаты ПЦР (Фемофлор-16) по итогам эмпирической терапии острого неспецифического вульвовагинита препаратом Гайномакс показали значительное снижение концентраций условно-патогенных микроорганизмов влагалищной микрофлоры, в основном за счет облигатно-анаэробных представителей (см. таблицу). Частота верификации клинически значимого уровня ассоциаций *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* spp. снизилась после лечения в 8 и 7 раз соответственно. Доля клинически значимого уровня факультативно-анаэробных бактерий *Streptococcus* spp. сократилась в 5,5 и 5 раз соответственно. После терапии дрожжеподобных грибов рода *Candida* не обнаружено ни у одной пациентки (см. таблицу).

Эмпирическая терапия препаратом Гайномакс не ассоциировалась с развитием нежелательных явлений, была безопасной и отличалась высокой комплаентностью. Решение проблемы антибиотикорезистентности видится прежде всего в рациональном использовании антибактериальных средств. Комплекс необходимых для этого мероприятий обозначен как управление антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship) и представлен в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [12].

Заключение

Клиническая эффективность препарата Гайномакс, который назначали в качестве эмпирической терапии пациенткам с вульвовагинитом – одной из наиболее частых причин обращения за амбулаторной гинекологической помощью, составила 100%, микробиологическая – 94,1 и 93,8% в первой и второй группе соответственно.

Комбинированный препарат Гайномакс последнего поколения характеризуется противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами, высокой эффективностью при вагинитах любой этиологии. Применение препарата ассоциируется с минимальным риском

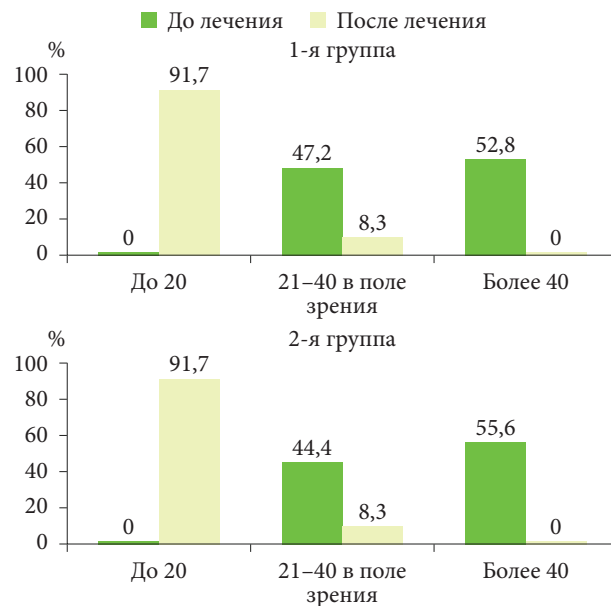


Рис. 1. Количество лейкоцитов (бактериоскопия) до и после лечения

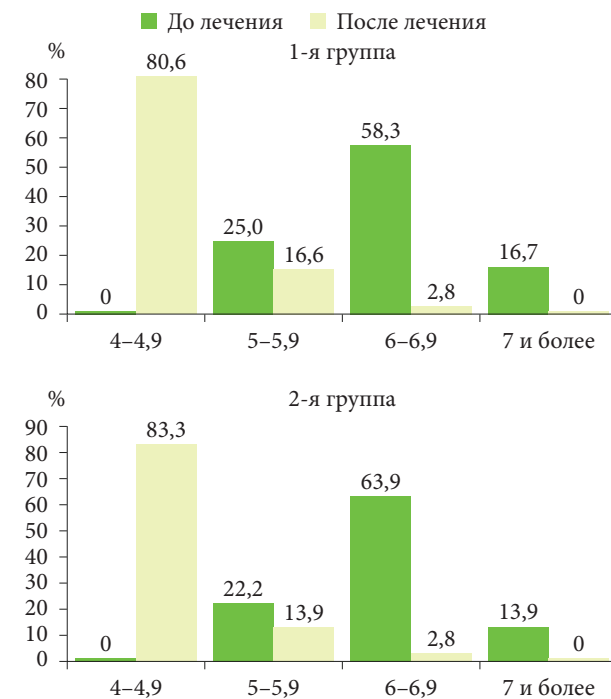


Рис. 2. Показатель рН влагалищных выделений в динамике лечения

резистентности бактерий. Не зарегистрировано ни одного случая отмены препарата по любой причине, оговоренной в протоколе клинического исследования, что свидетельствует о высокой приверженности больных терапии. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016.
2. Хамошина М.Б., Хаддад Х., Оразмурадова А.А. Дисбиоз: однообразие разнообразия. Вагиноз и вагиниты, смешанные и редко встречающиеся // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2019. № 5 (61). С. 73–77.
3. Бебнева Т.Н., Петренко С.И. Кольпоскопия. Атлас / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019.
4. Савичева А.М., Роговская С.И., Бриль Ю.А. Эра антисептиков: своевременно как никогда. Терапия смешанных вагинальных инфекций: как попасть в несколько целей сразу. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020.
5. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций // Акушерство и гинекология. 2020. № 4. С. 214–223.
6. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications // Curr. Infect. Dis. Rep. 2013. Vol. 15. P. 104–108.
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W. et al. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB) // Histol. Histopathol. 2014. Vol. 29. № 5. P. 567–587.
8. Robertson S.R., McLean R.J.C. Beneficial biofilms // AIMS Bioengin. 2015. Vol. 2. № 4. P. 437–448.
9. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Долгушина В.Ф. и др. Эмпирическая терапия заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2019. № 6 (63). С. 71–76.
10. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14. № 5. С. 341–354.
11. Инструкция к медицинскому применению препарата Гайномакс® – ЛПИ000007.
12. WHO. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva, 2019.

Embryonic Therapy of Vulvovaginitis in Women of Reproductive Age

T.M. Sokolova, MD, PhD, Prof., I.O. Marinkin, MD, PhD, Prof., K.Yu. Makarov, MD, PhD, Prof., V.M. Kuleshov, MD, PhD, Prof., U.V. Piletskaya

Novosibirsk State Medical University

Contact person: Ulyana V. Piletskaya, deka2506@rambler.ru

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of empirical therapy of acute vulvovaginitis using a modern combination drug with antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory effects.

Material and methods. The study was carried out in 2019–2020 at the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health. Divided into two representative groups. On the basis of complaints, clinical symptoms and objective examination, patients were prescribed empirical therapy with the complex antimicrobial drug Gainomax. In the first group of 1 suppository once a day for 7 days vaginally and in the second group of 1 suppository twice a day vaginally for 3 days. We conducted a gynecological examination, pH-metro, bacterioscopic and bacteriological examination of vaginal fluid (Femoflore-16), assessed the dynamics of clinical symptoms.

Results. In the first and second groups, there was a complete disappearance of unpleasant smell – 91.7 and 88.9%, feel of itching and burning in the vagina – 91.7 and 94.4% of patients, respectively. Found a three-fold increase in the detection frequency of *Lactobacillus* spp. with a degree of contamination of 10^6 - 10^7 CFU/ml in the first and second groups, suppression of the concentrations of obligate-anaerobic representatives by 8 and 7 times, respectively (associations of *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., and *Eubacterium* spp.), facultative anaerobic bacteria (*Enterobacteriaceae* and *Streptococcus* spp.) by 5.5 and 5 times, respectively. Yeast-like fungi of the genus *Candida* were not identified in the groups.

Conclusion. The study demonstrated in the first and second groups a high clinical 100 and 100% respectively and microbiological 94.1 and 93.8%, respectively, the effectiveness of empirical therapy Gainomax in 72 women of reproductive age with acute vulvovaginitis.

Key words: acute vulvovaginitis, empirical therapy, reproductive age, antibiotic resistance, bacterial vaginosis, genital candidiasis

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября

2021



МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, этаж 4, зал 20, метро «Мякинино»

Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция – COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика аборт и их осложнений
- Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
- Непрерывное профессиональное медицинское образование
- Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
- Правовые основы защиты профессиональной репутации врача

Акушерство

- Неотложные состояния в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
- Экстрагенитальные заболевания и беременность

- Онкологические заболевания и беременность
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Эндокринная патология и беременность
- Фетальная медицина – перспективы развития
- Инфекции в акушерстве
- Менеджмент крови пациента в акушерстве

Гинекология

- Детская гинекология: нерешенные вопросы
- Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
- Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
- Миома матки, эндометриоз
- Неотложная гинекология
- Гинекологическая эндокринология
- Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
- Онкогинекологические заболевания
- Патология молочных желез
- Эстетическая гинекология
- Контрацепция в современных условиях

- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

Неонатология

- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
- Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
- Поражения ЦНС новорожденных
- Клинический аудит в неонатологическом стационаре
- Перинатальная кардиология
- Проблемы неонатальной хирургии
- Перинатальный консилиум
- Патология гемостаза у новорожденных
- Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных

Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии

Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии

В рамках форума



XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

Всероссийский научно-образовательный конгресс
«Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии»

XI Научно-практическая конференция
«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

IX Всероссийская конференция
«Иммунология репродукции»

МЭ МЕДИ Экспо



Реклама

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru



Лечение осложненных дерматозов в амбулаторной практике врача-дерматовенеролога

С.А. Хардикова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Светлана Анатольевна Хардикова, khardikova.s.a@mail.ru

Для цитирования: Хардикова С.А. Лечение осложненных дерматозов в амбулаторной практике врача-дерматовенеролога // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 14. С. 28–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-14-28-30

При лечении дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, значительная роль принадлежит местной терапии комбинированным препаратом, обеспечивающим быстрое разрешение кожного процесса. В статье представлены клинические случаи применения крема Акридерм ГК (комбинация клотримазола, гентамицина и бетаметазона), подтверждающие высокий эффект данной топической терапии. Для поддержания ремиссии у пациентов с дерматозами также использовали крем Сенсадерм.

Ключевые слова: дерматозы, вторичная инфекция, топическая терапия, крем Акридерм ГК, крем Сенсадерм

В последние годы в дерматологической практике наблюдается увеличение случаев осложненных дерматозов. Установлено, что каждый второй дерматоз осложняется вторичной инфекцией: бактериальной, грибковой или смешанной [1]. При осложнении количество грибковой и бактериальной флоры, присутствующей на здоровой коже, увеличивается от двух до шести раз соответственно [1]. В частности, в литературе описаны инфекционные осложнения атопического дерматита, включая бактериальные, вирусные и грибковые, а также эволюционирующее понимание связи между ними [2]. Иммунологическая дисрегуляция и плохая барьерная функция кожи, ассоциированные с атопическим дерматитом, не только увеличивают вероятность инфицирования, но и делают кожу более уязвимой для обострения патологических процессов, вызванных внешними триггерами [3–5].

Экзема – одно из самых распространенных дерматологических заболеваний [6]. Основным методом ее

лечения по-прежнему остаются смягчающие средства. Они поддерживают увлажненность кожи и способствуют восстановлению ее барьерной функции. Несмотря на признание важности применения смягчающих средств, убедительных данных в отношении их эффективности не получено [6].

В повседневной клинической практике существуют различные формы местного, физического и системного лечения хронической экземы рук. Важным его компонентом является последовательный и поэтапно адаптированный уход за кожей [7]. Основное лечение должно поддерживаться и в зависимости от этиологии и клинического типа патологии дополняться местными, системными и физическими методами терапии, нередко используемыми параллельно.

При легкой и умеренной формах экземы рук обычно назначают базовое лечение, смягчающие средства и топические глюкокортикостероиды в соответствии с рекомендациями. При умеренных и тяжелых формах проводят УФ-фототерапию и системное лечение [8–11].

Для быстрого и эффективного купирования обострения кожного процесса в амбулаторной практике применяется трехкомпонентный препарат Акридерм ГК российского производства, что делает лечение более доступным по цене [12, 13]. При острых и подострых стадиях дерматозов используется крем Акридерм ГК, при хронических – мазь Акридерм ГК.

В состав Акридерм ГК входят три компонента: бетаметазон, гентамицин и клотримазол. Соответственно он оказывает противовоспалительное, противобактериальное и противогрибковое воздействие.

Для поддержания ремиссии кожного процесса широко используются эмоленты [14]. Косметика линейки Сенсадерм является эмоментной косметикой европейского качества. Данные средства содержат физиологические липиды (ненасыщенные жирные кислоты омега 3-6-9) растительного происхождения, восполняющие дефицит физиологических липидов, что способствует формированию ламеллярных липидных структур эпидермиса и быстрому восстановлению эпидермального барьера. При этом в их составе отсутствуют парабены, красители и ароматизаторы. Косметика линейки Сенсадерм не имеет запаха, хорошо впитывается и увлажняет кожу, не оставляет жирного блеска и не пачкает одежду. Ее можно использовать так часто, как это требуется для устранения сухости кожи [14]. Ниже представлены клинические случаи применения Акридерма ГК и Сенсадерма.



Клинический случай 1. Пациентка М., 56 лет, обратилась с жалобами на высыпания под молочными железами. Высыпания в данной области отмечены в течение месяца. Самостоятельно использовала мазь бетаметазона 0,05% два раза в сутки в течение десяти дней. Улучшения не было.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает atopическим дерматитом и сахарным диабетом.

Локальный статус: патологический процесс расположен на коже в области молочных желез (рис. 1). Представлен мелкими пузырьками с тонкой вялой покрывкой в глубине складок, при вскрытии которых образуются эрозии. Эрозивные участки малинового цвета с фиолетовым, синюшным или ливидным оттенком и характерным лаковым блеском. Эрозии четко отграничены от здоровой кожи узкой бахромой отслаивающегося эпидермиса белого цвета, проходящей по их периферии. Диагноз: atopический дерматит, осложненный вторичной кандидозной инфекцией.

Назначено лечение: крем Акридерм ГК два раза в сутки в течение 14 дней. После проведенной терапии кожный покров очистился (см. рис. 1). Однако сохранилась временная пигментация. Для дальнейшего ухода за кожей рекомендован крем Сенсадерм три-четыре раза в день.

Клинический случай 2. Пациентка Д., 35 лет. Предъявляла жалобы на высыпания в области левой кисти, зуд и жжение.

Из анамнеза известно, что больная страдает дисгидротической экземой кистей около десяти лет. Обострения связывает с нервным стрессом. Самостоятельно использовала эмоленты, без улучшения.

Локальный статус: на коже в области левой кисти эритематозные островки (рис. 2), между которыми находятся участки здоровой кожи. На фоне эритемы эрозии с мокнутием, геморрагические и серозные корки на месте вскрывшихся пузырьков с плотными покрывками. Назначено лечение: крем Акридерм ГК два раза в сутки в течение 14 дней. Через 14 дней кожа в области левой кисти чистая (см. рис. 2). Далее рекомендован уход за кожей

кремом Сенсадерм. Режим применения – три-четыре раза в день.

Клинический случай 3. Пациент Р., 60 лет. Обратился с жалобами на высыпания в области правой голени. Стаж патологии около 20 лет.

В анамнезе у пациента варикозная болезнь.

Локальный статус: на коже в области передней и боковой медиальной поверхностей правой голени очаги неяркой эритемы с четкими границами. На этом фоне серопапулы, желтые и серозные корки, чешуйки. Трофическая язва в стадии заживления (рис. 3). Диагноз: микробная (варикозная) экзема.

Назначено лечение: крем Акридерм ГК два раза в сутки. Затем уход за кожей кремом Сенсадерм три-четыре раза в день.

Через 14 дней кожа в области передней поверхности голени очистилась. Сохранилась временная пигментация (см. рис. 3).

Лечение рекомендовано продолжить до четырех недель.

Клинический случай 4. Пациентка С., 76 лет. Жалобы на высыпания в области обеих голени уже в течение 30 лет. Из анамнеза известно, что пациентка страдает варикозной болезнью.

Локальный статус: на коже в области передней поверхности обеих голени отек на фоне яркой эритемы с четкими границами. Температура кожи повышена. Наблюдались также серопапулы, желтые и серозные корки, чешуйки (рис. 4). Затруднялась полностью снимать обувь.

Диагноз: микробная (варикозная) экзема.



Рис. 1. Пациентка М., 56 лет, с atopическим дерматитом, осложненным вторичной кандидозной инфекцией, до (А) и после терапии (Б) кремом Акридерм ГК



Рис. 2. Пациентка Д., 35 лет, с дисгидротической экземой кистей до (А) и после терапии (Б) кремом Акридерм ГК



Рис. 3. Пациент Р., 60 лет, с микробной (варикозной) экземой до (А) и через 14 дней терапии (Б) кремом Акридерм ГК

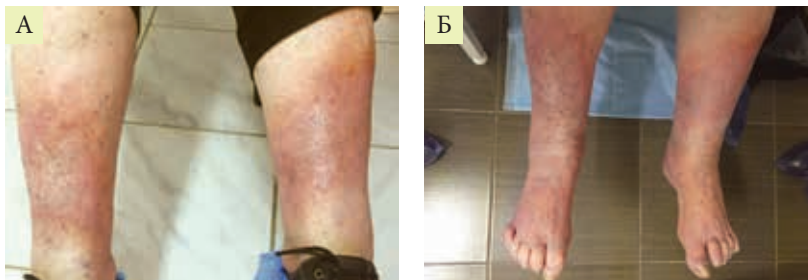


Рис. 4. Пациентка С., 76 лет, с микробной (варикозной) экземой до (А) и через 14 дней терапии (Б) кремом Акридерм ГК

Назначено лечение: крем Акридерм ГК два раза в день. Уход за кожей кремом Сенсадерм три-четыре раза в день. Через 14 дней терапии кожа в области передней поверхности голеней

очистилась (см. рис. 4). Сохранялась временная пигментация. Отек отсутствовал. Пациентка могла самостоятельно снимать обувь. Показано продолжить лечение до четырех недель.

В заключение необходимо отметить, что Акридерм ГК – высокоэффективный препарат для терапии инфекционных дерматозов, осложненных экзематизацией, и хронических воспалительных заболеваний, течение которых отягощается присоединением грибковой и бактериальной инфекции. Применение препарата позволяет достичь быстрого противовоспалительного эффекта и высокого уровня микологического и бактериального из-

лечения. Высокая эффективность и безопасность Акридерм ГК позволяют рекомендовать его как препарат выбора при дерматозах сочетанной этиологии. ●

Литература

- Berke R., Singh A., Gulalnick M. Atopic dermatitis: an overview // Am. Fam. Physician. 2012. Vol. 86. № 1. P. 35–42.
- Ashbaugh A.G., Kwatra S.G. Atopic dermatitis disease complications // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 1027. P. 47–55.
- Moran M.S., Cahill M.P., Brewer M.G. et al. Staphylococcal virulence factors on the skin of atopic dermatitis patients // mSphere. 2019. Vol. 4. № 6. P. e00616–00619.
- Moran M.S., Beck L.A., Richardson C.T. A spectrum of skin disease: how Staphylococcus aureus colonization, barrier dysfunction, and cytokines shape the skin // J. Invest. Dermatol. 2020. Vol. 140. № 5. P. 941–944.
- Федеральные клинические рекомендации РОДВК по лечению атопического дерматита. М., 2016.
- Федеральные клинические рекомендации по лечению экземы. М., 2016.
- Voegeli D. The vital role of emollients in the treatment of eczema // Br. J. Nurs. 2011. Vol. 20. № 2. P. 74–80.
- Berthold E., Weisshaar E. Treatment of hand eczema // Hautarzt. 2019. Vol. 70. № 10. P. 790–796.
- Salvador J.F.S., Menzada F.H., Garsces M.H. et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of hand eczema // Actas Dermosifiliorg. 2020. Vol. 111. № 1. P. 26–40.
- Chalmers J.R., Haines R.H., Bradshaw L.E. et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10228. P. 962–972.
- Plotz S.G., Wiesender M., Todorova A., Ring J. What is new in atopic dermatitis/eczema? // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2014. Vol. 19. № 4. P. 441–458.
- Хардикова С.А. Рациональный выбор комбинированного топического глюкокортикостероида в условиях амбулаторного приема врача-дерматовенеролога // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17. № 2. С. 67–72.
- Хардикова С.А. Экзема с вторичным инфицированием у пожилых пациентов в практике врача-дерматовенеролога // Клиническая дерматология и венерология. 2020. Т. 19. № 4. С. 539–544.
- Хардикова С.А., Дмитрук В.С. Базисная комплексная терапия атопического дерматита: применение смягчающих средств как важный фактор восстановления кожного барьера // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18. № 5. С. 588–593.

Treatment of Complicated Skin Diseases in Ambulatory Practice of the Doctor-Dermatologist

S.A. Khardikova, MD, PhD, Prof.

Siberia State Medical University

Contact person: Svetlana A. Khardikova, Khardikova.s.a@mail.ru

In the treatment of dermatoses complicated by secondary infection, the significant role belongs to local therapy with a combined drug that provides rapid resolution of the skin process.

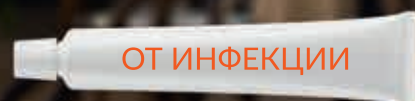
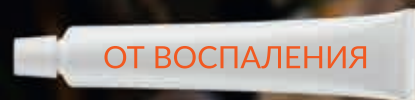
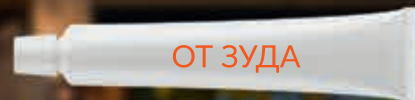
The article presents clinical cases of Acriderm GC salve use (the combination of clotrimazole, gentamicin and betamethasone), proving the high effect of this topical therapy. Sensaderm salve was also used to maintain remission in patients with dermatoses.

Key words: dermatitis, secondary infection, topical therapy, Akriderm GK salve, Sensaderm salve

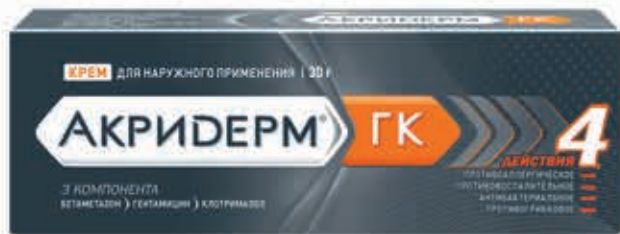


реклама

ДЕЙСТВИЯ 4



АКРИДЕРМ® ГК



БЕРЕТ ПРОБЛЕМЫ
С КОЖЕЙ НА СЕБЯ

Согласно инструкции Акридерм ГК применяется для устранения красноты, зуда, воспаления и инфекций кожи при следующих заболеваниях: простой и аллергический дерматиты (особенно осложненные вторичным инфицированием), диффузный нейродермит, в т. ч. атопический дерматит, ограниченный нейродермит, экзема, дерматомикозы.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Топическая комбинированная терапия акне легкой и средней степени тяжести

Ю.С. Ковалева, д.м.н.¹, О.А. Кокина, к.м.н.¹, Е.С. Макаренко²

Адрес для переписки: Юлия Сергеевна Ковалева, julia_jsk@mail.ru

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Кокина О.А., Макаренко Е.С. Топическая комбинированная терапия акне легкой и средней степени тяжести // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 14. С. 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-14-32-36

Приведен обзор литературы об использовании азелаиновой кислоты и топических антибактериальных препаратов для лечения акне. Рассмотрены разные схемы такой терапии, их эффективность и безопасность. Представлен собственный клинический опыт.

Ключевые слова: акне, топическая терапия, азелаиновая кислота, клиндамицин, эффективность, безопасность

Акне vulgaris – одно из наиболее распространенных дерматологических заболеваний. Патология преимущественно встречается у лиц в возрасте от 12 до 24 лет. На эту когорту приходится до 85% случаев. В возрастной категории от 25 до 34 лет встречаемость патологии достигает 8%, от 35 до 44 лет – 3% [1]. Патогенез акне многофакторный: себорея, микробная пролиферация, воспаление и аномальная десквамация фолликулярных кератиноцитов [2]. Чрезмерная секреция кожного сала, вызванная гормональными изменениями, сопровождается нарушением отслаивания фолликулярного эпителия, вследствие чего создаются благоприятные условия для размножения *Cutibacterium acnes*. Хемотаксические факторы, выделяемые *S. acnes*, притягивают лимфоциты и нейтрофилы. Кроме того, указанные факторы сами способны продуцировать провоспалительные цитокины [3]. Высвобождение интерлейкина-1α (IL-1α),

опосредованное активацией Toll-подобных рецепторов, приводит к усиленной кератинизации и формированию комедонов [4]. Одним из современных методов топической терапии акне признана азелаиновая кислота. Это насыщенная дикарбоновая кислота природного происхождения, обладающая комедонолитическим, противовоспалительным и бактерицидным действием как в отношении грамтрицательных, так и в отношении грамположительных микроорганизмов, включая *S. acnes*. Необходимо отметить, что противовоспалительное свойство азелаиновой кислоты обусловлено наличием двух карбоновых групп, которые способны образовывать комплексы с двухвалентными катионами кальция и магния, кофакторами ферментных реакций. Это приводит к подавлению провоспалительных цитокинов и связыванию свободных радикалов [5]. Установлено также, что азелаиновая кислота способна влиять

на депигментацию кожи, что объясняется воздействием на гиперактивные меланоциты и ингибированием тирозиназы. Именно поэтому она предпочтительна для пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией. Кроме того, азелаиновая кислота нормализует процессы себорегуляции и кератинизации за счет подавления синтеза 5-α-редуктазы. Фермент преобразует тестостерон в более активный метаболит дигидротестостерон, что приводит к снижению содержания дегидротестостерона в себоцитах. Благодаря этому реализуется локальное антиандрогенное воздействие. Азелаиновая кислота не обладает мутагенным и тератогенным эффектами, поэтому ее можно использовать у беременных. Терапия азелаиновой кислотой хорошо переносится. В редких случаях отмечаются развитие эритемы, сухость, шелушение, зуд, жжение. Однако эти проявления регрессируют в течение первой недели применения средства [6]. При акне целесообразно использовать 15%-ный гель азелаиновой кислоты по два раза в день не менее трех месяцев. Длительная терапия возможна ввиду отсутствия микроорганизмов к препарату и, следовательно, утраты эффективности [7, 8].



В настоящее время получено достаточно доказательств того, что комбинация азелаиновой кислоты с топическими антибиотиками обеспечивает лучший клинический результат при акне. В качестве антибактериального средства чаще используется клиндамицин. Данный препарат является бактериостатиком. Он способен связываться с субъединицей 50S рибосомальной мембраны и подавлять синтез белка в микробной клетке [7]. До появления клиндамицина в клинической практике применялся эритромицин. На сегодняшний день в связи с высокой резистентностью к эритромицину микроорганизмов (более четверти штаммов *S. acnes*) рекомендовано использовать клиндамицин [9]. Среди дополнительных преимуществ клиндамицина следует отметить прямое и непрямое противовоспалительное воздействие: ингибирование противовоспалительных цитокинов (IL-1B, IL-6, интерферона γ , фактора некроза опухоли α), продуцируемых моноцитами, макрофагами и кератиноцитами, снижение уровня свободных жирных кислот в сальных железах, уменьшение хемотаксиса лейкоцитов, усиление фагоцитоза [10]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 150 пациентов с акне средней степени тяжести оценивали эффективность геля клиндамицина, геля азелаиновой кислоты и их комбинации [11]. Длительность лечения составила 12 недель. Каждые четыре недели подсчитывали воспалительные и невоспалительные элементы, определяли значение индекса тяжести акне (Acne Severity Index – ASI). В трех группах показатель ASI достоверно снизился. Однако в группе сочетанной терапии ответ был выше. Применение геля азелаиновой кислоты ассоциировалось с положительным влиянием на морфофункциональное состояние кожи. В частности, повысилась ее увлажненность, нормализовались себорегуляция, кожный рельеф и пигментация [5, 7, 11].

Необходимо отметить, что наружная терапия акне с использованием антибактериальных средств насчитывает несколько десятилетий. Однако уже с середины 1990-х гг. стали появляться публикации о возрастании числа штаммов *S. acnes*, резистентных к широко применяемым антибиотикам. Так, в 1976 г. при обследовании 1000 пациентов с акне не было выявлено резистентных штаммов *S. acnes* к эритромицину. В 2011 г. отмечалась уже 100%-ная устойчивость к препарату [9]. Показано также, что антибиотикорезистентность чаще развивается у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением акне. Она же определяет недостаточную эффективность терапии. Появление резистентных штаммов, как правило, связано с неправильной схемой лечения (применением слишком низких доз, проведением множественных и длительных курсов) антибиотиками, а также с их безрецептурной продажей [12]. Развитие резистентности *S. acnes* и *Staphylococcus aureus* ассоциировалось и с монотерапией антибиотиками [9, 13, 14]. Как следствие, было рекомендовано отказаться от монотерапии акне топическими антибиотиками и ограничить ее длительность восьмью неделями [10, 14]. В качестве решения указанной проблемы сообщалось о целесообразности назначения комбинированной терапии или комбинированных препаратов, действующих на разные звенья патогенеза акне [13]. На основании сказанного можно сделать вывод, что применение комбинации клиндамицина и азелаиновой кислоты является оптимальным при акне легкой и средней степени тяжести. Такая комбинация будет не только обеспечивать кумуляцию противовоспалительного и антибактериального эффектов, воздействовать на все четыре звена патогенеза, но и снижать риск формирования резистентности, что в совокупности позволит достичь лучшего клинического результата.

Еще одним компонентом терапии акне является бензоилпероксид. Бензоилпероксид (ВРО) – мощный противомикробный агент, обладающий бактерицидным, кератолитическим и противовоспалительным действием. Доказано, что ВРО более эффективно разрушает когезию рогового слоя по сравнению с салициловой и ретиноевой кислотами, что способствует своевременному отслаиванию фолликулярного эпителия и предотвращению развития гиперкератоза как одного из механизмов патогенеза акне [11, 15, 16]. Формирование бактериальной резистентности к ВРО не установлено. Однако терапия ВРО связана с появлением сухости и раздражения кожи. В некоторых случаях отмечалось развитие контактного дерматита. Бензоилпероксид можно назначать в качестве монотерапии акне легкой степени у подростков, а также в качестве местного средства у пациентов, принимающих изотретиноин. В других случаях используется комбинация бензоилпероксида с адалаленом или топическими антибиотиками [17]. В первых исследованиях терапии ВРО в сочетании с топическим антибиотиком использовали эритромицин. Так, в 1983 г. D.K. Chalket и соавт., а в 1994 г. E.A. Eady и соавт. сравнивали эффективность комбинации 3,0%-ного эритромицина и 5,0%-ного ВРО в виде геля с эффективностью каждого из указанных лекарственных средств в отдельности и плацебо [13, 18]. По эффективности (снижение количества пустул, папул и очагов воспаления) комбинация эритромицина и бензоилпероксида превосходила плацебо, а также монотерапию ВРО и эритромицином. Более высокую эффективность комбинированного лечения исследователи связывали не с синергизмом действия препаратов, а с уменьшением чувствительных и резистентных к антибиотикам штаммов бактерий, предотвращением селекции антибиотикорезистентных штаммов [18].



Была также оценена комбинированная терапия акне бензоилпероксидом и клиндамицином [13, 14, 18]. В 1997 г. D.P. Lookingbill и соавт. провели два слепых плацебоконтролируемых клинических исследования, в которых сравнивались эффективность и безопасность комбинации клиндамицина 1,2% и бензоилпероксида 5,0% в виде геля с одним из агентов указанной комбинации и плацебо [19]. В ходе исследований установлена не только эффективность комбинации клиндамицина и ВРО, но и ряд побочных реакций ВРО, таких как сухость, зуд, жжение, покраснение и эффект пилинга.

Чтобы снизить выраженность нежелательных явлений вследствие высокой концентрации ВРО, при легкой и средней степени тяжести акне была предложена комбинация клиндамицина 1,2% и бензоилпероксида 2,5%. Уменьшение дозы последнего не повлияло на эффективность терапии и уровень чрескожной абсорбции, но сделало лечение более безопасным. Так, раздражение кожи уменьшилось на 33% [19].

При акне умеренной и тяжелой степени показана комбинация клиндамицина 1,20% и бензоилпероксида 3,75%. Наиболее оптимальной она признана у пациенток старшей возрастной группы [14].

С учетом возможности развития резистентности *S. acne* к антибактериальным препаратам следует руководствоваться следующими принципами лечения [2]:

- комбинировать топические антибиотики с топическими ретиноидами или бензоилпероксидом;
- избегать кратковременного назначения топической антибиотикотерапии;
- не использовать одновременно топические и системные антибиотики разных групп;
- не превышать установленную длительность лечения антибактериальными препаратами – до восьми недель;

- не применять системные и топические антибактериальные препараты в качестве монотерапии и поддерживающей терапии акне.

Таким образом, использование по меньшей мере двух препаратов является золотым стандартом топического лечения акне. Во-первых, это обеспечит воздействие более чем на один фактор патогенеза акне, во-вторых, предотвратит развитие резистентности микроорганизмов к препаратам, в-третьих, более эффективно и безопасно.

В рамках реализации программы импортозамещения компания «Акрихин» вывела на фармацевтический рынок препараты Клиндовит (1%-ный гель клиндамицина) и Азелик (15%-ный гель азелаиновой кислоты). Входящий в состав геля Азелик сквалан восстанавливает барьерные свойства кожи и улучшает переносимость активного вещества. Кроме того, поскольку сквалан является эмоментом, он не обладает комедогенным свойством. Микрокапли сквалана заполняют пространство между чешуйками рогового слоя эпидермиса, устраняют ощущение стянутости и сухости кожи [5]. В состав препарата Клиндовит введен аллантоин, оказывающий противовоспалительное и успокаивающее действие, а также эмомент, обеспечивающий смягчение кожи и лучшую переносимость клиндамицина [6, 7].

Ниже приведены клинические случаи применения гелей Клиндовит (клиндамицин 1%) и Азелик (азелаиновая кислота 15%) у пациентов с папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести. Препараты наносили на кожу лица тонким слоем, равномерно распределяя легкими втирающими движениями до полного впитывания. Предварительно кожа должна была быть очищена и высушена. Режим применения средств – два раза в день с интервалом 10–15 минут. Кроме того, в ходе лечения было рекомендовано использовать фотопротекторы для защиты кожи.

Курс комбинированной терапии составлял восемь недель. В дальнейшем проводилась монотерапия Азеликом также в течение восьми недель.

Клинический случай 1. Пациентка А., 20 лет, обратилась с жалобами на повышенную жирность кожи, высыпания на лице (в основном в области щек, а также подбородка и лба).

Дебют заболевания в 17 лет. Течение патологии характеризовалось сменой периодов ремиссии периодами обострения. Обострение кожного процесса было связано с приемом сладкого и стрессом. Сезонности не наблюдалось.

Пациентка получала местную терапию бензоилпероксидом 5%. На фоне лечения развился контактный дерматит. Препарат был отменен.

Лечилась у косметолога (чистка, пилинг) с временным эффектом. Локальный статус: кожа на лице блестящая, поры расширены. Высыпания преимущественно в области щек, а также лба и подбородка. Они представлены многочисленными папулами и пустулами, немногочисленными открытыми и закрытыми комедонами (рис. 1). Обнаружены также поверхностные рубцы.

С учетом возраста, пола, анамнестических данных пациентка была дообследована гинекологом-эндокринологом.

Изменения гормонального спектра крови, стероидного профиля мочи не выявлено. При проведении ультразвукового исследования органов малого таза патологии также не обнаружено.

Пациентке была назначена описанная выше терапия. Через месяц по ее окончании отмечен значительный (более чем на 65–70%) регресс высыпаний (см. рис. 1), а также нормализация салоотделения.

Клинический случай 2. Пациентка Л., 27 лет, обратилась с жалобами на высыпания в области лица и груди.

Дебют заболевания в 24 года. Обострение кожного процесса после стресса, особенно в периоральной области.



Самостоятельно использовала топические ретиноиды, топические антибиотики из группы эритромицина.

Локальный статус: в области щек, лба и подбородка жирность кожи повышена, поры расширены. Отмечены также десять рассеянных папуло-пустулезных элементов, многочисленные закрытые и открытые комедоны, поверхностные пигментированные и непигментированные рубцы (рис. 2). В области верхней трети груди – единичные папуло-пустулезные элементы.

С учетом возраста, пола, а также анамнестических данных (нерегулярный менструальный цикл, альгодисменорея, поздний дебют заболевания) пациентка была направлена на консультацию к гинекологу-эндокринологу.

По результатам гормонального анализа крови выявлено повышение свободного тестостерона, 17-ОН-прогестерона, снижение концентрации эстрадиола, изменение соотношения лютеинизирующего/фолликулостимулирующего гормонов с преобладанием первого (маркер поликистозных яичников), ультразвукового исследования органов малого таза – единичные кисты в обоих яичниках.

Исходя из выявленных нарушений гормонально-эндокринного статуса, пациентке рекомендовано лечение у гинеколога-эндокринолога.

Больной назначены комбинированные оральные контрацептивы, а именно препарат Диане-35, сроком на 12 месяцев. Схема приема: одна таблетка один раз в день в течение 21 дня. После семидневного перерыва, в течение которого наступала менструация, проводился следующий 21-дневный курс лечения препаратом Диане-35.

По завершении комплексного лечения на четвертом месяце зафиксирован регресс высыпаний на 85–90% (см. рис. 2), что соответствует значительному улучшению. **Клинический случай 3.** Пациентка К., 19 лет, обратилась с жалобами на повышенную жирность

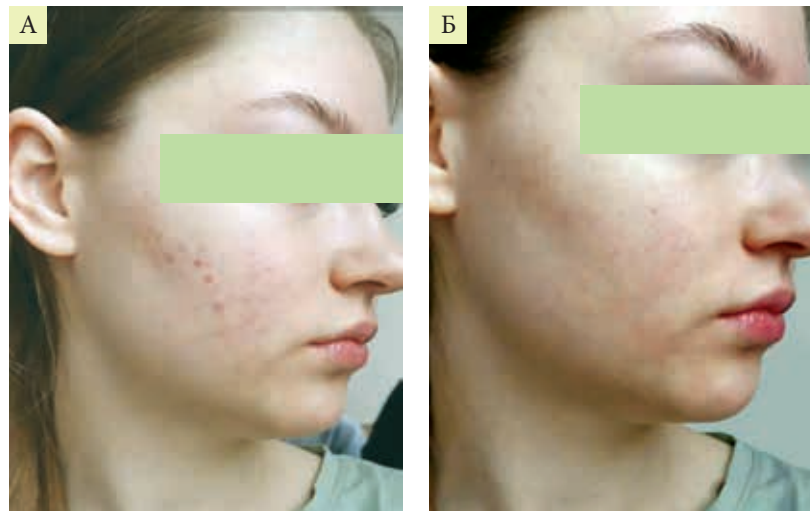


Рис. 1. Пациентка А., 20 лет, до (А) и после терапии (Б)



Рис. 2. Пациентка Л., 27 лет, до (А) и после терапии (Б)

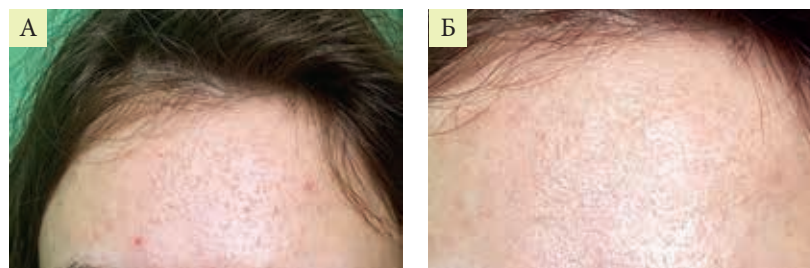


Рис. 3. Пациентка К., 19 лет, до (А) и после терапии (Б)

кожи, высыпания на лице (преимущественно на лбу).

Дебют заболевания в 16 лет. Обострение кожного процесса после посещения спортзала.

Не лечилась.

Локальный статус: кожа лица блестящая, с явлениями гиперкератоза и сероватым оттенком.

В области щек и лба единичные папуло-пустулезные элементы, множественные открытые и закрытые комедоны (рис. 3).

После проведенной терапии на шестом месяце высыпания полностью регрессировали (см. рис. 3), что соответствует клиническому выздоровлению. ●



Литературы

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2016.
2. 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.e33.
3. Zaidi Z. Acne vulgaris – an update on pathophysiology and treatment // J. Pak. Med. Assoc. 2009. Vol. 59. № 9. P. 635–637.
4. Das S., Reynolds R.V. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy // Am. J. Clin. Dermatol. 2014. Vol. 15. № 6. P. 479–488.
5. Матушевская Е.В., Свирицевская Е.В. Азелаиновая кислота в практике врача-дерматолога и косметолога // Клиническая дерматология и венерология. 2014. № 5. С. 11–17.
6. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Комбинированные препараты в наружном лечении акне: современные данные // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 3. С. 111–114.
7. Домбровская Д.К., Монахов К.Н. Целесообразность комбинации наружной антибактериальной терапии и препарата азелаиновой кислоты в лечении больных акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 5. С. 79–83.
8. Canavan T.N., Chen E., Elewski B.E. Optimizing non-antibiotic treatments for patients with acne: a review // Dermatol. Ther. (Heidelb.). 2016. Vol. 6. № 4. P. 555–578.
9. Leyden J.J., Del Rosso J.Q., Webster G.F. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: focus on antibiotic resistance // Cutis. 2007. Vol. 79. № 6. Suppl. P. 9–25.
10. Thiboutot D., Dreno B., Gollnick H. et al. A call to limit antibiotic use in acne // J. Drugs Dermatol. 2013. Vol. 12. № 12. P. 1331–1332.
11. Pazoki-Toroudi H., Nilforoushzadeh M.A., Ajami M. et al. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris // Cutan. Ocul. Toxicol. 2011. Vol. 30. № 4. P. 286–291.
12. Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Полищук А.И. Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. Т. 92. № 2. С. 81–86.
13. Eady E.A., Gloor M., Leyden J.J. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem // Dermatology. 2003. Vol. 206. № 1. P. 54–56.
14. Eady E.A., Farmery M.R., Ross J.I. et al. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients // Br. J. Dermatol. 1994. Vol. 131. № 3. P. 331–336.
15. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. Suppl. 1. P. 1–29.
16. Nguyen T.A., Eichenfield L.F. Profile of clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3.75% aqueous gel for the treatment of acne vulgaris // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2015. Vol. 8. P. 549–554.
17. Leyden J.J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2003. Vol. 49. № 3. Suppl. P. S200–210.
18. Chalker D.K., Shalita A., Smith J.G. Jr., Swann R.W. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 1983. Vol. 9. № 6. P. 933–936.
19. Lookingbill D.P., Chalker D.K., Lindholm J.S. et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations // J. Am. Acad. Dermatol. 1997. Vol. 37. № 4. P. 590–595.

Topical Combination Therapy for Mild to Moderate Acne

Yu.S. Kovaleva, MD, PhD¹, O.A. Kokina, PhD¹, Ye.S. Makarenko²

¹ Altay State Medical University

² Regional dermatovenerologic dispensary, Barnaul

Contact person: Yuliya S. Kovaleva, julia_ jsk@mail.ru

Provided the literature review on the use of azelaic acid and topical antibacterial drugs for the treatment of acne. Discussed the different schemes of such therapy. Their effectiveness and safety. Presented the own clinical experience.

Key words: acne, topical therapy, azelaic acid, clindamycin, efficacy, safety

ЧЕРНЫЕ ТОЧКИ
ПРЫЩИ
АКНЕ
УГРЕВАЯ
СЫТЬ
БАКТЕРИИ
ПРОБЛЕМНАЯ
КОЖА*
РАЗДРАЖЕНИЕ*
ЖИРНОСТЬ
АКНЕ
НЕСОВЕРШЕНСТВА*
КОМЕДОНЫ
ВОСПАЛЕНИЕ
РАЗДРАЖЕНИЕ



АЛЛАНТОИН

УМЕНЬШАЕТ
ВОСПАЛЕНИЕ¹



ЭМОЛЕНТ

УВЛАЖНЯЕТ
КОЖУ²



АЛЛАНТОИН

ОБЛАДАЕТ
РЕГЕНЕРИРУЮЩИМ
ДЕЙСТВИЕМ¹

КЛИНДОВИТ® —
ГЕЛЬ ПРОТИВ ПРЫЩЕЙ
С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ^{3, 4}



**ПРОБЛЕМАМ
НЕ МЕСТО
НА ТВОЕЙ КОЖЕ**

clindovit.ru

*Возникающие при угревой сыпи.

¹Согласно инструкции по медицинскому применению Клиндовит® содержит аллантоин, который уменьшает воспаление и обладает регенерирующим действием в соответствии с источником: Свирищевская Е. В., Матушевская Е. В. Патогенез и терапия акне. — М.: ИБХ РАН, 1 ФДОР ДПО ИПК ФМБА, 2012. ²Согласно инструкции по медицинскому применению Клиндовит® содержит динатрия лауримнодипропионата токоферила фосфат, который обладает свойствами эмоленга (название в инструкции по медицинскому применению и спецификации компонента — динатрия лауримнодипропионата токоферила фосфат). ³Инструкция по медицинскому применению препарата Клиндовит®. 4 А. В. Самцов. Топические антибиотики в лечении акне. Фармакотерапия в дерматовенерологии № 6, 2010.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Современные аспекты диагностики и лечения акне

В настоящее время акне считается одним из распространенных заболеваний кожи. Оно ассоциируется не только со стойкими косметическими дефектами, психоэмоциональными нарушениями, но и трудностями социальной адаптации.

Рассмотрению современных аспектов диагностики и лечения акне различной степени тяжести был посвящен симпозиум, состоявшийся 18 марта 2021 г. в рамках XIV Международного форума дерматовенерологов и косметологов и проходивший при поддержке фармацевтической компании «Сан Фарма». На мероприятии ведущими экспертами были освещены вопросы доказанной эффективности применения системного препарата Сотрет при среднетяжелых и тяжелых формах акне, а также возможности использования топических препаратов Адаклин и Азикс-Дерм в качестве поддерживающей терапии.

Акне: современное состояние проблемы и новые возможности наружной терапии

Согласно данным эпидемиологических исследований, представленным Мариной Моссовной ТЛИШ, профессором, заведующей кафедрой дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета, среди подростков распространенность акне колеблется от 35 до 100%. При этом данный показатель выше в развитых странах^{1,2}.

В настоящее время отмечается возрастание заболеваемости и среди взрослых, в частности среди женщин в период менопаузы³. Так, на акне позднего начала приходится 20–40% случаев.

Если подростковое акне чаще ассоциируется с тяжелым течением, акне взрослых – с образованием рубцов, что оказывает негативное влияние

на качество жизни, вызывает психо-социальные расстройства.

Среди причин появления и изменения течения акне указывают питание, стресс, неправильный уход за кожей, загрязнение окружающей среды, климат и пребывание на солнце⁴.

Так, с акне связывают потребление молочных продуктов, фруктовых соков, сиропов, хлебобулочных изделий, шоколада, регулярный прием сывороточных белков и пробиотиков.

Установлена корреляция между акне и стрессом⁵. У трети пациентов стресс является причиной обострения акне. Более высокий уровень стресса коррелирует с более тяжелым течением заболевания.

Существует значительная связь между частым применением кос-

метических средств и тяжестью акне. Неправильный уход (эфирные масла или слишком жирные субстраты, косметика, макияж, чрезмерное очищение) может повлиять на барьерные функции кожи и баланс микробиома, активировать врожденный иммунитет⁶. Заболеваемость акне чаще регистрируется в жарких и влажных регионах⁴. Повышение температуры кожи приводит к усилению кровоснабжения, а также активации воспалительного процесса. В условиях жаркого и влажного климата кожное сало становится еще более плотным и густым. Как следствие, создается благоприятная среда для развития бактерий. Нарушение липидной мантии в конечном итоге обуславливает снижение барьерной функции кожи⁷. Далее докладчик кратко проанализировала новые данные о патогенезе акне. Прежде всего профессор М.М. Тлиш указала

¹ Plewig G., Melnik B., Chen W.C. Acne. Epidemiology and Genetics // Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. Springer, Cham, 2019. P. 35–44.

² Heng A.H.S., Chew F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. № 1. P. 5754.

³ Khunger N., Mehrotra K. Menopausal acne – challenges and solutions // Int. J. Womens Health. 2019. Vol. 11. P. 555–567.

⁴ Dreno B., Shourick J., Kerob D. et al. The role of exposome in acne: results from an international patient survey // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020. Vol. 34. № 5. P. 1057–1064.

⁵ Öztekin C., Öztekin A. The association of depression, loneliness and internet addiction levels in patients with acne vulgaris // Biopsychosoc. Med. 2020. Vol. 14. ID 17.

⁶ Yang J., Yang H., Xu A., He L. A review of advancement on influencing factors of acne: an emphasis on environment characteristics // Front. Public. Health. 2020. Vol. 8. ID 450.

⁷ Narang I., Sardana K., Bajpai R. et al. Seasonal aggravation of acne in summers and the effect of temperature and humidity in a study in a tropical setting // Journal of Cosmetic Dermatology. 2018 // <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12777>.



Сателлитный симпозиум компании «Сан Фарма»

на изменение понимания роли *Cutibacterium acnes* в патофизиологии заболевания. Значимо также состояние микробиома кожи⁸. Установлено, что к развитию акне приводят потеря баланса между флотипами *S. acnes* и дисбиоз микробиома.

Современная стратегия терапии акне предполагает две фазы. Первая – предпологает лечение, вторая – поддерживающее лечение при дополнительном применении вспомогательных методов и/или косметических средств.

Топическая терапия назначается независимо от тяжести заболевания и является обязательным компонентом комплексного подхода к ведению пациентов с акне⁹.

Топические ретиноиды характеризуются антикомедогенным, себостатическим, противовоспалительным, керато- и иммуномодулирующим эффектами. Их применение способствует активации регенерации, синтеза коллагена, мукополисахаридов и гликозаминогликанов.

В целом терапия акне топическими ретиноидами эффективна и безопасна. Однако лучший профиль переносимости продемонстрировал адапален¹⁰.

«При выборе топического ретиноида необходимо ориентироваться на силу его действия и сочетаемость с антимикробным агентом», – подчеркнула профессор М.М. Глиш.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных акне 2015 г., продлить ремиссию помогает поддерживающая терапия с использованием препаратов в интермиттирующем режиме. Она проводится по окончании основного курса лечения

и достижении клинического эффекта. Длительность такой терапии может составлять до 12 месяцев, поэтому для минимизации риска развития резистентности не рекомендуется использовать топические антибиотики.

Препаратом выбора для поддерживающей терапии считается адапален (сила рекомендаций А). В качестве альтернативного препарата можно рассмотреть азелаиновую кислоту (сила рекомендаций В).

Адапален в качестве средства поддерживающей терапии:

- улучшает фолликулярную десквамацию, кератинизацию и дисхромиию;
- устраняет зрелые комедоны и препятствует образованию микрокомедонов;
- оказывает противовоспалительное и иммунорегулирующее действие;
- снижает количество воспалительных элементов и повышает пенетрацию других препаратов;
- не вызывает развития антибиотикорезистентности.

Адапален входит в состав препарата Адаклин, выпускаемого в виде 0,1%-ного крема. Адапален взаимодействует со специфическими γ-рецепторами эпидермальных клеток кожи, что ведет к снижению «сцепленности» эпителиальных клеток в области сально-волосяного фолликула и уменьшению образования микрокомедонов. Вследствие ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления и метаболизма арахидоновой кислоты реализуется его противовоспалительный эффект.

Перед применением крема Адаклин кожу надо предварительно очистить и высушить.

Крем наносится на пораженный участок равномерно один раз в сутки перед сном. При этом следует избегать его попадания на слизистые оболочки глаз и полости рта.

Терапевтический эффект развивается через четыре – восемь недель. Стойкое улучшение отмечается уже через три месяца применения. В период лечения необходимо избегать воздействия на кожу прямых солнечных лучей, отказаться от использования средств с раздражающим и подсушивающим эффектами.

Среди побочных реакций Адаклина следует отметить временное появление сухости и раздражения кожи, повышенную чувствительность к солнечному свету (именно поэтому препарат следует наносить вечером!).

Адаклин не рекомендуется применять во время беременности, а также детям младше 12 лет.

При плохой переносимости адапалена, а также при наличии указанных выше случаев можно рекомендовать препараты с азелаиновой кислотой.

Азелаиновая кислота является естественной органической кислотой, молекула которой содержит девять атомов углерода и две карбоксильные группы. Она не обладает мутагенными и тератогенными свойствами.

К преимуществам азелаиновой кислоты относят^{11, 12}:

- антибактериальное и противовоспалительное действие;
- возможность длительного применения;
- осветляющий эффект.

Препарат Азикс-Дерм содержит азелаиновую кислоту и выпускается в виде 20%-ного крема.

Азикс-Дерм – препарат с доказанной эффективностью в терапии

⁸ Dreno B., Dagnelie M.A., Khammari A., Corvec S. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne // Am. J. Clin. Dermatol. 2020. Vol. 21. Suppl. 1. P. 18–24.

⁹ Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М. и др. Потенциал разработки топических препаратов азелаиновой кислоты для терапии больных акне // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 2 (часть 1). С. 50–53.

¹⁰ Kollis S., Pecone D., Pona A. et al. Topical retinoids in acne vulgaris: a systematic review // Am. J. Clin. Dermatol. 2019. Vol. 20. № 3. P. 345–365.

¹¹ Dreno B., Bordonet C., Seité S. et al. Acne relapses: impact on quality of life and productivity // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2019. Vol. 33. № 5. P. 937–943.

¹² Canavan T.N., Chen E., Boni E. Optimizing non-antibiotic treatments for patients with acne: a review // Dermatol. Ther. (Heidelb.). 2016. Vol. 6. № 4. P. 555–578.



акне и благоприятным профилем безопасности, что позволяет продолжать его применение даже во время беременности^{13,14}.

Перед нанесением крема Азикс-Дерм участки кожи, пораженные угревой сыпью, необходимо предварительно очистить и высушить. Препарат наносят тонким слоем два раза в день (утром и вечером). Для всей поверхности кожи лица достаточно 2,5 см столбика крема. Длительность терапии в среднем составляет не менее трех месяцев. Далее профессор М.М. Тлиш представила собственные данные клинической эффективности топических препаратов при акне. В частности, крема 0,1%-ного адапалена (Адаклин) и крема на основе 20%-ной азелаиновой кислоты (Азикс-Дерм) в качестве поддерживающей терапии после завершения лечения системным изотретиноином.

Под наблюдением находились 64 пациента (30 мужчин и 34 женщины), закончивших курс применения системного ретиноида. В качестве поддерживающей терапии пациенты наносили крем Адаклин (один раз в сутки перед сном) или, при непереносимости препарата, крем Азикс-Дерм (два раза в день утром и вечером). Длительность поддерживающей терапии составила три месяца.

Наблюдение включало скрининговый визит и два визита в период лечения.

Клиническое выздоровление зарегистрировано у 16 (25,0%) пациентов, значительное улучшение – у 36 (56,3%), улучшение – у 12 (18,8%) больных.

Во время проведения поддерживающей терапии наиболее частыми нежелательными реакциями были сухость кожи (40,6%), шелушение (34,4%) и эритема (21,9%).

Все нежелательные реакции были слабовыраженными и купировались временным снижением кратности применения препаратов.

Завершая выступление, профессор М.М. Тлиш сформулировала следующие выводы:

- топическая поддерживающая терапия обоснованна и позволяет снизить риск рецидива акне;
- кремы Адаклин и Азикс-Дерм обладают хорошей переносимостью;
- возможные нежелательные реакции носят временный характер, хорошо поддаются коррекции увлажняющими средствами и не требуют отмены препаратов;
- Адаклин и Азикс-Дерм можно рекомендовать в качестве эффективных препаратов для поддерживающей топической терапии акне после завершения основного курса системного изотретиноина.

Основные принципы безопасности терапии системным изотретиноином

С конца прошлого века самым эффективным терапевтическим средством при акне является системный изотретиноин¹⁵, отметила Кира Брониславовна ОЛЬХОВСКАЯ, доцент кафедры дерматовенерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Более того, за последнее десятилетие показания для его применения при акне существенно расширились, что было обусловлено большим количеством проведенных исследований, а также длительным опытом применения в клинической практике – более 35 лет.

Тем не менее по-прежнему остается ряд нерешенных вопросов. Речь, в частности, идет об оптимальных дозах системного изотретиноина и предупреждении

развития нежелательных реакций при курсовом лечении.

Первым дженериком изотретиноина в России стал препарат Сотрет с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату. В инструкции к препарату Сотрет перечислены показания для его применения, а именно тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные, с риском образования рубцов) и акне, не поддающееся другим методам терапии. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2015 г. и гайдлайну Американской ассоциации дерматологов 2016 г., спектр показаний для назначения системного изотретиноина более широкий – его использование также обоснованно при ассоциации акне с выраженными психоэмоциональными расстройствами

и при склонности кожных элементов акне к рубцеванию.

Терапевтическая эффективность изотретиноина и некоторые его побочные действия зависят от дозы и варьируются у разных пациентов. Это диктует необходимость индивидуального подбора дозы в ходе лечения. У большинства пациентов доза колеблется от 0,5 до 1,0 мг/кг массы тела в сутки. Частота долгосрочной ремиссии и рецидивов тесно связана с суточной дозой и общей курсовой дозой, но не с длительностью терапии. Курсовая доза, превышающая 120–150 мг/кг (на курс лечения), не обладает существенным дополнительным преимуществом. Продолжительность применения у конкретных пациентов меняется в зависимости от суточной дозы. Полной ремиссии акне обычно удается добиться за 16–24 недели лечения. У большинства пациентов элементы акне полностью исчезают после одного курса терапии.

¹³ Schaller M., Sebastian M., Röss C. et al. A multicentre, randomized, single-blind, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of benzoyl peroxide 3%/clindamycin 1% with azelaic acid 20% in the topical treatment of mild-to-moderate acne vulgaris // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016. Vol. 30. № 6. P. 966–973.

¹⁴ Holland K., Bojar R. The effect of azelaic acid on cutaneous bacteria // J. Dermatol. Treat. 1989. Vol. 1. P. 17–19.

¹⁵ Mohiuddin A.K. A comprehensive review of acne vulgaris // Clin. Res. Dermatol. Open. Acc. 2019. Vol. 6. № 2. P. 1–34.



Сателлитный симпозиум компании «Сан Фарма»

Среди клиницистов нередко обсуждается вопрос кратности назначения суточной дозы изотретиноина. Некоторые специалисты считают, что однократное применение суточной дозы может повысить приверженность пациентов терапии. Однако фармакокинетический анализ показал, что для предотвращения пиковых и минимальных колебаний уровня препарата в крови и снижения риска возникновения нежелательных реакций суточную дозу желательнее разделить на два приема¹⁶.

Далее К.Б. Ольховская детально остановилась на профиле безопасности системного изотретиноина, отметив, что все нежелательные реакции являются транзиторными и купируются.

К таковым прежде всего следует отнести ретиноевый хейлит и дерматит. В частности, хейлит регистрируется у 90% пациентов и является индикатором оптимально подобранной дозы и соблюдения рекомендаций по применению системного изотретиноина (во время приема пищи)¹⁷. Устранить нежелательные реакции со стороны кожи можно с помощью лечебной дерматологической косметики.

В первые полтора месяца лечения системным изотретиноином может отмечаться экзацербация высыпаний, чаще она встречается при цистных и фульминантных акне. Для предупреждения реакции обострения терапию следует начинать с 0,5 мг/кг/сут изотретиноина, комбинируя прием системного ретиноида с краткосрочным курсом системных глюкокортикостероидов (преднизолон в дозе 20–30 мг/сут

в течение десяти дней) либо с краткосрочным курсом антибиотиков (за исключением тетрациклина)¹⁸. При назначении системного изотретиноина в дозе более 1 мг/кг/сут может наблюдаться стимуляция роста грануляционной ткани (пиогенные гранулемы). В этом случае назначают системные глюкокортикостероиды или нитрат серебра. Истончение кожных покровов на фоне терапии системным изотретиноином может приводить к нарушению их целостности и гиперпигментации, в связи с чем во время терапии и в течение шести месяцев после ее окончания не рекомендуется проводить процедуры, нарушающие целостность кожи, а для профилактики развития гиперпигментации во время лечения следует использовать фотопротекторы¹⁹. Во время применения системного изотретиноина возможны нежелательные реакции со стороны слизистых оболочек: для уменьшения сухости слизистой оболочки носа показаны капли с декспантенолом, конъюнктивы глаза – капли с гиалуроновой кислотой.

Длительное применение системного изотретиноина может сопровождаться истончением стержня волос и телогеновым выпадением волос, а также дистрофией ногтевых пластин. Обычно процессы апоптоза в волосяном фолликуле и матриксе ногтей нормализуются через два месяца после окончания курса терапии²⁰.

Тератогенное действие системного изотретиноина не зависит ни от дозы препарата, ни от продолжительности его применения²¹. Поэтому пациенткам рекомендуется

использовать два эффективных метода контрацепции в течение одного месяца до начала терапии, во время и через месяц после окончания курса лечения. 30-дневной контрацепции достаточно для предупреждения тератогенного воздействия, так как период полувыведения препарата составляет 19–29 часов, а уровень ретиноидов в крови восстанавливается через 14 дней после приема последней дозы.

У 15–20% пациентов на фоне лечения системным изотретиноином повышается уровень печеночных трансаминаз. Данный эффект также является дозозависимым и транзиторным²².

Интересно, что применение системного изотретиноина от трех до четырех месяцев у больных акне и синдромом Жильбера способствует нормализации уровня билирубина без повышения значений триглицеридов и липопротеинов низкой плотности.

В целом повышение уровней триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности не более чем в два раза имеет место в 25–44% случаев. Однако прямой зависимости между возникновением дислипидемии и дозой препарата не установлено. В большинстве случаев обменные процессы нормализуются в течение одного-двух месяцев после окончания курса терапии.

Дискутабельным остается вопрос влияния системного применения изотретиноина на костную ткань. В эксперименте доказано влияние изотретиноина в суточной дозе 1,3 мг/кг на остеообласть у крыс. У людей при применении препара-

¹⁶ Brazzell R.K., Vane F.M., Ehmann C.W., Colburn W.A. Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983. Vol. 24. № 5. P. 695–702.

¹⁷ Vallerand I.A., Lewinson R.T., Farris M.S. et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review // Br. J. Dermatol. 2018. Vol. 178. № 1. P. 76–85.

¹⁸ Zaba R., Schwartz R., Jarmuda S. Acne fulminans: explosive systemic form of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011. Vol. 25. № 5. P. 501–507.

¹⁹ Lane P.R., Hogan D.J. Granulomatous lesions appearing during isotretinoin therapy // Can. Med. Assoc. J. 1984. Vol. 130. № 5. P. 550.

²⁰ Kmieć M.L., Pajor A., Broniarczyk-Dyła G. Evaluation of biophysical skin parameters and assessment of hair growth in patients with acne treated with isotretinoin // Postepy Dermatol. Alergol. 2013. Vol. 30. № 6. P. 343–349.

²¹ Choi J.S., Koren G., Nulman I. et al. Pregnancy and isotretinoin therapy // CMAJ. 2013. Vol. 185. № 5. P. 411–413.

²² Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Современные аспекты терапии *acnes vulgaris* // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. № 5. С. 61–64.



та в терапевтической дозе данный эффект не зарегистрирован.

Со стороны мышц чаще всего на фоне системного использования изотретиноина отмечается развитие миалгии или ригидности с повышением уровня креатинфосфокиназы. Мышечная боль незначительна и, как правило, легко переносится пациентами. При повышении уровня креатинфосфокиназы более чем в пять раз доза препарата должна быть скорректирована.

Не менее важной считается оценка влияния терапии системным изотретиноином на нервную систему и депрессивные расстройства. Доказано, что препарат способен улучшать качество жизни и психологическое состояние пациентов, страдающих акне. Его прием не приводит к развитию депрессивных состояний²³.

На начальных этапах терапии системным ретиноидом может повышаться внутричерепное давление, что сопровождается головной болью, пульсирующим шумом в ушах, диплопией, тошнотой. Как правило, данные симптомы наблюдаются у пациентов с изначальными признаками внутричерепной гипертензии. В таких случаях следует использовать низкие суточные дозы изотретиноина в первые три месяца с последующим переходом на стандартные суточные дозы.

В ранних исследованиях сообщалось об улучшении течения воспалительных заболеваний кишечника на фоне такой терапии. Однако в ходе дальнейших наблюдений на обширной когорте пациентов не было выявлено значимых различий по распространенности воспалительных заболеваний кишечника в общей популяции и у принимавших системный изотретиноин²⁴. На сегодняшний день заболевания кишечника не являются противопоказанием для на-

значения системного изотретиноина в стандартных терапевтических дозах. Безусловно, таким пациентам необходимо рекомендовать наблюдение у гастроэнтеролога.

Далее К.Б. Ольховская представила результаты терапии препаратом Сотрет 125 пациентов с тяжелыми формами акне. Препарат назначали в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут, курсовая доза составила 120–150 мг/кг. На фоне терапии клинической ремиссии достигли 123 (98,4%) пациента. Через 18 месяцев рецидив отмечался лишь у восьми (6,4%) больных.

Нежелательные явления в большинстве случаев были представлены хейлитом и ретиноевым дерматитом – 98,4 и 95,2%.

Клинически значимое увеличение ферментов печени наблюдалось в 5,6% случаев, дислипидемия – в 8,8%, миалгия – в 1,6%, поредение волос – в 1,6%, внутричерепная гипертензия – в 2,4% случаев. Нежелательные реакции были слабовыраженными и легко купировались.

Не было зафиксировано ни одного случая отмены препарата Сотрет. Таким образом, применение препарата Сотрет в стандартных дозах ассоциировалось с хорошей переносимостью лечения и обеспечивало клиническое выздоровление пациентов.

Следует помнить, что противопоказаниями для назначения препарата Сотрет являются беременность (в том числе планирование беременности), период грудного вскармливания, повышенная чувствительность к изотретиноину, печеночная недостаточность, гипервитаминоз А, выраженная гиперлипидемия, сопутствующая терапия тетрациклинами, детский возраст до 12 лет.

В заключение К.Б. Ольховская поделилась с коллегами практическими рекомендациями по отмене системного изотретиноина:

- проводится при достижении кумулятивной дозы 120–150 мг/кг;
- необоснованна постепенная отмена;
- в последующем не требуется назначения интермиттирующей схемы приема изотретиноина;
- возможно назначение поддерживающей терапии с использованием топических препаратов адапалена или азелаиновой кислоты;
- не нужен специальный уход за кожей после отмены препарата;
- косметические процедуры (пилинг, эпиляция, воздействие лазерного излучения) можно проводить не ранее чем через шесть месяцев.

Заключение

Обоснованное назначение препаратов для системного и топического применения позволяет добиться хорошего клинического эффекта и улучшить качество жизни большинства больных акне.

На сегодняшний день собрана большая доказательная база в отношении эффективности системного изотретиноина (препарата Сотрет) при среднетяжелых и тяжелых формах акне.

Одним из важных методов профилактики рецидивов заболевания после окончания курса системного ретиноида является назначение на срок до 12 месяцев поддерживающей терапии топическими препаратами с 0,1%ным адапаленом (Адаклин) или 20%-ной азелаиновой кислотой (Азикс-Дерм).

Представленные доказательства эффективности и хорошей переносимости препаратов Сотрет, Адаклин и Азикс-Дерм позволяют рекомендовать их для терапии акне в рутинной дерматологической практике. ●

²³ Li C., Chen J., Wang W. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2019. Vol. 9. № 1. P. e021549.

²⁴ Reddy D., Siegel C.A., Sands B.E. et al. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 7. P. 1569–1573.

Капсулы 10 мг №30 и 20 мг №30

- ✓ **Первая линия терапии** среднетяжелых и тяжелых форм акне согласно международным рекомендациям^{2,3}
- ✓ Помогает обеспечить **клиническое выздоровление у 90% пациентов**^{1,5-6}
- ✓ **Снижает риски возникновения рубцов**, улучшая качество жизни пациента¹⁻⁴
- ✓ **Международный опыт применения: более 10 лет в США и странах Европы**^{2,6-9}



Сотрет
изъяны!*

SOTNETP03-02/21 Реклама

Сотрет. МНН: изотретиноин. **Лекарственная форма:** капсулы 10 мг, 20 мг. **Показания к применению:** тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающиеся другим видам терапии. **Противопоказания (Полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата Сотрет):** беременность, период грудного вскармливания; женщины детородного потенциала, если только состояния женщины не удовлетворяет всем критериям Программы по предотвращению беременности; повышенная чувствительность к изотретиноину или другим компонентам препарата Сотрет в анамнезе; аллергия на арахис и сою в анамнезе; печеночная недостаточность; гиповитаминоз А; выраженная гиперлипидемия; сопутствующая терапия тетрациклинами; детский возраст до 12 лет. **С осторожностью:** депрессия в анамнезе, сахарный диабет, ожирение, нарушение липидного обмена, алкоголизм. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата Сотрет):** внутрь, во время еды один или два раза в день. Лечение изотретиноином следует начинать с дозы 0,5 мг/кг/сутки. У большинства пациентов доза колеблется между 0,5 и 1,0 мг/кг массы тела в сутки. Частота долгосрочной ремиссии и рецидивов тесно связаны с суточной дозой и общей курсовой дозой, но не с длительностью терапии. Курсовая доза, превышающая 120–150 мг/кг (на курс лечения) не обладает существенным дополнительным преимуществом. Продолжительность терапии у конкретных пациентов меняется в зависимости от суточной дозы. Полной ремиссии акне обычно удается добиться за 16–24 недели лечения. **Побочное действие (Полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата Сотрет):** назофарингит, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки носовой полости, повышение активности «печеночных» трансаминаз, зуд, эритематозная сыпь, дерматит, хейлит, сухость кожи, локализованная эксфолиация, хрупкость кожи, артралгия, миалгия, боль в спине, повышение показателя триглицеридов в крови, снижение показателя липопротеидов высокой плотности, увеличение показателя холестерина в крови, увеличение показателя глюкозы в крови, гематурия, протеинурия. **Срок годности (Полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата Сотрет):** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Сотрет ЛП-000828-120121.**

* Системный изотретиноин входит в рекомендации по лечению акне. В течение 18 месяцев после окончания терапии в дозе 1 мг/кг/сутки отмечен рецидив в 10% случаев¹². 1. Leyden J. et al. The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris. Supplement To The Journal Of Clinical and Aesthetic Dermatology. Feb 2014;2:1-7. 2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. -5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. 3. Nast (2016). European Evidence-based (3) Guideline for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum, 1-56. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Сотрет ЛП-000828-120121. 5. Tan J. K. L., Perspectives on Isotretinoin and the Canadian Consensus Guidelines on Treatment of Acne. Skin Therapy Letter. 2000. 6(2); 1-6. 6. Oprisa C. et al. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. Acta Derm Venereol. 2007;87(3):246-54. 7. Перламуртов Ю.Н., Ольховская К.Б. Современные аспекты эффективной терапии acne vulgaris. Российский журнал кожных и венерических болезней 2014; 5: 51-54. 8. М.М.Кохан и соавт. Опыт применения больных различными формами акне препаратом системного изотретиноина. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 2: 49-56. 9. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/last accessed 25.06.2020>.

Возможные нежелательные реакции обычно являются дозозависимыми и носят обратимый характер²

За дополнительной информацией просьба обращаться в Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва Адрес: 107023, Москва, Электровзводская ул., д. 27, стр. 8, офисы 29,30. Телефон: +7 (495) 234-56-11; факс: +7 (495) 234-56-19; www.sunpharma.com.

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просьба информировать об этом медицинский отдел компании Сан Фарма в России по телефону: +7 (495) 234 56 11 (доб. 4) или по электронной почте: drugsafety.russia@sunpharma.com



ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

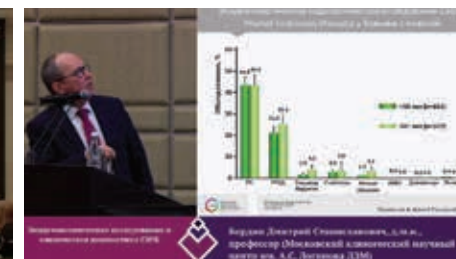


Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ



Журнал для врачей различных специальностей «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 врачей
«Национальная онкологическая программа 2030»



Журнал для организаторов здравоохранения
Hi + Med.
Высокие технологии в медицине

Реклама

+7 (495) 234-07-34

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

www.medforum-agency.ru

info@medforum-agency.ru