

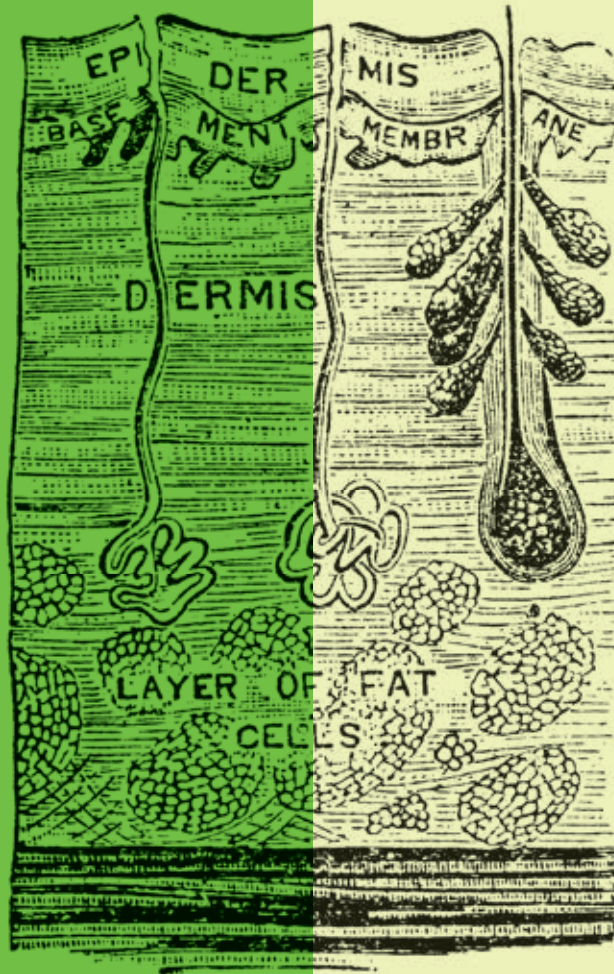
Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

9

ТОМ 16
2020



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ №1

Возможности метотрексата у пациентов с ограниченной склеродермией

12

Системные ретиноиды в лечении акне: эффективность vs неэффективность

18

Иммунологический статус кожи при atopическом дерматите и методы его контроля

44



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I Национальный конгресс с международным участием

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14–15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГочНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. м. «Баррикадная», «Краснопресненская», «Смоленская»

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

Реклама **ECC Medical**
Educational Event Coordinator



Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 9.
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)

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 9.
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)

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-Петербурге)
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-Петербурге)
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)

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. СМІРНОВА, 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,
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, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
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. СМІРНОВА, 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, Г.Е. ИВАНОВА,
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,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
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, Г.И. КОПЕЙКО,
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,
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. КИСЕЛОВА

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 А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

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

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 A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

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

Клинические исследования

- О.Ю. ОЛИСОВА, В.О. НИКУРАДЗЕ
Эффективность секукинаума при лечении пациентов
с тяжелым псориазом 6

Клиническая эффективность

- З.А. НЕВОЗИНСКАЯ, Е.Е. РАДИОНОВА, Ю.А. КОШЕЛЕВ,
Е.В. ДЕНИСОВА, И.М. КОРСУНСКАЯ
Лечение ограниченной склеродермии метотрексатом 12

Клиническая практика

- О.Ю. ОЛИСОВА, Ц. МА
Эффективность vs неэффективность
системных ретиноидов при акне 18
- Дж.Р. АМШИНСКАЯ
Фотодинамическая терапия грибовидного микоза 24

Лекции для врачей

- Е.С. СНАРСКАЯ, Л.М. ШНАХОВА
Концептуальный подход к повышению качества жизни
пациентов с онкопатологией 26
- Е.В. ДВОРЯНKOVA, И.М. КОРСУНСКАЯ
Современная концепция наследуемости витилиго 32
- Е.В. ДВОРЯНKOVA, И.М. КОРСУНСКАЯ,
Д.Р. МИЛЬДЗИХОВА, Н.А. ШЕВЧЕНКО
Особенности сексуальной дисфункции при псориазе 36
- Е.В. ДВОРЯНKOVA, А.Л. ПИРУЗЯН, О.Ю. СМОЛКИНА,
И.М. КОРСУНСКАЯ
Влияние витамина D на течение атопического дерматита 40

Медицинский форум

- Значимость применения дерматокосметических средств
в широкой врачебной практике 44

Contents

Clinical Studies

- O.Yu. OLISOVA, V.O. NIKURADZE
Secukinumab Effectiveness in the Treatment of Patients
with Severe Psoriasis

Clinical Efficacy

- Z.A. NEVOZINSKAYA, Ye.Ye. RADIONOVA, Yu.A. KOSHELEV,
Ye.V. DENISOVA, I.M. KORSUNSKAYA
Treatment of Limited Scleroderma with Methotrexate

Clinical Practice

- O.Yu. OLISOVA, Ts. MA
Effectiveness vs Inefficiency
of Systemic Retinoids in Acne
- J.R. AMSHINSKAYA
Photodynamic Therapy of Fungal Mycosis

Clinical Lectures

- Ye.S. SNARSKAYA, L.M. SHNAKHOVA
Conceptual Approach to Improving of the Life Quality
of Patients with Cancer Pathology
- Ye.V. DVORYANKOVA, I.M. KORSUNSKAYA
The Modern Concept of Heritability of Vitiligo
- Ye.V. DVORYANKOVA, I.M. KORSUNSKAYA,
D.R. MILDZIKHOVA, N.A. SHEVCHENKO
Features of Sexual Dysfunction in Psoriasis
- Ye.V. DVORYANKOVA, A.L. PIRUZYAN, O.Yu. SMOLKINA,
I.M. KORSUNSKAYA
Effect of Vitamin D on the Course of Atopic Dermatitis

Medical Forum

- The Significance of Dermatocosmetics Application
in a Wide Medical Practice

11-12
декабря
2020



МОСКВА



VIII
ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС
АССОЦИАЦИИ
ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ
РОССИИ

г. Москва, пл. Европы, 2,
отель «Рэдиссон Славянская»

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

MICE Partner
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS



Эффективность секукинумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом

О.Ю. Олисова, д.м.н., проф., В.О. Никурадзе

Адрес для переписки: Ольга Юрьевна Олисова, olisovalga@mail.ru

Для цитирования: Олисова О.Ю., Никурадзе В.О. Эффективность секукинумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-9-6-10

Цель: оценить эффективность и переносимость секукинумаба у больных псориазом тяжелой степени в реальной клинической практике.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. В нем участвовали 20 пациентов с диагнозом «вульгарный псориаз», из них девять мужчин и 11 женщин. Возраст больных – от 30 до 69 лет (в среднем $37,3 \pm 3,1$ года).

У всех пациентов диагностирована стационарная стадия, у четырех (20%) – псориазическая эритродермия, у шести (30%) – поражение ногтевых пластин.

Лечение проводилось новым генно-инженерным биологическим препаратом – блокатором интерлейкина 17А секукинумабом (Козэнтикс) по следующей схеме: 300 мг подкожно один раз в неделю на нулевой, первой, второй и третьей неделях, начиная с четвертой недели по 300 мг ежемесячно. Курс составил 12 недель.

Тяжесть псориаза оценивали с помощью PASI и DLQI до лечения и через 12 недель. Показатели NAPSI также изучали в динамике – до лечения и через 20 недель.

Результаты. До начала лечения в исследуемой группе PASI в среднем составил $33,65 \pm 7,30$, что соответствовало тяжелой степени заболевания. Через 12 недель терапии секукинумабом средний показатель PASI составил $3,1 \pm 0,9$. Через три месяца PASI 75 достигли 30% больных, PASI 90 – 40%, PASI 100 – 30% лиц. Кроме того, в исследуемой группе до начала лечения DLQI составлял $24,0 \pm 3,7$ балла, что свидетельствовало о сильном негативном влиянии псориаза на качество жизни, через 12 недель данный показатель снизился до $3,3 \pm 1,5$ балла. Отмечена также положительная динамика NAPSI: до лечения – $17,05 \pm 1,40$, на 20-й неделе – $4,6 \pm 1,2$.

Таким образом, было показано, что секукинумаб обладает высокой эффективностью при лечении больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, интерлейкин 17А, секукинумаб, эффективность, качество жизни

Введение

Псориаз является хроническим рецидивирующим тяжелым иммунозависимым генетически детерминированным дерматозом мультифакториальной природы, поражающим от 2 до 4% популяции в зависимости от климатического пояса [1].

Тяжелый рефрактерный псориаз оказывает выраженное отрица-

тельное влияние на качество жизни пациентов и представляет собой трудно решаемую терапевтическую задачу как с клинической, так и с научной точки зрения [2].

Кроме того, псориаз относится к системным заболеваниям с широким спектром сопутствующих и коморбидных состояний, что обуславливает необходимость

разработки и внедрения новых методов лечения, воздействующих на общие патогенетические звенья, а также обладающих высокой эффективностью и безопасностью [3].

Основной целью терапии псориаза является подавление пролиферативной активности кератиноцитов, нормализация их дифферен-



цировки, снижение иммунного воспаления в дерме и устранение дисбаланса цитокинов [4]. Необходимо отметить, что появление биологических препаратов произвело революцию в лечении псориаза [5]. Несмотря на то что биологические препараты дорого стоят и имеют ряд побочных эффектов, особенно неселективные [6], благодаря внедрению генно-инженерных биологических препаратов достижение индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) 90 и 100 стало золотым стандартом оценки конечной точки эффективности терапии [7].

Секукинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к иммуноглобулину G1к. Данный препарат обладает ингибирующим воздействием на интерлейкин 17А (ИЛ-17А) [8]. Он селективно связывает ИЛ-17А, уменьшая при этом его синтез, а также степень взаимодействия с одноименными рецепторами ИЛ-17 [9].

На сегодняшний день проведено более 100 клинических исследований секукинумаба. Более 300 000 пациентов с разными клиническими формами псориаза получали такую терапию. В указанных исследованиях изучались не только эффективность и безопасность секукинумаба, но и его влияние на качество жизни пациентов [10]. Наиболее крупными из них считаются FIXTURE (n = 1306), SCUPLTURE (n = 965), ERASURE (n = 738), CLEAR (n = 669), TRANSFIGURE (n = 198), SCALP (n = 102), FEATURE (n = 177), JUNCTURE (n = 182), GESTURE (n = 205), CLARITY (n = 1102) [11–15]. Во всех этих исследованиях отмечена высокая скорость ответа на проводимую терапию, что является большим преимуществом данного препарата [16].

Оценку влияния секукинумаба на качество жизни пациентов, включенных в исследования ERASURE и FIXTURE (n = 1470), провели В. Strober и соавт. Для этого ученые использовали дерматологический индекс качества

жизни (Dermatology Life Quality Index – DLQI). Применение секукинумаба в дозах 300 и 150 мг ассоциировалось с более быстрым и выраженным достижением DLQI 0/1 по сравнению с использованием этанерцепта. Так, уже на 24-й неделе наблюдения в разных группах терапии показатели данного индекса составили 81,4, 70,8 и 54,9% соответственно, на 52-й неделе – 90,2 и 81,1 против 83,3% соответственно (p < 0,01) [17].

Все вышесказанное стало основанием для проведения исследования эффективности и переносимости секукинумаба у больных псориазом тяжелой степени в реальной клинической практике.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. Под наблюдением находилось 20 пациентов с диагнозом «вульгарный псориаз»: девять мужчин и 11 женщин. Возраст больных – от 30 до 69 лет (37,3 ± 3,1 года).

У всех пациентов диагностирована стационарная стадия, у четырех (20%) – псориаз эритродермия, у шести (30%) – поражение ногтевых пластин.

Критерием включения в исследование стало длительное тяжелое рефрактерное течение псориаза со слабым ответом на стандартные методы лечения: фототерапию, базисные препараты, апремиласт и др. Пациентов с сопутствующим псориазическим артритом в исследование не включали.

Непосредственно перед лечением проведены рентгенография органов грудной клетки, диаскин-тест и консультация фтизиатра для исключения абсолютного противопоказания – туберкулеза, рутинные лабораторные исследования и клинический осмотр смежных специалистов с последующей оценкой состояния внутренних органов. Сопутствующие заболевания выявлены у 16 больных. Так, артериальная гипертензия зафиксирована в 25,0 ± 2,2% случаев, глаукома – в 6,75 ± 3,40%, тонзиллит – в 6,75 ± 3,40%, брон-

холитиаз – в 6,75 ± 3,40%, холецистит – в 6,75 ± 3,40%, хронический гастрит – в 43,75 ± 1,40%, ишемическая болезнь сердца – в 12,5 ± 2,9%, хроническая обструктивная болезнь легких – в 6,75 ± 3,40% случаев.

Лечение псориаза проводилось секукинумабом в дозе 300 мг. Препарат вводили подкожно на нулевой, первой, второй и третьей неделях с последующей поддерживающей дозой 300 мг один раз в месяц, начиная с четвертой недели. Курс составил 12 недель.

Степень тяжести псориаза оценивалась с помощью PASI, данный индекс является основным инструментом для определения тяжести патологии. Эффективность проводимого лечения определяли следующим образом: клиническая ремиссия – снижение PASI на 90% и более, значительное улучшение – снижение PASI на 75–90%, улучшение – снижение PASI на 50–75%, без эффекта – снижение PASI менее 50%, ухудшение – отрицательная динамика/дальнейшее прогрессирование процесса. Терапия считается эффективной, если значение PASI уменьшилось на 75%, соответственно PASI 90 и выше коррелирует с улучшением качества жизни и является оптимальной терапевтической целью и терапевтическим ответом на лечение [5]. Для оценки негативного влияния заболевания на разные аспекты жизни использовали DLQI. Данный индекс актуален в качестве дополнительного критерия при определении тяжести состояния больного и эффективности проводимой терапии [6]. Состояние ногтевых пластин устанавливали с помощью индекса степени поражения ногтевых пластин при псориазе (Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI). При NAPSI до 20 фиксировали легкую степень процесса, от 20 до 40 – среднюю, более 40 – тяжелую.

У всех пациентов была проведена динамическая оценка PASI и DLQI – до лечения и через 12 недель, а также NAPSI – до терапии и через 20 недель. Контроль лабораторных показателей проводился один раз в 14 дней, затем один раз в месяц.



Результаты

До начала лечения средний показатель PASI составил $33,65 \pm 7,30$, что соответствовало тяжелой степени псориаза.

В результате проведенного лечения отмечалась выраженная редукция значений оцениваемых индексов – PASI, NAPSИ, DLQI.

У всех пациентов через месяц после пяти подкожных инъекций секукинумаба в дозе 300 мг – практически полный регресс высыпаний, отсутствие новых элементов и зуда, на местах предыдущих высыпаний поствоспалительная гиперпигментация.

После трехмесячного курса (семь инъекций секукинумаба) сохранялась стойкая ремиссия: чистые кожные покровы, без высыпаний и шелушения, гиперпигментация полностью разрешилась, зуд отсутствовал. В клинических и биохимических анализах крови значимых отклонений не обнаружено.

На фоне лечения статистически значимо улучшились значения дерматологических индексов (рис. 1–3).

На 12-й неделе лечения PASI 75 достигли 30% пациентов, PASI 90 – 40%, PASI 100 – 30% больных. На 20-й неделе ответ по PASI 90 зафиксирован в 70% случаев, по PASI 100 – в 30% (рис. 4).

К 12-й неделе отмечалось уменьшение среднего значения PASI – с $33,65 \pm 7,30$ до $3,10 \pm 0,90$ ($p < 0,01$), что соответствовало клинической ремиссии.

При оценке эффективности терапии выявлено достоверное снижение NAPSИ на 20-й неделе – с $17,05 \pm 1,40$ до $4,60 \pm 1,20$ ($p < 0,05$) (см. рис. 3).

Побочных эффектов в ходе лечения не обнаружено, переносимость терапии была удовлетворительной.

Контроль лабораторных показателей крови и мочи в процессе лечения не выявил никаких отклонений.

Известно, что псориаз крайне негативно влияет на психологическое и эмоциональное состояние пациентов. До лечения DLQI составлял $24,6 \pm 3,7$ балла, что отражало сильное негативное влияние псориаза на качество жизни больных. Через три месяца терапии данный показатель достиг $3,3 \pm 1,5$ балла.

Учитывая эффективность лечения и улучшение показателей DLQI наряду с высоким уровнем безопасности, можно сделать вывод о значительном улучшении качества жизни пациентов.

Обсуждение

Лечение тяжелого рефрактерного псориаза представляет большие трудности. Появление генно-инженерных биологических препаратов открыло новую эру в терапии многих заболеваний кожи, в первую очередь псориаза.

Наше наблюдение показало, что ингибитор ИЛ-17А секукинумаб обладает высокой эффективностью и безопасностью. Полученные данные коррелируют с результатами исследований, а также данными метаанализов, подтверждающих потенциал блокады ИЛ-17 как нового терапевтического подхода к лечению тяжелых рефрактерных форм псориаза [8, 10–15].

Кроме того, необходимо отметить наступление довольно быстрого ответа на терапию. Уже к концу первого месяца после пяти инъекций секукинумаба наблюдалось очищение кожных покровов и купирование зуда.

Серьезной проблемой при псориазе является лечение ногтевых пластин. Поражение ногтей существенно влияет на качество жизни пациентов, прежде всего из-за отрицательного восприятия окружающими. Нередко затрудняется работа с мелкими предметами, изменяется тактильная чувствительность, болезненность. Используемая схема лечения секукинумабом привела к статистически значимому улучшению используемых дерматологических индексов, в том числе NAPSИ.

Заключение

В ходе наблюдения нами было установлено, что лечение больных вульгарным псориазом тяжелой степени с использованием секукинумаба в дозе 300 мг (подкожно по установленной схеме) позволяет достичь высокой эффективности при хорошей переносимости, в том числе в тех случаях, когда ранее проведенное лечение не обеспечило стойкого удовлетворительного результата. ●



Рис. 1. Пациент В. с вульгарным псориазом до лечения (PASI 37) (А) и через три месяца (PASI 1) (Б)

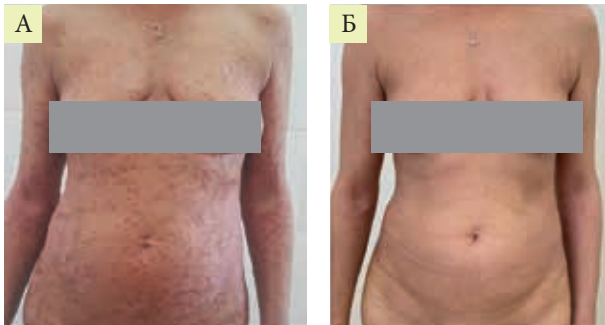


Рис. 2. Пациентка Б. с вульгарным псориазом и псориатической ониходистрофией до лечения (PASI 29) (А) и через три месяца (PASI 0) (Б)



Рис. 3. Пациентка Б. с вульгарным псориазом и псориатической ониходистрофией до лечения (NAPSИ 44) (А) и через пять месяцев (NAPSИ 4) (Б)

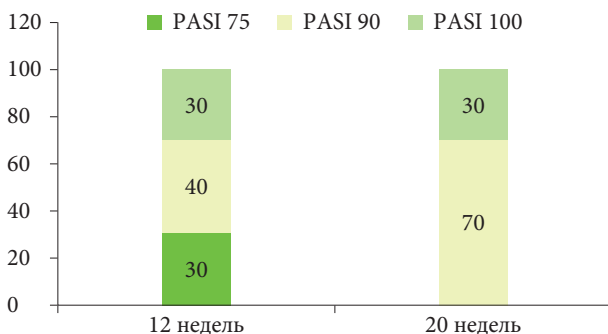


Рис. 4. Распределение пациентов в зависимости от показателей PASI на 12-й и 20-й неделях, %



КОЗЭНТИКС
секукинумаб

Псориаз –
это больше,
чем заболевание
КОЖИ

Реклама

Козэнтикс помогает вашим пациентам:



**Выглядеть
ЛУЧШЕ***

Козэнтикс обладает высоким и стабильным профилем эффективности и безопасности в терапии бляшечного псориаза и локализованных форм псориаза¹⁻⁶**



**Двигаться
СВОБОДНЕЕ**

Козэнтикс способствует: Уменьшению системного воспаления при псориазе и псориатическом артрите⁷

Предотвращению необратимых изменений суставов^{6, 8}

Облегчению боли в суставах через 1-3 недели терапии⁶



**Чувствовать
СЕБЯ УВЕРЕННЕЕ**

Козэнтикс помогает улучшить качество жизни пациентов с псориазом и псориатическим артритом^{3, 6, 9}

Краткое описание Козэнтикса.

Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, РУ № ЛП-003780

Применение для врача. Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Показания к применению.** • Лечение псориаза средней тяжести и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия. • Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами. • Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Способ применения и дозы.** Лечение псориаза средней тяжести и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа, дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Для пациентов с неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНОα (фактор некроза опухоли α) или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждый раз 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных

инъекций по 150 мг. Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим компонентам лекарственного препарата. Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. **Особые указания и меры предосторожности.** • Инфекции: следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением. Препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. • Болезнь Крона: следует тщательно наблюдать пациентов с болезнью Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • Реакции гиперчувствительности: в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. • Посольство семейный котенок: протраивательно заполненного шприца устройством для пассивной защиты и/или предварительно заполненного шприца в автоматическом режиме.

содержит протеиниде натурального каучукового латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса. • Вакцинация: не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): инфекции верхних дыхательных путей; часто (от 1 до 10%): герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, ринорея, диарея, крапивница; часто неизвестная кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек; нечасто (от 0,1 до 1%): кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение кожи стоп, наружный отит, нейтротения, конъюнктивит. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие.** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и иммуноглобулином (субстратом изофермента СР3А4). **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение.** Новартис Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. **Производитель.** Все стадии производства: Новартис Фарма Швейцария АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. Вторичная упаковка, выпускающая контроль качества: Общество с ограниченной ответственностью «Сколпинский фармацевтический завод» (ООО «Сколпинфарм»), Россия.

* Внешний вид бляшек при псориазе. Armstrong A, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May;6. doi: 10.1111/jdv.15065. [Early ahead of print]. ** Псориаз волосистой части головы, псориатическая анкилозирующая спондилопатия и псориатический артрит. 1. Thaçi D, et al. J Am Acad Dermatol. 2015; 73(3):404-409. 2. Langley RG, et al. N Engl J Med. 2014; 371(4):316-338. 3. Bossmette R, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32(9):1504-1514. 4. Gottlieb A, et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(1):70-80. 5. Bagoll J, et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 77(4):667-674. 6. Wease P, et al. American College of Rheumatology. 2019; pp. 1-8 DOI: 10.1002/acr2.11097. 7. Brembilla N, C, et al. Front Immunol. 2018; 9:1682. doi: 10.3389/fimmu.2018.01682. 8. Kampyjkka et al. Arthritis Research & Therapy (2019) 21:178. 9. Strober B, et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(4):655-661.



Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

ООО «Новартис Фарма»
123215, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3
Тел: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68,
www.novartis.ru
1265006/COS/AA/12.19/0



Литература

1. Терлецкий О.В. Психологическая характеристика и психофармакотерапия больных псориазом // Вестник психотерапии. 2011. № 39. С. 28–38.
2. Dopytalska K., Sobolewski P., Blaszczyk A. et al. Psoriasis in special localizations // Reumatologia. 2018. Vol. 56. № 6. P. 392–398.
3. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 76. № 3. P. 377–390.
4. Christophers E., Metzler G., Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis // Br. J. Dermatol. 2014. Vol. 170. № 1. P. 59–65.
5. Ronholt K., Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18. № 11. P. E2297.
6. Singh K., Argáez C. Cyclosporine for Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Adults: A Review of Clinical Effectiveness and Safety. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018.
7. Daudén E., Puig L., Ferrándiz C. et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016. Vol. 30. Suppl. 2. P. 1–18.
8. Кунгуров Н.В. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии тяжелого резистентного псориаза // Лечащий врач. 2017. № 11. С. 17.
9. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 5. P. 496–509.
10. Frieder J., Kivelevitch D., Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis // Ther. Adv. Chronic Dis. 2018. Vol. 9. № 1. P. 5–21.
11. Thaçi D., Blauvelt A., Reich K. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial // J. Am. Acad. Dermatol. 2015. Vol. 73. № 3. P. 400–409.
12. Bagel J., Duffin K.C., Moore A. et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 77. № 4. P. 667–674.
13. Blauvelt A., Prinz J.C., Gottlieb A.B. et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE) // Br. J. Dermatol. 2015. Vol. 172. № 2. P. 484–493.
14. Gottlieb A.B., Blauvelt A., Prinz J.C. et al. Secukinumab self-administration by prefilled syringe maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: Results of the FEATURE trial // J. Drugs Dermatol. 2016. Vol. 15. № 10. P. 1226–1234.
15. Gottlieb A., Sullivan J., van Doorn M. et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 76. № 1. P. 70–80.
16. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 4. P. 326–338.
17. Strober B., Gottlieb A.B., Sherif B. et al. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 76. № 4. P. 655–661.

Secukinumab Effectiveness in the Treatment of Patients with Severe Psoriasis

O.Yu. Olisova, MD, PhD, Prof., V.O. Nikuradze

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Yu. Olisova, olisovaolga@mail.ru

Objective: the evaluation of secukinumab effectiveness and tolerability in patients with severe psoriasis in real clinical practice.

Material and methods. The study was conducted on the basis of V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases. It involved 20 patients diagnosed with ‘vulgar psoriasis’, nine men and eleven women. The age of patients was from 30 to 69 years old (37.3 ± 3.1 years).

All patients were diagnosed with inpatient stage, four of them (20%) – psoriatic erythroderma, six (30%) – nail plate damage. Treatment was performed with a new genetically engineered biological drug – interleukin 17A blocker secukinumab (Cosentyx) according to the following scheme: 300 mg subcutaneously once a week at the zero, first, second and third weeks, starting from the fourth week at 300 mg monthly. The course was 12 weeks.

The severity of psoriasis was assessed using PASI and DLQI before treatment and after 12 weeks. NAPSII indicators were also studied in dynamics – before treatment and after 20 weeks.

Results. Before the treatment, the PASI index in the study group averaged 33.65 ± 7.30 , which corresponded to the severe degree of the disease. After 12 weeks – 3.1 ± 0.9 among all patients. At the end of treatment, the PASI 75 index reached by 30% of patients, PASI 90 – 40%, PASI 100 – 30%. In addition, in the study group before the treatment, DLQI was 24.0 ± 3.7 points, which indicated strong negative impact of psoriasis on the quality of life; after 12 weeks, this indicator decreased to 3.3 ± 1.5 points among all patients. There was also positive dynamics of NAPSII: up to – 17.05 ± 1.40 , on the 20th week – 4.6 ± 1.2 . Thus, secukinumab has been shown as highly effective in the treatment of psoriasis patients.

Key words: psoriasis, interleukin 17A, secukinumab, efficacy, quality of life



XII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире» 7–9 сентября 2020 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, площадь Европы, 2)

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями

Регистрация участников

Для участия в работе конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.congress-infection.ru до 31 августа 2020 г. (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru не позднее 31 мая 2020 г. (правила оформления тезисов размещены на сайте)

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru. Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 1 августа 2020 г. прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте www.congress-infection.ru).

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Оплата регистрационного взноса и тезисов

Шамова Елена Тел./факс: (495) 139-8070; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович Тел.: (925) 939-6397; e-mail: zsv@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна Тел.: (495) 517-7055; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Усенко Денис Валерьевич Тел.: (925) 518-4791; e-mail: congress@nnoi.ru

Участие в конкурсе молодых ученых

Тел./факс: (925) 518-4791; e-mail: konkurs@nnoi.ru

Технический организатор



Генеральный
информационный спонсор





¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии

Лечение ограниченной склеродермии метотрексатом

З.А. Невозинская, к.м.н.¹, Е.Е. Радионова, к.м.н.¹, Ю.А. Кошелев¹,
Е.В. Денисова, к.м.н.^{1,2}, И.М. Корсунская, д.м.н., проф.^{1,2}

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

Для цитирования: Невозинская З.А., Радионова Е.Е., Кошелев Ю.А. и др. Лечение ограниченной склеродермии метотрексатом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-9-12-16

Ограниченная склеродермия – хроническое заболевание соединительной ткани с поражением кожи и подлежащих тканей, которое характеризуется появлением очагов склероза на фоне воспалительных явлений (эритемы, отека) и последующей атрофией, а также гипо- и гиперпигментацией кожи. В последнее время ограниченная склеродермия все чаще встречается в клинической практике. Возрастание заболеваемости, особенно среди социально активных групп населения, влечет за собой необходимость поиска эффективных методов лечения.

До недавнего времени препаратами первой линии считались препараты пенициллинового ряда. Однако применение данных лекарственных средств не всегда приводило к желаемым результатам. У некоторых больных на фоне такой терапии продолжали появляться высыпания, сохранялся «венчик роста» по периферии старых пятен. В связи с этим алгоритм лечения был пересмотрен. В настоящее время, согласно стандартам оказания медицинской помощи больным с ограниченной склеродермией, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.12.2012 № 1591н, в качестве первой линии рекомендованы глюкокортикостероиды. Однако в зарубежной литературе большое внимание уделяется применению при ограниченной склеродермии метотрексата или комбинации метотрексата с глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, лечение, метотрексат

Введение

Ограниченная склеродермия – хроническое заболевание соединительной ткани, которое характеризуется нарушением микроциркуляции и синтеза коллагена, воспалением, аутоиммунной и тканевой реконструкцией. Патологией чаще страдают женщины в возрасте от 20 до 50 лет.

Этиология ограниченной склеродермии остается не до конца понятной. На ее развитие могут влиять генетические факторы, сопутствующие заболевания. В настоящее время большое значение отводится нарушению клеточного и гуморального иммунитета, а также выработке аутоантител против компонентов клетки. Именно поэтому для лече-

ния данного дерматоза применяются иммуносупрессанты.

Согласно стандартам оказания медицинской помощи больным с ограниченной склеродермией, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.12.2012 № 1591н, в качестве препаратов первой линии показаны глюкокортикостероиды. Несмотря на то что данный метод лечения позволяет достичь хорошего результата, назвать его идеальным невозможна. Поэтому поиск новых терапевтических опций продолжается. Метотрексат может стать достойным претендентом на эту роль. Необходимо также отметить, что в педиатрической практике при ограниченной склеродермии метотрексат успешно применяется достаточно широко и давно.

Метотрексат

Метотрексат является цитостатиком, который блокирует синтез ДНК, угнетает продукцию провоспалительных и усиливает продукцию противовоспалительных цитокинов, что и обуславливает его противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. Если иммунная теория патогенеза ограниченной склеродермии является главной, то назначение препарата оправданно.

Применение при разных видах ограниченной склеродермии

М. Řiháček и соавт. [1] описали фармакокинетические и фармакодинамические характеристики метаболи-



тов метотрексата, который является антионкологическим препаратом и применяется для лечения тяжелых процессов, в том числе детского острого лимфобластного лейкоза и хориокарциномы.

Низкие дозы метотрексата используются при ревматоидном артрите, псориазе, системном склерозе и других аутоиммунных заболеваниях.

Побочные эффекты данного препарата хорошо изучены и описаны. Однако их влияние может быть непредсказуемым из-за отсутствия специфических биомаркеров токсичности.

Уровень метотрексата в плазме должен регулярно контролироваться при помощи проведения лабораторных анализов.

S. Kafaja и соавт. [2] предположили, что уплотнение кожи является одним из ранних проявлений системного склероза и оказывает большое влияние на качество жизни больных. В связи с этим они рекомендовали применять метотрексат на начальном этапе диффузного кожного заболевания.

J.S. Mertens и соавт. [3] исследовали эффективность и безопасность метотрексата у 107 взрослых, страдавших ограниченной склеродермией. Через один и два года 26 и 63% больных соответственно прекратили терапию в связи с ремиссией процесса. Из-за неэффективности в течение первого года препарат был отменен только в 24% случаев. Пациенты с поверхностной ограниченной склеродермией в отличие от лиц с другими формами ограниченной склеродермии труднее соглашались на такое лечение. Чтобы свести к минимуму неэффективность метотрексата при ограниченной склеродермии, наиболее важными мерами признаны назначение фолиевой кислоты и уменьшение времени отсрочки с лечением.

S. Kassira и соавт. [4] описали опыт применения метотрексата при келоидной склеродермии. У 41-летней женщины были отмечены темно-коричневые плотные экзофитные узлы на груди наряду с гиперпигментированными бляшками, рассеянными по животу, и склеродактилия. Результаты клинических, лабораторных и гистологических исследований соответствовали диагнозу «келоидная

склеродермия». Больной назначили метотрексат. На фоне терапии снизилась твердость очагов и отсутствовали новые высыпания. Был сделан вывод, что метотрексат можно рассматривать в качестве начального варианта лечения у пациентов с прогрессирующей келоидной склеродермией.

Метотрексат применяли при ограниченной склеродермии по типу «удар саблей» (en coup de sabre). D. Van der Veken и соавт. [5] описали случай с 19-летней пациенткой, которая обратилась по поводу бледного, атрофичного, линейного участка с правой стороны лица, который простирался от носа до верхней губы. Клиническая картина позволила поставить диагноз «ограниченная склеродермия по типу удара саблей». Для оценки патологии использовали компьютерную томографию, количественную полимеразную цепную реакцию и результаты гистологии. Было проведено лечение метотрексатом. Через 12 месяцев рецидивов не наблюдалось.

S.B. Couto и соавт. [6] использовали метотрексат при лечении пациентки с почечным синдромом в качестве первого проявления ювенильной системной склеродермии с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. В 12 лет у больной развился стероидочувствительный почечный синдром. В 14 лет появились отеки орбитальных областей и нижних конечностей, склеродактилия. Пациентка получала 25-гидроксивитамин D (800 МЕ/сут), метотрексат (0,5 мг/кг/нед) и амлодипин (0,15 мг/кг). Преднизолон в дозе 60 мг/м²/сут вводили в течение четырех недель, затем через день по 40 мг/м² в течение двух месяцев со снижением дозы в течение четырех месяцев. По окончании терапии пациентка продолжила получать метотрексат 15 мг/нед. Отеков и протеинурии не зафиксировано.

M. Spalek и соавт. [7] сделали обзор литературы с 1989 г. в отношении 66 случаев склеродермии, вызванной радиацией. Необходимо отметить, что склеродермия, вызванная радиацией, – редкое осложнение после радиотерапии. Она часто неправильно диагностируется – как другие дерматологические заболевания или злокачественные новообразования, поскольку имеет сходные клиниче-

ские характеристики. Методы лечения данной патологии неизвестны. Обычно применяются топические и системные глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, системные супрессанты, такие как метотрексат, такролимус, гепарин, гиалуронидаза, системные антибиотики, Имиквимод, микофенолата мофетил, фототерапия (UVA, UVA1, UVB, PUVA), фотофорез.

A.H. Hanson и соавт. [8] использовали метотрексат при линейной ограниченной склеродермии. Они описали случай с 17-летней пациенткой, которая обратилась для оценки лечения линейного очага на левом боку. Данные биопсии соответствовали диагнозу «склеродермия». Терапия началась с внутриочагового введения стероидов и нанесения мази кальципотриола, затем применялся метотрексат и эксимерный лазер. За семь месяцев зона поражения значительно уменьшилась в размерах. Кроме того, снизился симптоматический дискомфорт. Исследователи отметили, что метотрексат может быть полезен при глубоких и острых формах склеродермии. Он приводит к снижению уровня интерлейкинов 2 и 6, а также мастоцитов.

F. Porta и соавт. [9] обследовали десять больных (семь мальчиков и три девочки) с юношеской ограниченной склеродермией. Возраст участников – 101,7 ± 66,2 месяца. Состояние кожи оценивалось в начале и через шесть месяцев после лечения. Утолщение кожи измерялось при помощи высокочувствительного ультразвукового исследования (18 МГц). Помимо этого состояние кожи определялось по модифицированной шкале Роднана (Modified Rodnan Skin Score – mRSS). Исходно шесть больных из десяти получили три курса глюкокортикостероидов (Солу-Медрол 30 мг/кг/сут в течение трех дней, затем 1 мг/кг), метотрексат подкожно (15 мг/нед). Через шесть месяцев одному пациенту из шести был добавлен микофенолата мофетил (25 мг/кг/сут) в связи с неэффективностью метотрексата, четверо больных из десяти не получали дополнительной терапии. Результаты ультразвукового исследования свидетельствовали об утолщении дермы и истончении гиподермы в очагах



поражения у больных по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). После лечения у семи пациентов зафиксировано клиническое улучшение – снижение значений mRSS. У них же отмечалось снижение утолщения дермы, свидетельствующее о корреляции с клиническими данными. У троих больных, не получавших препараты, изменения кожи отсутствовали как по результатам ультразвукового исследования, так и по результатам оценки клинической картины. S. Carrelli и соавт. [10] предположили, что метотрексат можно использовать как препарат первой линии при поражении кожи при системном склерозе в отсутствие интерстициальной болезни легких.

M. Piram и соавт. [11] оценивали эффективность метотрексата у 52 детей с линейной склеродермией, пролеченных с 1990 по 2010 г. Для оценки долгосрочных результатов в 2011 г. был проведен телефонный опрос этих больных. 31% пациентов отметили активацию заболевания через десять лет. Все, кроме одного пациента, указали на эстетические последствия. У 38% наблюдались функциональные ограничения. Низкая активность метотрексата и системных глюкокортикостероидов была очевидной в краткосрочной перспективе. M. Piram и соавт. пришли к выводу, что комбинация метотрексата и глюкокортикостероидов эффективна на раннем этапе болезни, но не предупреждает активации процесса или рецидива в долгосрочной перспективе.

T.M. Frech и соавт. [12], проанализировав данные, относящиеся к наиболее часто используемым методам лечения раннего диффузного системного склероза, включая метотрексат, микофенолата мофетил, циклофосфамид, азатиоприн и внутривенный иммуноглобулин, пришли к выводу о необходимости эффективного лечения на начальной стадии заболевания, а также его более детального изучения.

F. Zulian и соавт. [13] подтвердили важную роль метотрексата в лечении ювенильной ограниченной склеродермии. Они провели двойное слепое мультицентровое рандомизированное исследование и долгосрочные наблюдения. Ученые указали на важность

отражения результатов терапии ювенильной ограниченной склеродермии и введении оценки тяжести данной патологии, а также на роль метотрексата при лечении пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией.

S.B. Koch и соавт. [14] изучили долгосрочную эффективность метотрексата у больных линейной склеродермией. Они обследовали детей и лиц молодого возраста, страдавших данной патологией, и оценили результаты лечения препаратом. 17 пациентов, соответствовавших критериям включения, наблюдались в среднем 6,6 года. Семи (41%) потребовался второй курс метотрексата после ремиссии, средний срок наблюдения – 21 месяц. Одному (6%) пациенту был назначен третий курс после 6,9 года ремиссии. Таким образом, исследователи установили, что метотрексат является эффективным препаратом для достижения ремиссии у детей и лиц молодого возраста с линейной склеродермией. Однако многим пациентам требуется более одного курса препарата.

Еще один случай лечения линейной склеродермии метотрексатом представили M.Z. Handler и соавт. [15]. 15-летний пациент в течение десяти лет страдал линейной склеродермией. Патологию лечили метотрексатом, топическими и пероральными глюкокортикостероидами, топическим препаратом витамина D, однако очаги сохранялись и распространялись вниз по всей медиальной части левой ноги. У больного отмечались атрофия и задержка роста левой ноги, что привело к укорочению кости нижней конечности на 3 см и боли в суставах.

Y. Inamo и соавт. [16] описали случай прогрессирующей юношеской ограниченной склеродермии, которую лечили комбинацией иматиниба, метотрексата и глюкокортикостероидов. На фоне терапии удалось остановить утолщение кожи на пальцах рук и деформацию суставов на ранних стадиях заболевания.

F. Zulian и соавт. [17] также изучали терапевтический эффект метотрексата у детей с ювенильной ограниченной склеродермией при длительном применении. Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Его

участники принимали метотрексат перорально в дозе 15 мг/нед и преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут (максимум 50 мг) в течение первых трех месяцев. Повреждения оценивались клинически, при помощи инфракрасной термографии и компьютеризированной шкалы. Ответ на лечение определяли следующим образом: 1 – отсутствие новых очагов, 2 – размер очагов уменьшился, 3 – снижение в очагах температуры не менее чем на 10% по сравнению с исходным уровнем. Клиническая ремиссия устанавливалась, если ответ на лечение сохранялся не менее шести месяцев, полная ремиссия, если ответ сохранялся в отсутствие лечения не менее шести месяцев. Из 65 получавших метотрексат 48 (73,8%) ответили на лечение, у десяти (15,4%) отмечен рецидив через 24 месяца от начала приема препарата. Семь (10,8%) больных были потеряны для наблюдения. У 35 (72,9%) пациентов ремиссия сохранялась в среднем 25 месяцев. У 13 (27,1%) зафиксирована клиническая ремиссия на фоне приема метотрексата. Побочные эффекты отмечались у 28 (48,3%) больных, как правило, они носили легкий характер и не требовали прекращения лечения. Был сделан вывод о том, что долгосрочный прием метотрексата полезен и хорошо переносится больными ювенильной ограниченной склеродермией.

A. Kreuter [18] в практическом обзоре представил данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических подтипах и классификации, дифференциальном диагнозе, клинических показателях, а также о текущей стратегии лечения ограниченной склеродермии. Ученый отметил положительный эффект ультрафиолетовой фототерапии в диапазоне А-1 (УФ-А-1) и метотрексата как в виде монотерапии, так и в сочетании с системными глюкокортикостероидами при более серьезной форме заболевания, когда поражены внеочные структуры.

L. Weibel и соавт. [19] подчеркнули, что комбинация системных глюкокортикостероидов и метотрексата является общепринятой в качестве первой линии при прогрессирующей стадии, особенно линейной склеродермии, в то время как фототерапия (УФ-А-1 и узкополосная



УФ-В) подходит для подростков с поверхностными подтипами ограниченной склеродермии.

K.S. Torok и соавт. [20] оценили эффективность единого протокола лечения, состоящего из высоких доз метотрексата и системных глюкокортикостероидов, в педиатрии. Обследовано 36 детей с ограниченной склеродермией, из них 25 женского пола. Средний возраст начала заболевания – 7,86 года. Средняя продолжительность болезни от дебюта до начала лечения – 19,2 месяца. Пациенты с активной формой заболевания (эритематозные очаги и/или наличие новых очагов или расширение уже имеющихся поражений) получали преднизолон 2 мг/кг/сут (максимально 60 мг/сут) и подкожно метотрексат 1 мг/кг/нед (не более 25 мг/нед). Дозу преднизолона снижали и сохраняли на уровне 0,25 мг/кг/сут в течение 12 месяцев. Метотрексат подкожно применяли 24 месяца, затем перорально в течение 36 месяцев. Медиана длительности наблюдения – 36,4 месяца.

Во время терапии существенные побочные реакции или обострение патологии не наблюдались. K.S. Torok и соавт. сделали вывод, что данный протокол лечения эффективен и хорошо переносится. На клинический результат влияют доза и способ применения иммуносупрессивной терапии. Данный режим лечения следует рассматривать как один из возможных при ограниченной склеродермии. Пациенты, страдающие ограниченной склеродермией, практически не жалуются на неприятные субъективные ощущения. Среди наиболее частых следует выделить стянутость кожи и незначительный зуд, крайне редко пациенты жалуются на боль. H. Jeon и соавт. [21] описали случай с пациенткой с ограниченной склеродермией, у которой отмечалась изнуряющая боль в области бляшек. Больная не реагировала на местную терапию, поэтому потребовалось системное применение препарата. Для облегчения боли проводилась титрация дозы метотрексата. Несмотря на нехарактерность боли при ограниченной склеродермии, она может быть изнурительной, поэтому в зависимости от ее выраженности должно быть назначено соответствующее лечение.

A. Khaled и соавт. [22] описали развитие глубокой формы склеродермии после вакцинации ребенка. У двухлетней здоровой девочки наблюдалось уплотнение на передней поверхности левого бедра в течение девяти месяцев. Очаг развился через три месяца после введения третьей дозы прививки от дифтерии, кори и столбняка. Обследование показало уплотнение размером 7 × 7 см² с симптомом «апельсиновая корка» при пощипывании кожи. Гистологическое исследование подтвердило диагноз «ограниченная склеродермия». Применение системных стероидов в дозе 1 мг/кг/сут привело к стабилизации процесса. Через четыре месяца лечения добавлен метотрексат перорально в дозе 10 мг/нед в течение двух месяцев. Использование метотрексата в виде монотерапии было продолжено в течение десяти месяцев, что привело к значительному регрессу уплотнения без рецидивов.

За последнее время в клинике им. В.Г. Короленко комплексное лечение с метотрексатом получил 41 пациент. У 15 женщин и пяти мужчин диагностирована распространенная форма ограниченной склеродермии. У 12 пациенток в анамнезе – оперативное вмешательство по поводу онкопроцесса разной локализации. Девять мужчин страдали аденомой предстательной железы. У таких пациентов существует ограничение для применения глюкокортикостероидов и физиотерапии, в связи с чем был назначен метотрексат. Метотрексат вводили внутримышечно в дозе 10–15 мг в зависимости от веса пациента. Курс терапии предполагал не менее десяти инъекций. Его можно было повторить через четыре-пять месяцев. Уже после первого курса наблюдалось уменьшение активности кожного процесса, площади очагов склеротических изменений и отсутствие новых высыпаний.

Клинический случай

Под нашим наблюдением находилась пациентка Г., 67 лет. Больна предположительно в течение трех лет. Именно тогда появились высыпания на коже передней поверхности правой голени и ограничение движения



Рис. 1. Пациентка Г. до лечения метотрексатом



Рис. 2. Пациентка Г. после лечения метотрексатом

в голеностопном и коленном суставах. За это время получила пять курсов комбинированной терапии (пенициллин, сосудистые препараты, топические глюкокортикостероиды). С марта по апрель 2018 г. принимала преднизолон в дозе 40 мг/сут с постепенным снижением дозы и ультрафонофорез с гидрокортизоном на очаги поражения. Однако кожный процесс не регрессировал, появились новые высыпания.

Пациентке были назначены внутримышечные инъекции метотрексата 20 мг один раз в неделю под контролем лабораторных показателей. В дальнейшем доза метотрексата снижалась до 7,5 мг.

Общая длительность терапии – 18 недель.

На фоне лечения отмечался регресс высыпаний и практически полное восстановление подвижности правого коленного сустава (рис. 1 и 2).

Заключение

Метотрексат показан в комплексной терапии распространенных форм ограниченной склеродермии. В тех случаях, когда применение глюкокортикостероидов или физиотерапии невозможно, он остается единственным эффективным методом лечения. ●



Литература

1. Řiháček M., Pilatova K., Štěřba J. et al. New findings in methotrexate pharmacology – diagnostic possibilities and impact on clinical care // *Klin. Onkol.* 2015. Vol. 28. № 3. P. 163–170.
2. Kafaja S., Clements P. Management of widespread skin thickening in diffuse systemic sclerosis // *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol.* 2016. Vol. 2. № 1. P. 49–60.
3. Mertens J.S., van den Reek J.M., Kievit W. et al. Drug survival and predictors of drug survival for methotrexate treatment in a retrospective cohort of adult patients with localized scleroderma // *Acta Derm. Venereol.* 2016. Vol. 96. № 7. P. 943–947.
4. Kassira S., Jaleel T., Pavlidakey P., Sami N. Keloidal scleroderma: case report and review // *Case Rep. Dermatol. Med.* 2015. Vol. 2015. ID 635481.
5. Van der Veken D., De Haes P., Hauben E. et al. A rare cause of gingival recession: morphea with intra-oral involvement // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2015. Vol. 119. № 5. P. e257–264.
6. Couto S.B., Sallum A.M., Henriques L.S. et al. Nephrotic syndrome as the first manifestation of juvenile systemic scleroderma // *Rev. Bras. Reumatol.* 2014. pii: S0482-5004(14)00188-0.
7. Spalek M., Jonska-Gmyrek J., Gatecki J. Radiation-induced morphea – a literature review // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. Vol. 29. № 2. P. 197–202.
8. Hanson A.H., Fivenson D.P., Schapiro B. Linear scleroderma in an adolescent woman treated with methotrexate and excimer laser // *Dermatol. Ther.* 2014. Vol. 27. № 4. P. 203–205.
9. Porta F., Kaloudi O., Garzitto A. et al. High frequency ultrasound can detect improvement of lesions in juvenile localized scleroderma // *Mod. Rheumatol.* 2014. Vol. 24. № 5. P. 869–873.
10. Cappelli S., Bellando-Randone S., Guiducci S., Matucci-Cerinic M. Is immunosuppressive therapy the anchor treatment to achieve remission in systemic sclerosis? // *Rheumatology (Oxford)*. 2014. Vol. 53. № 6. P. 975–987.
11. Piram M., McCuaig C.C., Saint-Cyr C. et al. Short- and long-term outcome of linear morphea in children // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 169. № 6. P. 1265–1271.
12. Frech T.M., Shanmugam V.K., Shah A.A. et al. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013. Vol. 31. № 2. Suppl. 76. P. 166–171.
13. Zulian F., Cuffaro G., Sperotto F. Scleroderma in children: an update // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013. Vol. 25. № 5. P. 643–650.
14. Koch S.B., Cerci F.B., Jorizzo J.L., Krowchuk D.P. Linear morphea: a case series with long-term follow-up of young, methotrexate-treated patients // *J. Dermatolog. Treat.* 2013. Vol. 24. № 6. P. 435–438.
15. Handler M.Z., Wulkan A.J., Stricker S.J., Schachner L.A. Linear morphea and leg length discrepancy: treatment with a leg-lengthening procedure // *Pediatr. Dermatol.* 2013. Vol. 30. № 5. P. 616–618.
16. Inamo Y., Ochiai T. Successful combination treatment of a patient with progressive juvenile localized scleroderma (morphea) using imatinib, corticosteroids, and methotrexate // *Pediatr. Dermatol.* 2013. Vol. 30. № 6. P. e191–193.
17. Zulian F., Vallongo C., Patrizi A. et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea) // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. Vol. 67. № 6. P. 1151–1156.
18. Kreuter A. Localized scleroderma // *Dermatol. Ther.* 2012. Vol. 25. № 2. P. 135–147.
19. Weibel L. Localized scleroderma (morphea) in childhood // *Hautarzt.* 2012. Vol. 63. № 2. P. 89–96.
20. Torok K.S., Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study // *J. Rheumatol.* 2012. Vol. 39. № 2. P. 286–294.
21. Jeon H., Kim C. Letter: methotrexate for localized morphea with severe pain: a case report // *Dermatol. Online J.* 2011. Vol. 17. № 12. P. 12.
22. Khaled A., Kharfi M., Zaouek A. et al. Postvaccination morphea profunda in a child // *Pediatr. Dermatol.* 2012. Vol. 29. № 4. P. 525–527.

Treatment of Limited Scleroderma with Methotrexate

Z.A. Nevozinskaya, PhD¹, Ye.Ye. Radionova, PhD¹, Yu.A. Koshelev¹, Ye.V. Denisova, PhD^{1,2}, I.M. Korsunskaya, MD, PhD, Prof.^{1,2}

¹ Moscow Scientific-Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology

² Center for Physical and Chemical Pharmacology Theoretical Problems

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

Limited scleroderma is a chronic connective tissue disease with lesions of the skin and underlying tissues, characterizing by the appearance of foci of sclerosis on the background of inflammatory phenomena (erythema, edema) and subsequent atrophy, as well as hypo- and hyperpigmentation of the skin.

Recently, limited scleroderma is increasingly common in clinical practice. The increase in the incidence of disease, especially among socially active groups of the population, entails the need to find effective methods of treatment. Until recently, first-line drugs were considered to be penicillin-type drugs. However, the use of these drugs did not always lead to the desired results. In some patients, on the background of such therapy, rashes continued to appear, and a 'corolla of growth' remained along the periphery of old spots. In this regard, the treatment algorithm has been revised. Currently, according to the standards of medical care for patients with limited scleroderma, approved by the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 28.12.2012 No. 1591н, glucocorticosteroids are recommended as the first line. However, in the foreign literature, much attention is paid to the use of methotrexate or the combination of methotrexate with glucocorticosteroids for limited scleroderma.

Key words: limited scleroderma, treatment, methotrexate

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС

2020

25–26 мая



ОРГЗДРАВ

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

ГЛАВНАЯ ТЕМА Стратегия развития здравоохранения РФ на период до 2025 г.: приоритеты и механизмы реализации

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ ПРОГРАММЫ

- Наука и искусство стратегического управления: российский и международный опыт
- Эффективное первичное звено здравоохранения: модели организации
- Система всеобщего лекарственного обеспечения: пилоты в регионах и опыт зарубежных коллег
- Управление, информатизация, документооборот: этапы единого процесса
- Мастер-классы по лидерству и эффективному управлению в здравоохранении

Ежегодно более 600 руководителей
здравоохранения на одной площадке

Место проведения
Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

Онлайн-регистрация участников
www.vshouz.ru



Реклама



Эффективность vs неэффективность системных ретиноидов при акне

О.Ю. Олисова, д.м.н., проф., Ц. Ма

Адрес для переписки: Ольга Юрьевна Олисова, olisovaolga@mail.ru

Для цитирования: Олисова О.Ю., Ма Ц. Эффективность vs неэффективность системных ретиноидов при акне // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 18–22
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-9-18-22

Рассматриваются эпидемиология, патогенез и лечение акне. Особое внимание уделяется системным ретиноидам: механизму их действия, эффективности, безопасности.

Приводятся данные клинической практики в отношении Акнекутана. Под наблюдением находилось 190 пациентов (105 женщин и 85 мужчин) в возрасте от 14 до 27 лет со средней и тяжелой степенью акне, которым проводилась монотерапия данным препаратом. В результате лечения клиническая ремиссия достигнута у 100% пациентов. Через один – три года после лечения у девяти больных отмечен рецидив. Во всех случаях выявлены гормональные нарушения и эндокринная патология.

Ключевые слова: акне, системные ретиноиды, Акнекутан, эффективность, гормональные и эндокринные нарушения

Акне (вульгарные угри) считается одним из наиболее распространенных заболеваний кожи [1]. По разным данным, частота его встречаемости составляет 60–85%. Чаще патологией страдают подростки и лица молодого возраста. Акне занимает первое место среди заболеваний кожи в данной популяции.

Несмотря на обилие лекарственных средств, лечение акне остается сложной задачей.

Недостаточная эффективность лечения, ассоциированные с данной нозологией аффективные расстройства, такие как дисморфофобия и депрессия, существенно снижающие качество жизни

больных и способствующие их социальной дезадаптации, обуславливают медико-социальную значимость проблемы.

Патогенез

В большинстве случаев акне рассматривается как конституционально детерминированное заболевание с повышенной чувствительностью себоцитов к андрогенным стимулам. В последние годы установлено, что одним из ключевых компонентов патогенеза является воспаление. Повышенная выработка интерлейкина 1 (ИЛ-1) приводит к усиленной пролиферации кератиноцитов, а избыточная продукция ядерного фактора NF-κβ –

к выбросу фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ИЛ-1, -8 и -10.

Воспаление поддерживается липидными медиаторами: лейкотриенами, простагландинами и 15-гидрокси-этоксисатетраеновыми кислотами [2]. Синтез провоспалительных цитокинов осуществляется через NF-κβ или через Toll-подобные рецепторы (Toll-Like Receptors – TLRs). С помощью TLRs происходит высвобождение антимикробных пептидов (бета-дефенсинов) и металлопротеиназ, которые способствуют развитию воспаления и образованию рубцов при акне [3].

Кроме того, в многочисленных исследованиях установлено, что развитие акне происходит на фоне нескольких взаимосвязанных патогенетических процессов. Наиболее значимыми являются нарушение кератинизации, фолликулярный гиперкератоз, избыточная продукция жирового секрета, что сопровождается дисбалансом липидов и размножением микроорганизмов [4].

Усиление секреции кожного сала происходит за счет увеличения синтеза андрогенов или повышения чувствительности рецепторов к ним. Ранее установлено, что андрогены, такие как тестостерон, дегидроэпиандростерон сульфат и дигидротестостерон, регулируют гены, ответственные за рост салы-



ных желез и выработку кожного сала. Фермент альфа-редуктаза катализирует превращение тестостерона в 5-альфа-дегидротестостерон, экспрессирующийся преимущественно в коже. У пациентов с акне выявлена более высокая активность 5-альфа-редуктазы 1-го типа [5]. Гиперандрогения приводит к изменению не только количественного, но и качественного состава себума. Концентрация альфа-линоленовой кислоты – регулятора дифференцировки кератиноцитов фолликула снижается. В результате нарушения последней развивается фолликулярный кератоз, приводящий к закупорке сальной железы. В пубертатном периоде гипофиз секретирует гормон роста, который стимулирует выработку инсулиноподобных факторов роста. Себоциты содержат рецепторы к инсулиноподобным факторам роста, взаимодействие с которыми приводит к росту сальной железы. Эстрогены напрямую ингибируют секрецию тестостерона и участвуют в регуляции генов роста сальной железы. Нестабильный гормональный фон и низкий уровень эстрогенов также способствуют развитию акне.

Терапия

Лечение акне зависит от степени его тяжести. Так, при легкой степени ограничиваются наружными средствами, при средней – назначают антибиотики.

Изотретиноин

Наиболее эффективными в терапии акне средней и тяжелой степени являются системные ретиноиды – изотретиноин. Изотретиноин показан пациентам с узловато-кистозными угрями и часто рецидивирующими воспалительными высыпаниями, у которых антибиотики оказались неэффективными, а также больным с тенденцией к разрешению акне в виде рубцов. В последние годы спектр показаний для назначения изотретиноина расширяется, в том числе в отношении лечения единичных, но рецидивирующих высыпаний на лице. Ряду больных они доставляют много страданий. Прежде

всего это относится к публичным лицам – артистам, танцорам, журналистам и т.д., которые хотят быстро и стойкого эффекта.

Являясь комедонолитиком, системный изотретиноин воздействует на патологическую фолликулярную кератинизацию и функцию сальных желез. Несмотря на то что препарат не обладает прямым антибактериальным эффектом, он способен влиять на хемотаксис и фагоцитоз и таким образом уменьшать численность *Cutibacterium* [6]. Уже через две недели от начала лечения изотретиноином уменьшается продукция кожного сала. Как следствие, рост микроорганизмов и провоспалительных медиаторов резко сокращается.

На сегодняшний день изотретиноин является единственным препаратом, который эффективен в отношении большинства звеньев патогенеза акне. Это обусловлено молекулярными механизмами действия. Взаимодействуя с ядерными рецепторами, изотретиноин уменьшает дифференцировку клеток сальных желез, что способствует выраженному уменьшению размеров и активности себоцитов. Изотретиноин назначается на шесть месяцев и более в дозе от 0,1 до 1,0 мг/кг в зависимости от тяжести заболевания. Обязательным условием является прием препарата во время еды.

К сожалению, из-за побочных эффектов, в первую очередь тератогенного действия, ряд врачей, прежде всего вследствие недостатка клинического опыта, ограничивают назначение изотретиноина. Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии изотретиноином считаются хейлит и сухость кожи. Иногда могут отмечаться ухудшение зрения в ночное время, конъюнктивит, повышенная фоточувствительность, транзиторная потеря волос, артралгия и миалгия, головная боль, транзиторное повышение печеночных трансаминаз, триглицеридов и холестерина. Однако частота развития перечисленных явлений крайне низка. Ввиду тератогенного действия на центральную нервную систему

и сердечно-сосудистую систему плода изотретиноин нельзя принимать во время беременности.

Бытует мнение, что после курса системных ретиноидов высока вероятность рождения ребенка с уродствами и планировать беременность следует только через два года по окончании лечения. Однако период полураспада изотретиноина в отличие от других ретиноидов (этретина и ацитретина) составляет 19 часов. Поэтому женщинам, получающим его, необходимо использовать средства контрацепции только в период терапии и еще в течение месяца по ее завершении. Чтобы минимизировать риск развития данного нежелательного явления, все пациентки детородного возраста перед началом лечения должны получить консультацию по поводу методов контрацепции.

Акнекутан

Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне уже несколько лет с успехом применяется Акнекутан, в производстве которого используется запатентованная технология Lidose® (Бельгия). Как известно, изотретиноин относится к плохо растворимым соединениям и всасывается в пищеварительном тракте не полностью. Технология Lidose® предполагает добавление двух компонентов в состав каждой капсулы препарата Акнекутан (Гелиоцира и Спана). Благодаря этому увеличивается растворенная фракция изотретиноина в капсуле и, как следствие, его абсорбция. Биодоступность увеличивается на 20% по сравнению с обычной формой изотретиноина. Это позволяет уменьшить количество изотретиноина в каждой капсуле, так как количество работающего вещества полностью соответствует таковому в оригинальном препарате (12 мг из 16 мг Акнекутана или 12 мг из 20 мг Роаккутана), а количество неактивного уменьшается на 50% (4 мг в Акнекутане и 8 мг в Роаккутане). В результате риск развития побочных эффектов снижается. Необходимо отметить, что биодоступность Акнекутана в меньшей

дерматокосметология



степени зависит от приема пищи, чем биодоступность обычной формы изотретиноина. Так, при приеме без пищи Акнекутан абсорбируется на 70%, препараты обычной формы изотретиноина – только на 38%.

Таким образом, применение изотретиноина в составе Акнекутана позволяет на 20% снизить количество принимаемого пациентом изотретиноина без ущерба для терапевтической эффективности, а также быть уверенным в том, что даже при неполном соблюдении пациентом правил по приему препарата с пищей курсовая доза изотретиноина будет набрана.

Рекомендуемая суточная доза Акнекутана составляет 0,4–0,8 мг/кг, курсовая – 100–120 мг/кг.

Опыт применения

Под нашим наблюдением находилось 190 пациентов (105 (55,3%) женщин и 85 (44,7%) мужчин) в возрасте от 14 до 27 лет. Степень тяжести заболевания определяли с помощью

дерматологического индекса акне (ДИА) путем подсчета воспалительных элементов – папул, пустул и узлов. У 114 (60%) больных диагностирована средняя степень тяжести, у 76 (40%) – тяжелая. Пациенты ранее применяли разные методы лечения многократными курсами: системные антибиотики, метронидазол, антиандрогены, наружные средства, плазмолифтинг, чистки, пилинги, мезотерапию, физиотерапевтические процедуры и др. Однако эффект был временный.

Акнекутан назначали после обследования, которое включало клинический и биохимический анализ крови, у женщин при наличии болезненных и обильных менструаций – исследование гормонального профиля.

Способ применения Акнекутана – из расчета 0,4–0,8 мг/кг/сут во время приема пищи. Суточная доза зависела не только от массы тела, но и от выраженности клинических проявлений акне.

Для нивелирования проявлений ксероза и хейлита пациентки применяли крем для лица Перфектоин и увлажняющие губные помады.

При достижении выраженного улучшения суточная доза Акнекутана постепенно снижалась.

Длительность лечения определялась сроками достижения кумулятивной дозы препарата – 100–120 мг/кг. В среднем она составила $32,4 \pm 4,6$ недели.

Лечение продолжали до достижения клинической ремиссии. Поэтому редукция показателей ДИА у всех пациентов составила 100% (рис. 1 и 2).

Нежелательные явления носили дозозависимый характер, наблюдались в первые три-четыре месяца и были представлены хейлитом (190 (100%) больных), ретиновым дерматитом (180 (94,7%)), конъюнктивитом (17 (8,9%)), носовыми кровотечениями (7 (6,7%)), транзитным повышением трансаминаз (75 (39,4%)), гиперлипидемией (38 (20%)), миалгиями и артралгиями (5 (2,6%)), головной болью (5 (2,6%)).

Побочные явления легко переносились пациентами и не были серьезными.

Нежелательные явления со стороны кожи и органов зрения легко купировались увлажняющими средствами, губными стиками, средствами искусственной слезы. Изменения показателей клинического и биохимического анализа крови были незначительными и не превышали 20–30% от исходных значений.

При транзитном повышении трансаминаз назначался гепатопротектор и снижалась суточная доза препарата.

Через один – три года после лечения рецидивы отмечены у девяти пациентов, из них восемь женщин и один мужчина. Эти пациенты были более тщательно обследованы гинекологом и эндокринологом. У шести выявлено повышение уровня тестостерона и дегидроэпиандростерона, у двух – поликистоз яичников по результатам ультразвукового исследования органов малого таза. В двух случаях отмечалось увеличение лютеинизирующего гормона и изменение соотношения «лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон» > 2. У всех пациенток в анамнезе нарушение менструации.

У двух пациентов (одна женщина и один мужчина) с повышенной массой тела диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности Акнекутана.

Необходимо отметить, что женщинам с рецидивирующими, устойчивыми к проводимой терапии вульгарными угрями и гормональными нарушениями, обусловленными прежде всего гиперандрогенией, рекомендуется лечение половыми гормонами. Прием пероральных гормонов уменьшает секрецию кожного сала, ингибирует эффекты андрогенов в салньных железах.

При угревой болезни используют три группы гормонов: эстрогены, которые подавляют овариальные андрогены, глюкокортикоиды, которые ингибируют надпочечниковые андрогены, и пероральные антиандрогены, которые действуют на периферическом



Рис. 1. Больная Д., 19 лет, с акне средней степени тяжести до лечения



Рис. 2. Больная Д., 19 лет, с акне средней степени тяжести после лечения

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

www.jgl.ru



Реклама

*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1–29.

**Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолджи С.А.

*** Отчет от производителя СМБ Технолджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.



уровне. Эстрогены в небольших дозах (35–50 мкг), применяемые в качестве пероральных противозачаточных средств, способны значительно снизить секрецию сала. Лечение антиандрогенами проводится после консультации с гинекологом-эндокринологом, при этом может потребоваться оценка гормонального профиля крови (уровня лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, пролактина и дегидроэпиандростерона), ультразвуковое исследование органов малого таза и надпочечников, рентген/томография черепа/мозга. При средней и тяжелой степени акне лечение гормональными препаратами может проводиться в комплексе с системными ретиноидами или антибиотиками. Риск развития рецидивов после полноценного курса системных ретиноидов может быть

обусловлен синдромом поликистозных (мультифолликулярных) яичников, аденомой гипофиза, опухолью надпочечников или врожденной гиперплазией коры надпочечников, заболеванием щитовидной железы, нарушением толерантности к глюкозе и др. Поэтому необходима консультация гинеколога и эндокринолога. Другой важной причиной рецидивов является недостаточная суммарная доза изотретиноина или несоблюдение режима приема препарата. Вероятность рецидива при применении низких доз значительно возрастает, что требует более продолжительного курса лечения, чем при использовании стандартных схем [7]. A.L. Zaenglein и соавт. установили, что рецидивы при кумулятивной дозе более 150 мг/кг возникают реже, чем при дозе менее 120 мг/кг [8]. Наименьшая частота рецидивов отмечается при кумулятивной дозе 220 мг/кг [8].

В нашем наблюдении все пациенты получали адекватные дозы в зависимости от степени тяжести кожного процесса и массы тела.

Заключение

Акнекутан является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения акне средней и тяжелой степени. Побочные эффекты незначительны, легко купируются и не требуют отмены препарата. Как показал наш опыт, рецидивы при применении изотретиноина возникают при наличии сопутствующих эндокринных заболеваний и гормональных нарушений, поэтому лечение акне в таких случаях необходимо проводить совместно с другими специалистами – гинекологами и эндокринологами. Рецидивы могут быть обусловлены назначением неадекватной суточной и кумулятивной дозы препарата, а также нарушением режима его приема. ●

Литература

1. Rosso J. Prevalence of truncal acne vulgaris: a population study based private practice experience // JAAD. 2007. Vol. 56. № 2. Suppl. 2. P. AB3.
2. Олисова О.Ю. Кожные и венерические болезни. М.: Практическая медицина, 2015.
3. Selway J.L., Kurczab T., Kealey T., Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne // BMC Dermatol. 2013. Vol. 13. ID 10.
4. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение // Concilium Medicum. 2002. Т. 4. № 5. С. 217–224.
5. Bhat Y.J., Latief I., Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of acne // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2017. Vol. 83. № 3. P. 298–306.
6. Amichai B., Shemer A., Grunwald M.H. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2006. Vol. 54. № 4. P. 644–646.
7. Tan J., Humphrey S., Vender R. et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin // Br. J. Dermatol. 2014. Vol. 171. № 6. P. 1508–1516.
8. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // JAAD. 2016. Vol. 74. № 5. P. 945–973.

Effectiveness vs Inefficiency of Systemic Retinoids in Acne

O.Yu. Olishova, MD, PhD, Prof., Ts. Ma

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Yu. Olishova, olishovaolga@mail.ru

Discussed the epidemiology, pathogenesis and treatment of acne. Special attention is paid to systemic retinoids: their mechanism of action, effectiveness, and safety.

Provided data of clinical practice on Acnecutan use. Under observation there were 190 patients (105 women and 85 men) aged 14 to 27 years with moderate to severe acne treated with monotherapy with this drug. As a result of treatment, clinical remission was achieved in 100% of patients. Nine patients relapsed after one to three years. In all these cases, hormonal disorders and other endocrine abnormalities were detected.

Key words: acne, systemic retinoids, Acnecutan, efficiency, hormonal and endocrine disorders



16-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

Москва
Отель и бизнес-центр «Рэдиссон Славянская»
1–3 июня 2020

Целевая аудитория



Аллергологи-
иммунологи



Педиатры



Пульмонологи



Терапевты



Оторино-
ларингологи



Дерматологи

Основные темы

- Клиническая иммунология
- Лекарственная аллергия
- Аллерген-специфическая иммунотерапия
- Стандарты диагностики и лечения иммунопатологии и аллергии
- Аллергические заболевания кожи
- Инфекции, иммунитет и аллергия
- Рациональная фармакотерапия иммунопатологий и аллергических заболеваний
- Анафилаксия
- Респираторные инфекции у детей
- Аллергология и междисциплинарное взаимодействие
- Инсектная аллергия

По вопросам участия:

Казанцева Ольга

+7 (965) 300-84-01
raaci@mbkgroup.org





Фотодинамическая терапия грибовидного микоза

Дж.Р. Амшинская

Адрес для переписки: Джессика Рафаэлевна Амшинская, dr.jessika@yandex.ru

Для цитирования: Амшинская Дж.Р. Фотодинамическая терапия грибовидного микоза // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 24–25.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-9-24-25

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. На долю ГМ приходится до 65% регистрируемых случаев Т-клеточной лимфомы кожи. Согласно международным статистическим данным, за последние десять лет наблюдается рост заболеваемости ГМ. На сегодняшний день существуют несколько основных методов лечения ГМ, однако они не всегда оказываются эффективными, имеют ряд противопоказаний и плохо переносятся некоторыми больными. В последнее десятилетие клинический успех был зарегистрирован при использовании фотодинамической терапии (ФДТ). В статье представлено клиническое наблюдение эффективного лечения с помощью ФДТ больной ГМ.

Ключевые слова: Т-клеточные лимфомы кожи, грибовидный микоз, фотодинамическая терапия

Введение

Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) представляют собой гетерогенную группу неходжкинских лимфом.

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. На долю ГМ приходится до 65% регистрируемых случаев ТКЛК [1].

В последнее десятилетие наблюдается возрастание заболеваемости ГМ. Более 75% случаев грибовидного микоза отмечается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания приходится на 55–60 лет [2].

Клинически ГМ проявляется в виде пятен, бляшек и узлов. Возможно поражение лимфатических узлов, крови и внутренних органов.

Грибовидный микоз обычно начинается с неспецифических пятен, имитирующих другие воспалительные заболевания кожи [3].

Прогноз у пациентов с ранними формами ГМ, представленными локали-

зованными пятнами и бляшками, занимающими менее 10% поверхности тела, благоприятный, а ожидаемая продолжительность жизни высокая. Однако при распространении процесса высок риск летального исхода, в связи с чем остро стоит вопрос об эффективной терапии ГМ.

На сегодняшний день существует несколько методов лечения ГМ, таких как ПУВА-терапия, системный интерферон, химиотерапия и облучение электронным пучком [4]. Все они имеют противопоказания и в некоторых случаях плохо переносятся. У ряда пациентов ответ на лечение отсутствует или происходит рецидив по его окончании.

В настоящее время клиническая эффективность достигается при использовании фотодинамической терапии [5].

Фотодинамическая терапия уже рекомендовала себя как эффективный метод терапии дерматологических заболеваний [6]. В частности, она широко используется при актиническом кератозе и поверхностном базально-

клеточном раке, при которых и были продемонстрированы ее эффективность и безопасность.

К преимуществам фотодинамической терапии следует отнести хорошие клинические результаты, неинвазивный характер, селективность, низкий риск токсичности, незначительную светочувствительность, а также низкий канцерогенный потенциал [7].

Необходимо отметить, что методика фотодинамической терапии при грибовидном микозе еще не разработана.

Опыт применения

Пациентка С., 82 года, поступила в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. При поступлении больная предъявляла жалобы на высыпания в виде пятен и появление единичной бляшки на туловище, зуд.

Со слов пациентки, больна с 2009 г. Именно тогда на плече появились высыпания, которые постепенно распространились по всему туловищу, сильный зуд. Поставлен диагноз «крупнобляшечный парапсориаз». Рекомендовано применение местных гормональных мазей. На фоне терапии отмечалось некоторое улучшение состояния.

В дальнейшем периоды обострения сменялись периодами ремиссии.

В июле 2018 г. в связи с очередным обострением и нестерпимым зудом была выполнена биопсия кожи в Государственном научном центре дерматовенерологии и косметологии. Полученные результаты позволили заподозрить ГМ. Для верификации диагноза в июле 2018 г. пациентка направлена в Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, где была выполнена полимеразная цепная реакция.



В ходе исследования выявлена реаранжировка гена гамма-цепи Т-клеточного рецептора. Диагноз ГМ подтвержден. Рекомендован курс ПУВА-терапии.

В сентябре 2018 г. больная получила курс ПУВА-терапии (№ 20) с временным положительным эффектом. Высыпания регрессировали. Однако в октябре 2019 г. появились пятна и бляшки в сочетании с изнурительным зудом.

Пациентка самостоятельно начала прием системных глюкокортикостероидов без видимого эффекта.

При осмотре кожи: высыпания в виде пятен и инфильтрированные бляшки с четкими границами красновато-коричневого цвета размером от 2 до 5 см с шероховатой поверхностью в области туловища, на верхних и нижних конечностях.

Субъективно – нестерпимый зуд.

Сопутствующие заболевания: железодефицитная анемия, гипертоническая болезнь.

Анализ крови: снижение уровня гемоглобина до 112,0 г/л.

Проведен курс ПУВА-терапии (№ 21). На фоне лечения все пятна и боль-

шинство бляшек регрессировали, однако на бедре сохранялась зудящая бляшка, устойчивая к ПУВА-терапии, в связи с чем было принято решение о проведении локальной фотодинамической терапии (рис. 1).

Фотодинамическую терапию проводили с фотосенсибилизатором (тринариевая соль хлорина Е6), который наносили на бляшку под окклюзионную повязку на 20 минут, затем поверхность бляшки облучали светом с длиной волны 660 нм в течение 30 минут. Курс фотодинамической терапии предполагал выполнение шести процедур с периодичностью один раз в неделю.

На фоне проведенного лечения отмечалось рассасывание инфильтрата, сглаживание бляшки и купирование зуда (рис. 2 и 3).

Заключение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует об эффективности фотодинамической терапии у пациентов с бляшечной формой ГМ. Поэтому данный метод лечения в перспективе можно рассматривать в качестве альтернативного у таких больных. ●



Рис. 1. Бляшка при грибовидном микозе до лечения



Рис. 2. Начало регресса бляшки на фоне фотодинамической терапии



Рис. 3. Регресс бляшки после шести процедур фотодинамической терапии

Литература

- Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am. J. Hematol.* 2019. Vol. 94. P. 1027–1041.
- Dearden C.E., Johnson R., Pettengell R. et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma) // *Br. J. Haematol.* 2011. Vol. 153. № 4. P. 451–485.
- Ralfkiaer U., Lindahl L.M., Litman T. et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma // *Anticancer Res.* 2014. Vol. 34. № 12. P. 7207–7217.
- Xue J., Liu C., Liu Y. Photodynamic therapy as an alternative treatment for relapsed or refractory mycosis fungoides: a systemic review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2017. Vol. 17. P. 87–91.
- Pileri A., Sgubbi P., Agostinelli C. et al. Photodynamic therapy: An option in mycosis fungoides // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2017. Vol. 20. P. 107–110.
- Zane C., Venturini M., Sala R. et al. Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2006. Vol. 22. № 5. P. 254–258.
- Kim S.T., Kang D.Y., Kang J.S. et al. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides // *Acta Derm. Venereol.* 2012. Vol. 92. № 3. P. 264–268.

Photodynamic Therapy of Fungal Mycosis

J.R. Amshinskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Jessika R. Amshinskaya, dr.jessika@yandex.ru

Mycosis fungoides (MF) is the primary epidermotropic T-cell lymphoma of the skin, characterized by proliferation of small and medium T-lymphocytes with cerebriform nuclei. MF accounts for up to 65% of reported cases of cutaneous T-cell lymphoma. According to international statistics over the past decade, there has been an increase in the incidence of MF. Today, there are several basic methods of treating MF, however, these methods have a number of contraindications and are poorly tolerated by some patients. In the last decade, clinical success has been recorded using photodynamic therapy (PDT). The article provides a clinical observation of effective treatment with PDT in a patient with MF.

Key words: cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, photodynamic therapy



Концептуальный подход к повышению качества жизни пациентов с онкопатологией

Е.С. Снарская, д.м.н., проф., Л.М. Шнахова

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

Для цитирования: Снарская Е.С., Шнахова Л.М. Концептуальный подход к повышению качества жизни пациентов с онкопатологией // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-9-26-30

Агрессивная системная противоопухолевая терапия, в которой нуждаются пациенты с онкопатологией, снижает функциональные резервы организма. Прежде всего это относится к восстановлению интенсивно делящихся клеток – клеток эпидермиса и волосяных фолликулов. Поэтому согласно современной концепции при проведении таковой показана комплексная топическая терапия кожи. Она способна улучшить не только переносимость лечения, но и качество жизни пациентов.

Комплексные реабилитационные мероприятия для поддержания физиологических функций кожи и ее придатков должны включать гигиенический и восстанавливающий уход с использованием топических препаратов.

В статье рассмотрены средства ухода за сухой кожей линии XeraCalm A.D и правила их использования.

Ключевые слова: противоопухолевая системная терапия, ксероз, лечение, уход, стерильная лечебная серия XeraCalm A.D

Современная иммунотерапия онкологических заболеваний представлена антагонистами гормонов, рецепторов интерлейкина 2, рекомбинантными интерферонами альфа 2 и гамма и другими модификаторами биологического ответа. Данные препараты могут назначаться в виде монотерапии или в сочетании с химиотерапией в иммуномодулирующих дозах. Необходимо отметить, что в развитых странах наблюдается тенденция к преобла-

данию медикаментозных методов лечения над хирургическими или их комплексное применение. Подобные агрессивные схемы комбинированной терапии обеспечивают длительный ответ на терапию у 50% пациентов и увеличение средней выживаемости больных. Однако подавляющее большинство традиционных химиопрепаратов обладает побочными эффектами, выраженность которых ослабевает или даже полностью прекращается по окончании курса

терапии, то есть носит дозозависимый характер. Особенно чувствительны к химиопрепаратам клетки и ткани с высокой способностью к регенерации, прежде всего это эпителий всех слизистых оболочек и волосяные фолликулы, клетки крови, органов репродуктивной системы (яичники у женщин и яички у мужчин), некоторых желез внутренней секреции (щитовидная железа, надпочечники и др.).

Токсические эффекты системной химиотерапии разнообразны, однако наиболее часто отмечаются тотальный ксероз кожи (рис. 1), парестезии, повышенная чувствительность кожи, ладонно-подошвенная краевая кератодермия Рамос-и-Сильвы [1, 2].

Ксероз кожи – результат избыточной трансэпидермальной потери воды через дефекты липидного барьера рогового слоя эпидермиса (рис. 2).

Ксероз сопровождается зудом разной интенсивности. Расчесывание кожных покровов для уменьшения зуда приводит к поверхностным и глубоким эксфолиациям, которые быстро инфицируются.

Установлено, что разные способы и схемы введения рекомбинантного интерлейкина 2 вызвали множество уникальных и разнообразных побочных эффектов, в том числе реакцию отмены (лимфо-



цитоз отмены), на тканевом уровне – развитие глубокой лимфоцитарной инфильтрации в коже и органах, реакций чувствительности немедленного типа в виде ответа кожи на встреченные ранее антигены (таблица). Уже через один – три дня от начала такой терапии может появиться макулярная эритема, распространяющаяся на туловище, а также на конечности и сопровождающаяся генерализованным ощущением жжения и зуда. Таковая разрешается с десквамацией через один – три дня после отмены препарата [3, 4].

Лучевая терапия, как и химиотерапия, воздействует не только на опухолевые, но и на здоровые клетки, прежде всего быстро делящиеся. Речь, в частности, идет о клетках кожи, волосных фолликулов, слизистых оболочек и красного костного мозга.

Во время радиоактивного облучения образуются свободные радикалы, вызывающие локальную и системную иммуносупрессию.

К основным симптомам лучевой болезни относят выпадение волос, сухость кожи, парестезии, боль, отек, тошноту, рвоту, ухудшение общего самочувствия, анемию, цистит, нарушения со стороны работы внутренних органов.

Частым осложнением является пострентгеновский дерматит – глубокие язвенно-некротические дефекты тканей в зоне воздействия рентгеновских лучей с минимальным потенциалом к эпителизации на фоне местной иммуносупрессии [3, 4].

Многочисленные курсы цитостатической терапии почти не оставляют организму возможностей для восстановления, в том числе кожных покровов. Поэтому современная концепция интенсивной системной противоопухолевой терапии предполагает проведение комплексного топического лечения, что значительно улучшает переносимость первой и качество жизни пациентов.

Комплексные реабилитационные мероприятия для поддержания физиологических функций кожи и ее придатков включают прежде

всего уход с применением профессиональных лечебных топических препаратов, которые способны не только контролировать состояние кожных покровов, но и восстанавливать их физиологические показатели.

Использование традиционных косметических средств типа mass-market в целях коррекции указанных выше осложнений не только нецелесообразно, но и опасно. Такие средства содержат окклюзионные компоненты, представляющие собой нефизиологические липиды (парафин, вазелин, воск, минеральное масло, петролатум, силиконы, акрилаты и др.). Они образуют водонепроницаемые окклюзионные пленки и тормозят синтез ключевых физиологических липидов эпидермиса, поэтому полноценного восстановления эпидермального барьера не происходит, а риск вторичного инфицирования возрастает значительно.

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

- липиды кожного сала, расположенные на поверхности кожи и в межклеточном пространстве верхних слоев рогового слоя;
- межклеточные липиды, заполняющие пространство между роговыми чешуйками и скрепляющие их.

Источники, состав и функции этих двух липидных фракций различаются, но их совместный вклад в поддержание защитной функции рогового слоя исключителен [5, 6].

При развитии ксероза возникает дисбаланс липидов. Как следствие, снижается потенциал кожного барьера, что и наблюдается у иммуносупрессивных пациентов (рис. 2 и 3) [5, 6].

Восстановление физиологических функций эпидермального барьера заключается в коррекции липидного дисбаланса. Для этого надо использовать средства, способные имитировать действие кожного сала, увлажнять кожу в течение 24 часов, обеспечивать эффект влажного компресса. Для достижения тройного эффекта необходимо правильное сочетание ингредиентов и их пропорции (в рамках физиологических норм). При этом уровень pH препарата должен составлять 5,5 (при ксерозе наблюдается защелачивание) [6, 7].

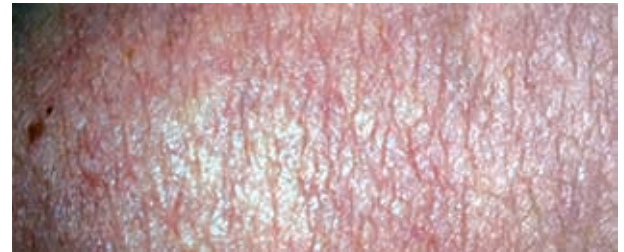


Рис. 1. Ксероз кожи

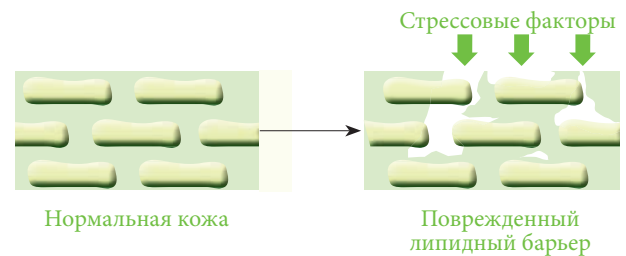


Рис. 2. Поврежденный липидный барьер при ксерозе

Токсичность высоких доз рекомбинантного интерлейкина 2

| Вид осложнения/исход | Проявление токсичности (количество курсов лечения) |
|-------------------------------------|--|
| Системные | Озноб, зуд, отек, тошнота, увеличение массы тела (1–5) |
| Кожные | Зуд, жжение, ксероз, макулярная эритема, десквамация, гангрена Фурнье, ангионевротический отек лица, диффузная алопеция, инфекции кожных покровов и некроз в месте введения, узловатая эритема, витилигоподобная реакция (1–7) |
| Сердечно-сосудистые | Аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда (1–4) |
| Желудочно-кишечные | Воспаление слизистой оболочки, тошнота, рвота, понос (1–6) |
| Неврологические | Нарушение ориентации, сонливость, кома (2–13) |
| Гематологические | Анемия (20) |
| Смерть, вызванная курсовым лечением | – |

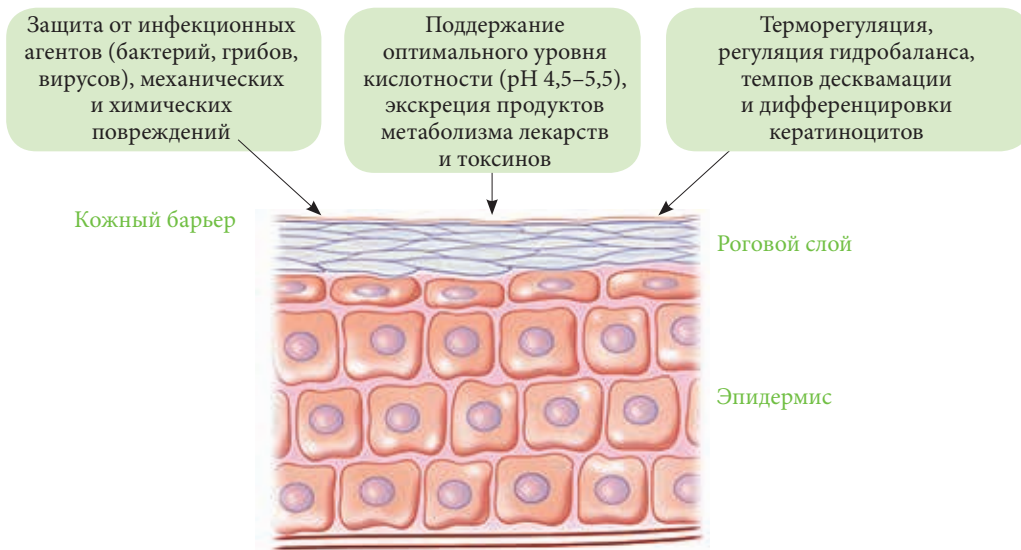


Рис. 3. Биологические функции кожного барьера

Одним из факторов, усугубляющих состояние при ксерозе, является неконтролируемая трансэпидермальная потеря воды (ТЭВП) [8]. Это происходит, если скорость повреждения эпидермального барьера превышает скорость его восстановления [9].

Исходя из сказанного, общие рекомендации для данной категории пациентов следующие:

- увлажнение кожи должно проводиться не менее двух раз в день средствами, содержащими гидрофобные и гидрофильные увлажняющие вещества;
- необходимо использовать средства аптечной косметики, которые не содержат мыла, име-

ют физиологичный уровень рН и в отношении которых получены доказательства высокой дерматологической переносимости;

- для повышения эффективности увлажняющих средств их следует наносить сразу после кратковременных водных процедур;
- продолжительность применения средств определяется только клинической необходимостью.

Приоритетными для препаратов по уходу за иммуносупрессивной кожей пациентов, получающих химиотерапию, являются стерильность, отсутствие парабенов, консервантов, отдушек и эмульгаторов.

Безопасность использования и стерильность препаратов в течение всего срока использования достигаются благодаря соблюдению условий производства и особой технологии упаковки.

В связи со сказанным интерес может представлять комплексная программа инновационных средств XeraCalm A.D. Она была разработана фармацевтической лабораторией Avène (Pierre Fabre Laboratories, Франция) в результате 12-летних научных исследований. Данные средства предназначены для полноценного ухода за сухой и очень сухой, раздраженной и воспаленной кожей.

Линия средств XeraCalm A.D представлена:

- ✓ средством для гигиены лица и тела (очищающее липидовосполняющее масло);
- ✓ средством для смягчения кожи (липидовосполняющий бальзам и крем).

Для ухода за кожей и коррекции токсичности можно рекомендовать:

- ✓ средство для специфического ухода (термальная вода Avène);
- ✓ средство для заживления ран (Cicalfate крем и лосьон, крем для рук);
- ✓ средство для фотозащиты «Белой линии» с коэффициентом солнцезащитного фактора 50+.

Линия XeraCalm A.D – новое поколение лечебных косметических продуктов, которые сочетают в себе эффективность, стерильность и безопасность.

Стерильность средств обеспечивается благодаря соблюдению стерильных условий производства и уникальной технологии упаковки (D.E.F.I.) (рис. 4): стерильный состав в тубе, исключение попадания воздуха и обратного загрязнения. Так, верхний клапан обеспечивает функционирование механизма и непроницаемость, распылитель – упругую отдачу верхнего клапана и препятствует обратному загрязнению. Гофрированная мембрана отвечает за распыление и набор одной дозы препарата. Нижний клапан обеспечивает правильную работу механизма, чтобы избежать возврата препарата во флакон. Погружная трубка необходима для забора и выброса средства. Благодаря таким особенностям срок годности данных средств после вскрытия становится неограниченным.

Уход за любой кожей необходимо начинать с гигиенических программ. Очищение сухой кожи должно выполняться с учетом особенностей повреждения кожного барьера.

Для ежедневного очищения кожи в линии средств XeraCalm A.D предусмотрено очищающее липидовосполняющее масло, формула которого содержит инновацион-

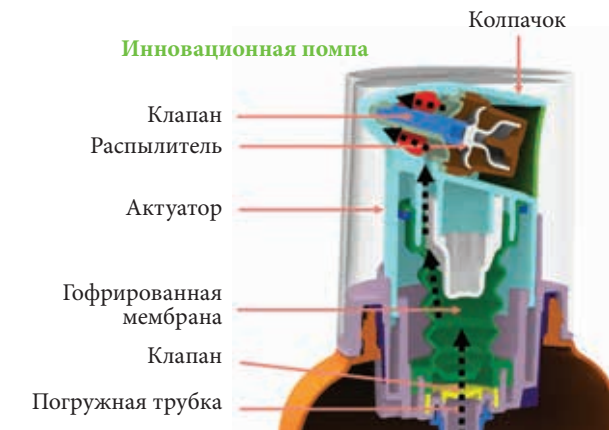


Рис. 4. Упаковка, обеспечивающая стерильность средств XeraCalm A.D



ный ингредиент I-modulia® на основе активной составляющей термальной воды – бактерий *Aquafilus dolomiae*. I-modulia® – уникальная биотехнологическая разработка компании Pierre Fabre Laboratories. В состав релипидирующего очищающего масла входит термальная вода Avène (78%), I-modulia® (0,4%), мягкая очищающая основа (амфотерные поверхностно-активные вещества, без ионных и анионных поверхностно-активных веществ) (14%), консервант с высокой переносимостью (сорбиновая кислота). Очищающее масло не содержит отдушек, парабенов, спиртов. Имеет физиологический уровень pH.

Масло не только очищает кожу, но и снимает зуд, сухость, покраснение и раздражение, вызванное гиперреактивностью кожи, а также стимулирует естественный иммунитет.

Препарат обладает высокой дерматологической, офтальмологической и гинекологической переносимостью.

Способы применения очищающего масла:

- при принятии душа – наносится влажными руками на кожу;
- при принятии ванны – масло из расчета пять нажатий на помпу растворить в воде.

После нанесения масло легко смывается водой. Затем следует аккуратно высушить кожу полотенцем (без растирания, промокающими движениями) и нанести бальзам или крем XeraCalm A.D для поддержания увлажненности и комфорта кожного покрова.

Основными средствами для лечебного ухода за сухой и очень сухой, раздраженной, воспаленной кожей являются XeraCalm A.D-крем и XeraCalm A.D-бальзам. Формула средств идентична фармпрепаратам. Они также производятся в стерильных условиях и с использованием D.E.F.I.

Липидовосполняющий бальзам и крем на основе термальной воды оказывают целенаправленное воздействие на основные симптомы ксероза: зуд, воспаление, сухость. Особенностью липидо-

восполняющего крема и бальзама XeraCalm A.D является малокомпонентная формула. I-modulia® влияет на рецепторы 2-го типа, активируемые протеолизом. Как следствие, снижается зуд, покраснение и раздражение, вызванное гиперреактивностью кожи, а также активируется естественный иммунитет. CER-OMEGA обеспечивает восстановление гидролипидного барьера. Термальная вода Avène успокаивает кожу, снимает раздражение, возвращает ощущение комфорта.

Оба продукта не содержат парабенов, консервантов, отдушек и эмульгаторов, что особенно важно для сверхчувствительной и иммуносупрессивной кожи пациентов, получающих химиотерапию в различных модификациях.

Липидовосполняющий бальзам XeraCalm A.D применяется один-два раза в день либо по мере необходимости. Он легко наносится на очень сухие участки кожи лица и тела.

Показания к применению средств XeraCalm A.D достаточно широкие – ксероз кожи вследствие химиотерапии, при атопическом дерматите, ихтиозе, после ПУВА-терапии, лечения ретиноидами, при эндокринопатиях (сахарный диабет, гипотиреоз), гиповитаминозах, а также при увядающей коже.

Кроме того, всем пациентам целесообразно рекомендовать регулярно использовать термальную воду Avène в виде спрея, так как ее уникальный минеральный состав и биологическая составляющая способны не только увлажнить обезвоженную и раздраженную кожу, обеспечивая чувство комфорта, но и восстановить физиологические показатели кожного покрова. Орошение кожи термальной водой можно проводить многократно в течение дня.

Высокоэффективными для активации эпителизации и регенерации структур эпидермиса поврежденной кожи являются средства Cicalfate Avène. Cicalfate-лосьон обладает подсушивающим эффектом и применяется на по-

верхностях кожи с мокнутием. Средство эффективно восстанавливает целостность кожного покрова при дерматитах, пролежнях, герпетических поражениях. Cicalfate-крем восстанавливает кожу за счет влияния на пролиферацию кератиноцитов, активацию процессов синтеза в клетках, создания на поврежденном участке неокклюзивного защитного слоя. Соли меди и цинка, включенные в состав крема Cicalfate, предупреждают вторичное инфицирование, что также способствует более быстрой и качественной регенерации тканей. Cicalfate-крем применяется для лечения пострентгеновского дерматита с целью полной эпителизации эрозивных очагов и профилактики вторичного инфицирования, а также для укрепления барьерных структур кожи и поддержания ее гидробаланса. Необходимо отметить, что у пациентов, получающих курсовую цитостатическую терапию, достаточно высок риск фотосенсибилизации. Поэтому их кожа нуждается в высоком уровне защиты от ультрафиолетовых лучей А и В. Таким пациентам в программу ухода за кожей следует включать солнцезащитные средства независимо от времени года.

Солнцезащитная серия «Белая линия» представляет собой уникальные продукты с минеральным экраном для сверхчувствительной и поврежденной кожи с высокой степенью защиты. Средства выпускаются в форме крема, косметического молочка и крема для чувствительных зон. При выборе средств фотозащиты важно учитывать не только коэффициент солнцезащитного фактора, но и особенности кожи. Коэффициент солнцезащитного фактора определяет степень защиты от солнечного излучения и колеблется от 6 до 50+.

Пациенты, получающие химиотерапию, должны выбирать средства с максимальным уровнем защиты. В состав средств «Белой линии» входит пре-токоферил, предшественник витамина Е, который



обладает высокими антиоксидантными свойствами. За счет этого обеспечивается дополнительная защита клеток кожи. Антиоксидантное действие усиливается благодаря термальной воде Avène и метаболитам *Aquafilus dolomiae*. Это способствует восстановлению физиологии эпидермального барьера.

Преимущества серии «Белая линия» Avène:

- 100%-ная минеральная защита от ультрафиолетовых лучей А и В;
- максимальная фотостабильность;
- защита от свободных радикалов;
- отсутствие парабенов и отдушек;
- сверхводостойкие формулы.

Линия фотозащитных средств Avène создана в соответствии с европейскими стандартами для сверхчувствительной, очень сухой, раздраженной кожи, интолерантной к химическим фильтрам

и отдушкам, восстановления кожи после цитостатической терапии.

В целях обеспечения надежной фотопротекции необходим правильный режим нанесения препаратов:

- равномерно за 30 минут перед выходом на солнце;
- повторное нанесение каждые два-три часа, а также после купания.

Важно подчеркнуть, что использование средств не должно служить поводом более длительного пребывания на солнце. Кроме того, следует избегать прямых солнечных лучей и открытых солнечных участков с 12.00 до 16.00.

Таким образом, показания для применения лечебных стерильных средств бренда Avène достаточно широкие. Прежде всего это ксерозы, развивающиеся при проведении химиотерапии, при

атопическом дерматите, ихтиозе, после ПУВА-терапии, лечения ретиноидами, при эндокринопатиях (сахарный диабет, гипотиреоз), гиповитаминозах.

Длительный опыт применения стерильной лечебной косметики в комплексной топической терапии ксерозов свидетельствует о высокой ее эффективности и отличной переносимости. Следует также отметить высокие потребительские качества этих средств.

Безусловным преимуществом сертифицированных препаратов линии XeraCalm A.D для полноценного ухода за сухой и очень сухой, раздраженной кожей, разработанных фармацевтической лабораторией Avène (Pierre Fabre Laboratories, Франция), является стерильность и малокомпонентный состав. Это гарантирует отсутствие рисков развития неблагоприятных реакций. ●

Литература

1. *Addor F.A.S., Aoki V.* Skin barrier in atopic dermatitis // *An. Bras. Dermatol.* 2010. Vol. 85. № 2. P. 184–194.
2. *Agache P., Mary S., Muret P. et al.* Assessment of the water content of the stratum corneum using a sorption-desorption test // *Dermatology.* 2001. Vol. 202. № 4. P. 308–313.
3. *Lodén M., Olsson H., Axéll T., Linde Y.W.* Friction, capacitance and transepidermal water loss (TEWL) in dry atopic and normal skin // *Br. J. Dermatol.* 1992. Vol. 126. № 2. P. 137–141.
4. *Elias P.M.* Therapeutic implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis // *Ann. Dermatol.* 2010. Vol. 22. № 3. P. 245–254.
5. *Lee S.H., Jeong S.K., Ahn S.K.* An update of the defensive barrier function of skin // *Yonsei Med. J.* 2006. Vol. 47. № 3. P. 293–306.
6. *De Luca C., Valacchi G.* Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli // *Mediators Inflamm.* 2010. Vol. 2010. ID 321494.
7. *Namazi M.R.* Nicotinamide as a potential addition to the anti-atopic dermatitis armamentarium // *Int. Immunopharmacol.* 2004. Vol. 4. № 6. P. 709–712.
8. *Tanno O., Ota Y., Kitamura N. et al.* Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 143. № 3. P. 524–531.
9. *Hara M., Verkman A.S.* Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. № 12. P. 7360–7365.

Conceptual Approach to Improving of the Life Quality of Patients with Cancer Pathology

Ye.S. Snarskaya, MD, PhD, Prof., L.M. Shnakhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Aggressive systemic antitumor therapy, which is needed by patients with cancer pathology, decreases the functional reserves of the body. First of all, this applies to the restoration of intensively dividing cells – cells of the epidermis and hair follicles. Therefore, according to the modern concept for such therapy performing the complex topical skin therapy is recommended. It can improve not only the tolerability of treatment, but also the quality of patients' life. Comprehensive rehabilitation measures for maintaining the physiological functions of the skin and its appendages should include hygienic and restorative care with the use of topical medications.

The article discusses the means of care for dry skin of XeraCalm A.D line and how to use them.

Key words: anticancer systemic therapy, xerosis, treatment, care, XeraCalm A.D sterile medical series

EAU THERMALE Avène

успокаивающая сила воды

XeraCalm A.D

Эффективно успокаивает сухую,
склонную к зуду кожу⁽¹⁾.

Для кожи, склонной к atopическому дерматиту и зуду, характерен порочный круг: расчесывание разрушает кожный барьер, кожа становится раздраженной и уязвимой.

XeraCalm A.D Eau Thermale Avène – линейка средств, которые успокаивают зуд⁽²⁾ благодаря эксклюзивному биотехнологическому активному компоненту I-modulia®.

В результате использования кожа надолго успокоена и надежно защищена. И вся семья наконец обретает спокойствие.

ИННОВАЦИЯ

СТЕРИЛЬНАЯ КОСМЕТИКА: ГАРАНТИРОВАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ.



- Только тщательно отобранные компоненты
- Без консервантов
- Эксклюзивная туба с высокой степенью герметичности
- Не нарушает микробиом кожи

Узнать больше о стерильной косметике вы можете на сайте:
www.aveno.ru

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Avène
PARIS


Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique



¹Среднее время исчезновения зуда 5 дней (Исследование IV фазы при участии 1711 пациентов Observational study, Obs. RV4429A, RV4427A, 2014-2018) Франция, Заморские территории, Италия.
²75% пациентов использовали XeraCalm A.D 1-2 раза в день в течение 7 дней для лечения хронического зуда, сопровождающегося зудом.
³Вызванный сухостью кожи.

Реклама



Современная концепция наследуемости витилиго

Е.В. Дворянкова, д.м.н., И.М. Корсунская, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Корсунская И.М. Современная концепция наследуемости витилиго // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 32–35.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-9-32-35

Витилиго – аутоиммунный гипомеланоз со сложным механизмом наследования. На сегодняшний день определено 54 локуса генов, ответственных за его развитие. Согласно результатам современных исследований, наследуемость отмечается у 40% пациентов. Однако генетический фактор присутствует приблизительно в 80% случаев. Остальные 20% случаев предположительно обусловлены воздействием внешних факторов.

Дальнейшее исследование модели генетической обусловленности витилиго послужит инструментом для изучения других аутоиммунных заболеваний с полигенным риском наследования и развития персонализированной медицины.

Ключевые слова: витилиго, генетическая обусловленность, GWAS, дебют витилиго, MHC enhancer

Витилиго – одно из первых заболеваний кожи, описанное в «Трактате о цвете кожи человека» французским хирургом Клодом-Николя Ле Кат (1765 г.). Несмотря на столь давнее знакомство медицинского сообщества с данным дерматозом, причины и механизмы его развития остаются недостаточно изученными.

Генетическое подтверждение аутоиммунной теории развития

Одной из основных теорий развития витилиго является генетическая обусловленность. Впервые о наследовании витилиго было сообщено в 1950 г.: G. Stüttgen и H. Teindel одновременно описали случаи развития заболевания у нескольких близких родственников в нескольких семьях

[1, 2]. В частности, G. Stüttgen отметил, что помимо витилиго несколько членов наблюдаемых семей страдали аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Он также предположил, что наследование витилиго может зависеть как от доминантных, так и от рецессивных факторов.

Термин «аутоиммунный» применительно к витилиго впервые употребил R. de Mowbray (1965 г.) [3] в сообщении о пациенте, страдающем данным заболеванием, а также пернициозной анемией, аутоиммунной патологией щитовидной железы и сахарным диабетом 1-го типа.

В середине 1960-х гг. появились новые методы изучения генетической основы витилиго и выявления генов, обуславливающих его развитие.

На сегодняшний день с помощью метода полигеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association studies, GWA study – GWAS), позволяющего установить связь между геномными вариантами и фенотипическими признаками, определено 54 локуса генов, ответственных за развитие витилиго. В данном случае речь идет о методе поиска связи между однонуклеотидными полиморфизмами и заболеваниями человека. В ходе таких исследований помимо генетических факторов риска развития витилиго были определены биологические основы восприимчивости к болезни. Это в свою очередь позволило начать разработку новых методов лечения.

Установлено, что большинство выделенных локусов генов являются регулярными [4]. Так, варианты с наибольшим общим влиянием на риск развития витилиго в масштабах всего генома находятся на хромосоме 6, в областях основного комплекса гистосовместимости I и II классов [5, 6]. Около 85% идентифицированных генов кодируют белки, участвующие в иммунных реакциях и апоптозе [7]. Кроме того, в ходе независимых генетических исследований других аутоиммунных заболеваний было идентифицировано около половины генов, которые эпидемиологически связаны с витилиго, что также поддерживает концепцию общей аутоиммунной предрасположенности к развитию данного гипомеланоза [8].



Наследуемость

Необходимо отметить, что при применении разных аналитических подходов для оценки риска развития витилиго вследствие генетической изменчивости (наследуемости) учитывалось, что другим фактором может быть воздействие окружающей среды. Большинство аналитических подходов основаны на оценке наличия заболевания у членов семьи больного либо в парах близнецов. Эти данные сравнивали с генетическими маркерами, полученными от субъектов без витилиго [9]. Количество таких субъектов варьировалось от сотен тысяч до нескольких миллионов. Такой анализ позволяет получить реальные величины наследуемости конкретного заболевания. Установлено, что в европейской популяции общая наследуемость витилиго достигает практически 40% [10], среди близнецов – 75–84% [7], в зависимости от типа изучаемых родов. В других популяциях встречаемость данного дерматоза среди близнецов колебалась от 50 до 80% [10, 11].

Полученные результаты свидетельствуют, что различие по заболеваемости в разных популяциях невелико. Однако она выше среди близнецов. Аналогичный показатель для других заболеваний с полигенным наследованием в данной когорте составляет 30–50% [12].

Таким образом, в европейской популяции риск развития витилиго в 80% случаев связан с генетическими факторами. Остальные 20% случаев наследуемости, а также 23% общего риска развития витилиго приходятся на редкие варианты (частота микронных аллелей от 0,01 до 0,0001).

Согласно результатам последних исследований, общие генетические варианты (частота обнаружения аллелей риска – более 0,01) составляют около 71% общей наследуемости витилиго и около 53% общего риска развития витилиго, причем значительная доля приходится на 50 общегеномных значимых локусов, идентифицированных с помощью GWAS [6]. Полученные данные позволяют предположить, что генетическая архитектура витилиго может быть менее полигенной, чем у других генетически сложных заболеваний.

Оценка риска полигенного наследования витилиго имеет высокую прогностическую ценность. Относительный риск (ОР) составил 8,79, что существенно выше, чем при оценке полигенного риска других генетически сложных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ОР – 4,83), сахарный диабет 2-го типа (ОР – 3,30), воспалительные заболевания кишечника (ОР – 3,87), рак молочной железы (ОР – 3,36) [13].

Крупномасштабные эпидемиологические исследования наследуемости показали, что подавляющее большинство (91%) клинических случаев являются симплексными, то есть когда близкие родственники, страдающие витилиго, неизвестны, около 9% – мультиплексными семейными кластерами, когда известно несколько близких родственников с данной патологией [14]. Полигенный риск витилиго у пробандов таких мультиплексных семейств значительно выше, чем в симплексных случаях. Кроме того, в мультиплексных семьях общий полигенный риск развития заболевания наиболее часто передается от родственников с визуально неизменной кожей, без явных признаков депигментирующего заболевания.

Таким образом, полигенное наследование витилиго выявляется как в симплексных, так и в мультиплексных случаях, с участием одних и тех же локусов генов, которые были обнаружены с помощью GWAS преимущественно в симплексных случаях. Подавляющее большинство мультиплексных семейств несут и передают большое количество общих аллелей предрасположенности к заболеванию, но с относительно низким процентом случаев его клинического проявления.

Особенности дебюта

Витилиго считается заболеванием молодых, так как его дебют приходится преимущественно на возраст моложе 20 лет. Однако эпидемиологический анализ, проведенный в европейской популяции, свидетельствует о бимодальном распределении дебюта витилиго [6], так же как при некоторых других аутоиммунных

заболеваниях, например при сахарном диабете 1-го типа и ревматоидном артрите.

Согласно результатам эпидемиологического исследования возраста начала витилиго у европейцев, в последнее время наблюдается значимая тенденция к увеличению такового [15]. Ретроспективно были проанализированы данные 4406 больных с 1951 по 2013 г. Средний возраст дебюта за указанный период повысился в два раза. Изменение было наиболее выраженным с 1973 и 2000 г. Так, до 1970 г. начало заболевания приходилось на возраст $14,6 \pm 9,4$ года. С 1973 г. возраст дебюта витилиго увеличивался примерно на четыре месяца в год и стабилизировался только в 2004 г. Таковой составлял $30,2 \pm 17,3$ года. Аналогичная ситуация прослеживалась как в Европе, так и в Северной Америке. Поскольку генетика не изменилась, возрастной сдвиг дебюта заболевания свидетельствовал о том, что с 1973 и 2000 г. либо уменьшилось воздействие триггерных факторов, либо изменилась биологическая реакция на них. Наиболее очевидной причиной, по мнению авторов исследования, является увеличивающаяся из года в год частота применения солнцезащитных средств.

Последние данные указывают на то, что средний возраст дебюта витилиго составляет $25,9 \pm 16,6$ года и, по-видимому, включает две пересекающиеся возрастные группы: ранняя группа (около 38% случаев) – средний возраст начала заболевания $10,3 \pm 5,6$ года, поздняя группа (примерно 62% случаев) – $34,0 \pm 14,5$ года [6]. Отдельные генетические анализы в данных группах показали, что известные локусы, определенные с помощью GWAS, вносят одинаковый вклад в развитие заболевания. Тем не менее стратифицированный анализ, проведенный в ранней группе, позволил выявить новую, очень сильную специфическую ассоциацию с необычным инсерционно-делеционным полиморфизмом в области II класса МНС на хромосоме 6, так называемый гаплотип МНС enhancer. Гаплотип, который содержит два варианта МНС enhancer, специфически связан с очень высоким ри-



ском развития витилиго (ОР – 8,1) и ранним началом заболевания, преимущественно в возрасте от пяти до девяти лет.

Функциональные исследования доказали, что гаплотип раннего витилиго высокого риска ассоциируется с повышенной экспрессией как мРНК HLA-DQB1, так и общего белка HLA-DQ на моноцитах и дендритных клетках в периферической крови. Повышенная экспрессия HLA II класса может способствовать презентации триггерных антигенов на поверхности этих антигенпрезентирующих клеток, увеличивая вероятность аутореактивной активации Т-клеток. Расширенный гаплотип MHC enhancer с высоким риском раннего развития также несет классические аллели HLA: HLA-DRB1*13:01, HLA-DRB3*01:01, HLA-DQA1*01:03, HLA-DQB1*06:03. Генетический анализ свидетельствует, что сами по себе данные классические аллели HLA не обуславливают риск развития витилиго. Скорее всего, они являются некодирующей вариацией enhancer, которая и предрасполагает к возникновению витилиго. Это согласуется с повышенной экспрессией гена HLA-DQB1 при раннем дебюте заболевания. Тем не менее распространенность других ассоциированных аутоиммунных заболеваний в ранней группе была ниже, чем в поздней группе, – 17,0 против 22,4% случаев. При этом HLA-DRB1*13:01, который находится на гаплотипе MHC II класса, ассоциированном с очень высоким риском развития раннего витилиго, был связан с очень низким риском развития системной красной волчанки, ревматоидного артрита и сахарного диабета 1-го типа. Таким образом, рассматриваемый гаплотип может одновременно создавать высочайший риск для развития витилиго с ранним началом и обеспечивать относительную защиту от возникновения других аутоиммунных заболеваний, которые часто эпидемиологически связаны с данным гипомеланозом.

Факторы риска

Как было указано выше, в 80% случаев развитие витилиго обусловлено генетически. В 20% случаев оно яв-

ляется следствием воздействия негенетических факторов, среди которых наиболее распространенным и доказанным является феномен Кебнера. Предполагают, что повреждение кожи, возможно осложненное субклинической инфекцией, играет ключевую роль в инициации витилиго. Однако до сих пор неизвестно, индукция витилиго способна включать только один триггер или несколько. В последнем случае кумулятивный эффект с течением времени может привести к потере толерантности к аутоантигенам меланоцитов.

Обсуждение представленных данных

За последние пять лет достигнут значительный прогресс в понимании биологических основ витилиго. Это позволило с достаточной точностью оценить относительное влияние генов и факторов окружающей среды на риск развития заболевания. Генетический риск развития заболевания как на фоне общих, так и на фоне редких вариантов наследования, по видимому, является аддитивным и полигенным по своей природе, и риск от 50 общих вариантов, идентифицированных с помощью GWAS, может быть объединен в группу полигенного риска, которая в некоторой степени уже может предсказать возможность развития витилиго у конкретного индивида. Прогностическая эффективность оценки полигенного риска витилиго, несомненно, требует дальнейшей разработки и может существенно повыситься с открытием и включением в анализ дополнительных вариантов риска.

До настоящего времени не были точно определены генетически обусловленные подгруппы витилиго, которые имеют разную базовую полигенную патобиологию. Возможность правильно распределять конкретные клинические случаи витилиго в генетически определенные полигенные подгруппы способна улучшить определение специфичных для подгрупп показателей полигенного риска, которые включают локусы, соответствующие каждой подгруппе. Все локусы генов, ответственные за развитие витилиго, были выявлены путем сравнения биологического

материала, полученного от больных европейцев, с контрольными образцами, взятыми у лиц с визуально неизменной кожей либо у ближайших родственников больных без признаков данной патологии. Таким образом, все эти локусы ассоциированы со статусом «случай против контроля» или, для гаплотипа MHC высокого риска, с ранним началом витилиго. Однако до сих пор неизвестно, влияет ли какой-либо из этих локусов или все они на клиническое течение витилиго и прогноз заболевания.

Важно отметить, что оценка полигенного риска развития витилиго, основанная на результатах генетических исследований суперпопуляции европеоидной расы, может быть неприменима к другим суперпопуляциям, в которых могут преобладать иные этиологически значимые локусы и аллели.

В настоящее время витилиго рассматривается как заболевание с полигенным наследованием множественных аллелей риска, которые, однако, вызывают относительно небольшие клинические проявления. Поэтому рассматривать только вариант полигенного наследования не представляется верным. Редкие случаи развития витилиго могут быть результатом передачи только одного или нескольких редких локусов, которые еще не были обнаружены, как это имеет место при редких менделевских множественных аутоиммунных синдромах, к которым иногда относят витилиго. Соответственно геномный анализ мультиплексных семейств больных витилиго, которые передают низкий полигенный риск развития заболевания посредством известных локусов, может позволить обнаружить редкие либо частные варианты, которые имеют чрезвычайно высокий генетический риск. И наоборот, некоторые мультиплексные семьи с низким полигенным риском могут подвергаться воздействию необычного либо чрезвычайно сильного внешнего фактора. В любом случае исследование причин возникновения семейных кластеров с явно низким полигенным риском развития ви-



витиго представляется многообещающим для установления новых генетических и негенетических причин развития заболевания.

На сегодняшний день получено недостаточно данных о факторах экологического риска или триггерах витилиго. Прежде всего это связано с трудностями в реализации надежных методов их выявления, регистрации и отслеживания. В то же время тенденция к повышению возраста дебюта витилиго при изменности генетических тригге-

ров свидетельствует о значимом влиянии потенциальных экологических триггеров.

Учитывая, что наследуемость витилиго довольно высока, риск витилиго в основном полигенный (54 локуса, выявленные с помощью GWAS), оценка полигенного риска, аддитивно сочетающая эти локусы, достаточно точна, данное заболевание можно считать идеальной моделью для проверки общих гипотез генетической архитектуры и наследования сложных заболеваний.

Оценка полигенного риска развития витилиго была использована для изучения природы наследования сложных заболеваний в мультиплексных семьях по сравнению с симплексными случаями. В обоих отмечен полигенный риск из одних и тех же локусов.

Таким образом, витилиго можно рассматривать как модель для исследования генетической архитектуры ряда болезней, а также для прогностических аспектов персонализированной медицины. ●

Литература

1. Stüttgen G. Die Vitiligo in erbbiologischer Betrachtung // Zeitschr Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 1950. Vol. 9. P. 451–457.
2. Teindl H. Familiäre Vitiligo // Zeitschr Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 1950. Vol. 9. P. 456–462.
3. De Mowbray R. Addison's disease with vitiligo, Addisonian anaemia, primary hypothyroidism and diabetes mellitus // Proc. Royal Soc. Med. 1965. Vol. 58. P. 78–79.
4. Jin Y, Andersen G, Yorgov D. et al. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants // Nat. Genet. 2016. Vol. 48. № 11. P. 1418–1424.
5. Cavalli G., Hayashi M., Jin Y. et al. MHC class II super-enhancer increases surface expression of HLA-DR and HLA-DQ and affects cytokine production in autoimmune vitiligo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. Vol. 113. № 5. P. 1363–1368.
6. Jin Y, Roberts G.H.L., Ferrara T.M. et al. Early-onset autoimmune vitiligo associated with an enhancer variant haplotype that upregulates class II HLA expression // Nat. Commun. 2019. Vol. 10. № 1. P. 391.
7. Roberts G.H.L., Santorico S.A., Spritz R.A. Deep genotype imputation captures virtually all heritability of autoimmune vitiligo // Hum. Mol. Genet. 2020. P. ddaa005.
8. Roberts G.H.L., Spritz R.A. Genetics of Vitiligo, 2018.
9. Lee S.H., Wray N.R., Goddard M.E., Visscher P.M. Estimating missing heritability for disease from genome-wide association studies // Am. J. Hum. Genet. 2011. Vol. 88. № 3. P. 294–305.
10. Zhang Y, Cai Y, Shi M. et al. The prevalence of vitiligo: a meta-analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 9. P. e0163806.
11. Arcos-Burgos M., Parodi E., Salgar M. et al. Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA // Hum. Genet. 2002. Vol. 110. № 4. P. 334–342.
12. Polderman T.J., Benyamin B., de Leeuw C.A. et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies // Nat. Genet. 2015. Vol. 47. № 7. P. 702–709.
13. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations // Nat. Genet. 2018. Vol. 50. № 9. P. 1219–1224.
14. Roberts G.H.L., Paul S., Yorgov D. et al. Family clustering of autoimmune vitiligo results principally from polygenic inheritance of common risk alleles // Am. J. Hum. Genet. 2019. Vol. 105. № 2. P. 364–372.
15. Jin Y, Santorico S.A., Spritz R.A. Pediatric to adult shift in vitiligo onset suggests altered environmental triggering // J. Invest. Dermatol. 2020. Vol. 140. № 1. P. 241–243.

The Modern Concept of Heritability of Vitiligo

Ye.V. Dvoryankova, MD, PhD, I.M. Korsunskaya, MD, PhD, Prof.

Center for Physical and Chemical Pharmacology Theoretical Problems

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

Vitiligo is an autoimmune hypomelanosis with the complex inheritance mechanism. To date, there were identified 54 loci of genes responsible for its development. According to the results of modern research, vitiligo heritability is observed in 40% of patients. However, the genetic factor presents in about 80% of cases. The remaining 20% is assumed to be due to external factors.

Further research into the vitiligo genetic conditioning model will serve as a tool for studying other autoimmune diseases with the polygenic risk of inheritance and the development of personalized medicine.

Key words: vitiligo, genetic conditioning, GWAS, vitiligo debut, MHC enhancer



¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Особенности сексуальной дисфункции при псориазе

Е.В. Дворянкова, д.м.н.¹, И.М. Корсунская, д.м.н., проф.¹,
Д.Р. Мильдзихова¹, Н.А. Шевченко²

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

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Мильдзихова Д.Р., Шевченко Н.А. Особенности сексуальной дисфункции при псориазе // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-9-36-39

Кожные заболевания значимо воздействуют на психоэмоциональный статус пациентов. В частности, клинические проявления псориаза влияют на самооценку, восприятие тела и, следовательно, сексуальную жизнь. Причиной сексуальной дисфункции у больных псориазом может быть как соматическая отягощенность (сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и др.), так и психологические факторы (выраженная тревожность, депрессия).

Ключевые слова: псориаз, психоэмоциональный статус, сексуальная дисфункция

Введение

Заболевания кожи признано считать менее серьезными, чем патологии других органов и систем, поскольку они не представляют угрозы для жизни пациентов. Однако хронический и рецидивирующий характер течения может значительно воздействовать на психоэмоциональную сферу и качество жизни больных. Так, клинические проявления дерматоза отрицательно влияют на восприятие тела как больными, так и окружающими, что приводит к снижению самооценки и уровня социальной адаптации. Кроме того, оценка тяжести патологии

часто зависит от степени ее воздействия на психоэмоциональную сферу пациентов, а не от физических проявлений. В немалой степени это относится к псориазу. Псориаз – хроническое воспалительное неинфекционное заболевание кожи мультифакториальной природы. В основе его развития лежит гиперпролиферация эпидермальных клеток, нарушение кератинизации и воспаление в дерме, которые поддерживаются Т-клеточными иммунными реакциями.

При псориазе наблюдаются нарушение роста и дифференцировки клеток эпидермиса, множествен-

ные биохимические, иммунологические и сосудистые изменения. Необходимо отметить, что механизм развития псориаза недостаточно изучен. Однако полигенный тип наследования патологии не вызывает сомнений.

В настоящее время установлено, что псориаз часто ассоциируется с некоторыми метаболическими и системными нарушениями. Речь, в частности, идет о сахарном диабете, атеросклерозе, метаболическом синдроме, сердечно-сосудистых заболеваниях, неалкогольном жировом гепатозе [1]. В то же время для больных псориазом свойственен ряд особенностей психоэмоциональной сферы: формирование негативных иррациональных установок в виде ослабления социальных контактов, избирательность в отношении определенных видов коммуникаций и мест, подчинение гардероба и макияжа хамелеонской мимикрии, разрушение привычного восприятия самого себя, наличие суицидальных мыслей и симптомов [2]. Это обуславливает создание специфической внутренней картины болезни. Внутренняя картина болезни представляет собой комплекс аффективно-когнитивного реа-



гирования, который непосредственно связан с имеющимся соматическим расстройством и проявляется в виде специфических клинико-психологических особенностей. Данный комплекс характеризуется взаимосвязью когнитивных, эмоциональных и поведенческих компонентов в самосознании и самоотношении больных и влияет на все стороны жизни, участвуя в изменении жизненных смыслов и непосредственно влияя на течение, прогноз и исход заболевания [3]. Высокий уровень тревоги и депрессии, чувство беспомощности, низкая самооценка, склонность к социальной изоляции, избегание создания семьи или рождения детей из-за возможности наследования болезни [4] – все это способно повлиять на половую функцию таких больных.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, сексуальное здоровье – это состояние физического, эмоционального, психического и социального благополучия, связанное с сексуальностью [5].

В настоящее время выделяют три основных компонента сексуального здоровья:

- 1) способность к наслаждению и контролю сексуального и детородного поведения в соответствии с нормами социальной и личной этики;
- 2) свобода от страха, чувства стыда и вины, ложных представлений и других психологических

факторов, подавляющих сексуальную реакцию и нарушающих сексуальные взаимоотношения;

- 3) отсутствие органических расстройств, заболеваний и недостаточностей, мешающих осуществлению сексуальных и детородных функций.

Развитие сексуальной дисфункции у больных псориазом в первую очередь связывают с тревогой и депрессией, злоупотреблением алкоголем, а также коморбидными состояниями и заболеваниями (патологией сердечно-сосудистой системы, метаболическим синдромом, сахарным диабетом и др.). Однако исследование, проведенное в 1997 г. М.А. Gupta и соавт., показало, что сексуальная функция нарушена у 40,8% пациентов с псориазом, даже после исключения таких факторов, как чрезмерное употребление алкоголя и депрессия [6].

О снижении сексуальной активности после развития заболевания сообщает примерно четверть больных [7].

В настоящее время характер и механизмы влияния псориаза на сексуальное здоровье не до конца установлены. Как отмечалось ранее, снижение либидо может быть связано с косметическим дефектом кожного покрова, чувством неловкости, неудобства из-за шелушения кожи, а также из-за необходимости применять топические препараты, депрессией, эректильная дисфункция

может развиваться вследствие малоподвижного образа жизни, сопутствующих заболеваний, таких как атеросклероз, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром [8].

Сексуальная функция у мужчин и женщин имеет свои особенности. Следовательно, нарушения, развивающиеся под воздействием тех или иных факторов, в том числе хронических заболеваний, у лиц разного пола будут различаться.

Сексуальная дисфункция у женщин

Многие пациентки с псориазом указывают на трудности в сексуальных отношениях, которые приводят к сильному стрессу и снижению качества жизни [9]. Однако исследований сексуальной функции у женщин, страдающих псориазом, было проведено мало. Поэтому до сих пор не сформировано единого мнения о характере и причинах сексуальной дисфункции у этой категории больных, а также не определен инструмент для ее оценки.

Необходимо отметить, что заключение о трудностях в сексуальных отношениях у женщин с псориазом основывалось главным образом на анализе соответствующих разделов разных опросников для оценки качества жизни. Однако существует ряд исследований, подтвердивших этот факт.

Так, результаты исследования, проведенного в Бразилии, свидетельствовали, что из 150 респонденток с псориазом у 68% имела место сексуальная дисфункция [9]. Другое аналогичное исследование по оценке сексуальной функции у женщин с псориазом было проведено в Великобритании. Ученые использовали опросник для определения индекса женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index – FSFI). Из 102 пациенток, принявших участие в исследовании, у 48,7% были обнаружены признаки сексуальной дисфункции (изменение во влечении, воз-

Снижение либидо может быть связано с косметическим дефектом кожного покрова, чувством неловкости, неудобства из-за шелушения кожи, а также из-за необходимости применять топические препараты, депрессией, эректильная дисфункция может развиваться вследствие малоподвижного образа жизни, сопутствующих заболеваний (атеросклероз, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром)



буждении, получении оргазма и удовлетворении от полового контакта) [7].

Большое значение в развитии сексуальной дисфункции у пациентов с псориазом имеет локализация высыпаний – на половых органах. По разным данным, распространенность псориатических поражений на гениталиях варьируется от 35 до 42% [10].

Кроме того, у женщин отмечена корреляция между тяжестью псориаза и выраженностью сексуальной дисфункции [11].

Как было отмечено ранее, нарушение сексуальной функции при псориазе чаще связывают с депрессией. В то же время в одном из исследований установлено, что депрессия не оказывала дополнительного негативного влияния на сексуальную функцию у пациентов с псориазом [12]. Это противоречие может быть объяснено следующим образом. Псориаз приводит к изменению восприятия больным собственного тела, низкой самооценке, воспринимаемой стигматизации и потере уверенности в себе, что может способствовать развитию сексуальной дисфункции независимо от наличия депрессии.

Эректильная дисфункция у мужчин

Сексуальная дисфункция у мужчин с псориазом может развиваться по тем же причинам, что и у женщин, а также на фоне снижения эрекции.

Эректильная дисфункция определяется как персистирующая неспособность достичь и/или поддерживать эрекцию во время полового акта. Эректильная дисфункция – один из факторов здоровья, который оказывает большее влияние на самооценку. Известно, что эректильная дисфункция ассоциируется с утратой уверенности в себе, развитием стресса и депрессии.

Сильный психоэмоциональный стресс, под воздействием которого находятся больные псориазом, также приводит

Причиной снижения половой функции могут быть гормональные нарушения. Так, у страдающих псориазом мужчин наблюдается снижение уровня общего тестостерона и повышение уровня эстрадиола в периферической крови.

С возрастом тяжесть эректильной дисфункции и ее распространенность повышаются

к нарушениям в половой сфере и эрекции. Порядка 44,7% мужчин с псориазом считают, что они вызывают отвращение. Ощущение собственной непривлекательности или неловкости во время обострения псориаза часто усугубляет и без того низкую самооценку, что может приводить к развитию эректильной дисфункции [13].

Помимо психоэмоциональных факторов на нарушение сексуальной функции у пациентов с псориазом могут оказывать влияние сопутствующие заболевания. Так, атеросклероз считается основной причиной эректильной дисфункции, особенно при поражении сосудов органов малого таза. Эндотелиальная дисфункция приводит не только к развитию сердечно-сосудистых событий, но и негативно влияет на половую функцию, в том числе эрекцию [14].

Распространенность сексуальной дисфункции среди мужчин, страдающих дерматологическими заболеваниями, достигает 60% при оценке, проведенной с использованием пяти пунктов Международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function 5 – IIEF-5) [15]. Согласно результатам исследований, данным расстройством страдает 56% пациентов с легкой формой псориаза, 46,6% – с тяжелой формой заболевания, 23,3% лиц контрольной группы [16].

Факторами риска развития эректильной дисфункции у больных псориазом признаны дислипидемия, артериальная гипертензия, сахар-

ный диабет, ожирение, метаболический синдром и депрессия. Независимо от наличия сахарного диабета и курения эректильная дисфункция является фактором сердечно-сосудистого риска, причем уровень этого риска аналогичен уровню риска у умеренных курильщиков [17]. Между возникновением эректильной дисфункции и развитием сердечно-сосудистых событий в среднем проходит от трех до пяти лет [18]. Таким образом, нарушение в сексуальной сфере у мужчин с псориазом может служить дополнительным признаком дебюта сердечно-сосудистых заболеваний.

Развитие эректильной дисфункции у больных псориазом также может объясняться особенностями образа жизни: снижением либо отсутствием физической нагрузки, наличием вредных привычек.

Кроме того, причиной снижения половой функции могут быть гормональные нарушения. Так, у страдающих псориазом наблюдается снижение уровня общего тестостерона и повышение уровня эстрадиола в периферической крови.

При этом с возрастом тяжесть эректильной дисфункции и ее распространенность повышаются [19, 20].

Заключение

Сексуальное здоровье – важная составляющая общего здоровья. У пациентов с псориазом высок риск развития сексуальной дисфункции. Основными фак-



торами возникновения такой считаются возраст, тяжесть заболевания, высыпания в области половых органов, псориатический артрит и психоэмо-

циональные нарушения. Роль в этом процессе соматических сопутствующих заболеваний, включая метаболический синдром, остается спорной.

Косвенным подтверждением влияния псориаза на состояние половой функции является ее улучшение на фоне лечения заболевания кожи. ●

Литература

- Yang Y.W., Keller J.J., Lin H.C. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study // Br. J. Dermatol. 2011. Vol. 165. № 5. P. 1037–1043.
- Kouris A., Platsidaki E., Kouskoukis C., Christodoulou C. Psychological parameters of psoriasis // Psychiatriki. 2017. Vol. 28. № 1. P. 54–59.
- Ружинских Г.А. Клинико-психологические особенности внутренней картины болезни у больных псориазом и псориатическим артритом // Неврологический вестник. 2015. № 4. С. 34–39.
- Jones J.B. Psoriasis // Medicines. 2005. Vol. 33. № 1. P. 55–56.
- www.who.int/reproductivehealth/topics/sexual_health/sh_definitions/en/.
- Gupta M.A., Gupta A.K. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients // Int. J. Dermatol. 1997. Vol. 36. № 4. P. 259–262.
- Meeuwis K.A., de Hullu J.A., van de Nieuwenhof H.P. et al. Quality of life and sexual health in patients with genital psoriasis // Br. J. Dermatol. 2011. Vol. 164. № 6. P. 1247–1255.
- Wojciechowska-Zdrojowy M., Reid A., Szepietowski J.C., Wojciechowski A. Analysis of sexual problems in men with psoriasis // J. Sex Marital Ther. 2018. Vol. 44. № 8. P. 737–745.
- Kurizky P.S., Mota L.M. Sexual dysfunction in patients with psoriasis and psoriatic arthritis – a systematic review // Rev. Bras. Reumatol. 2012. Vol. 52. № 6. P. 943–948.
- Meeuwis K.A.P., Potts Bleakman A., van de Kerkhof P.C.M. et al. Prevalence of genital psoriasis in patients with psoriasis // J. Dermatolog. Treat. 2018. Vol. 29. № 8. P. 754–760.
- Al-Mazeedi K., El-Shazly M., Al-Ajmi H.S. Impact of psoriasis on quality of life in Kuwait // Int. J. Dermatol. 2006. Vol. 45. № 4. P. 418–424.
- Sarbu M.I., Tampa M., Sarbu A.E., Georgescu S.R. Sexual dysfunctions in psoriatic patients // JMMS. 2014. Vol. 1. № 1. P. 19–27.
- Hackett G., Dean J., Kell P. British society for sexual medicine guidelines on the management of erectile dysfunction // www.bssm.org.uk/downloads/BSSM_ED_Management_Guidelines_2007.
- Шевченко О.П., Дворянкова Е.В., Шевченко А.О. Статины у больных хроническими воспалительными заболеваниями кожи: эффективность, безопасность, перспективы клинического применения // Consilium Medicum. 2010. № 5. С. 135–140.
- Goulding J.M., Price C.L., Defty C.L. et al. Erectile dysfunction in patients with psoriasis: increased prevalence, an unmet need, and a chance to intervene // Br. J. Dermatol. 2011. Vol. 164. № 1. P. 103–109.
- Bardazzi F., Odorici G., Ferrara F. et al. Sex and the PASI: patients affected by a mild form of psoriasis are more predisposed to have a more severe form of erectile dysfunction // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016. Vol. 30. № 8. P. 1342–1348.
- Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J. et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease // JAMA. 2005. Vol. 294. № 23. P. 2996–3002.
- Jackson G., Boon N., Eardley I. et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus // Int. J. Clin. Pract. 2010. Vol. 64. № 7. P. 848–857.
- Eltaweel A.E.A.I., Mustafa A.I., El-Shimi O.S., Algaod F.A. Sex hormones, erectile dysfunction, and psoriasis; a bad friendship! // Int. J. Dermatol. 2018. Vol. 57. № 12. P. 1481–1484.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.

Features of Sexual Dysfunction in Psoriasis

Ye.V. Dvoryankova, MD, PhD¹, I.M. Korsunskaya, MD, PhD, Prof.¹, D.R. Mildzikhova¹, N.A. Shevchenko²

¹ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

Skin diseases significantly affect the psycho-emotional status of patients. In particular, clinical manifestations of psoriasis affect self-esteem, body perception, and, consequently, the sexual life of patients. The cause of sexual dysfunction in psoriasis can be both somatic severity (cardiovascular diseases, metabolic syndrome, etc.), and psychological factors (severe anxiety, depression).

Key words: psoriasis, psycho-emotional status, sexual dysfunction

дерматовенерология



Влияние витамина D на течение атопического дерматита

Е.В. Дворянкова, д.м.н., А.Л. Пирузян, д.м.н., проф., О.Ю. Смолкина,
И.М. Корсунская, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Пирузян А.Л., Смолкина О.Ю., Корсунская И.М. Влияние витамина D на течение
атопического дерматита // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 40–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-9-40-43

Атопический дерматит – заболевание со сложным патогенезом. Как показывают результаты исследований, тяжесть его течения коррелирует с уровнем витамина D в сыворотке крови. Рассматривается современное представление о роли витамина D в формировании барьерной функции эпидермиса, иммуномодулирующих процессах и изменении функции антимикробных пептидов кожи, влияющих на клинические проявления атопического дерматита. Обоснована необходимость включения витамина D в комплексную терапию данного заболевания.

Ключевые слова: витамин D, атопический дерматит, гиповитаминоз

Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, вызывающее ксероз кожного покрова и характеризующееся зудом и высыпаниями, затрагивающими определенные участки тела. По мере того как заболевание прогрессирует от острого к подострому, к хронической стадии повышается интенсивность зуда и риск присоединения вторичных инфекций. В ряде исследований изучалась связь между дефицитом витамина D и развитием атопического дерматита. Генетические полимор-

физмы, включая те, которые связаны с рецептором витамина D и мутацией гена филагрина (до 50% популяции с атопическим дерматитом в зависимости от конкретной мутации), были идентифицированы как факторы, способствующие развитию данной патологии [1, 2]. Было также обнаружено, что сывороточный уровень 25(OH)D коррелирует с тяжестью течения атопического дерматита. Он ниже у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой заболевания [3, 4]. Тем не менее существуют и противоположные данные. Например, более высокое потребление

витамина D в течение первого года жизни ребенка коррелировало с повышенным риском развития атопического дерматита в течение первых шести лет. Независимо от семейного анамнеза данное заболевание было наиболее распространено у детей с самым высоким потреблением витамина D [5]. Другие исследователи не обнаружили ассоциации между развитием атопического дерматита у детей, степенью его тяжести и дефицитом витамина D [6].

С одной стороны, витамин D выступает в качестве защитного фактора, улучшая барьерные свойства кожи, с другой – в качестве фактора риска развития атопического дерматита. Эти противоречивые данные можно объяснить гипотезой, выдвинутой А.А. Venson и соавт. [7]. По мнению исследователей, существует статистически значимая нелинейная связь между уровнями 25(OH)D и иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови. Пациенты с низким уровнем витамина D (< 10 нг/мл) в сыворотке крови или с очень высоким (> 54 нг/мл) имеют значительно более высокий уровень IgE, чем относительно здоровые люди (40–50 нг/мл). Было



отмечено, что последующая коррекция уровня сывороточного содержания витамина D значительно снижает уровень IgE.

Согласно опубликованным данным, дефицит витамина D также коррелирует с выраженностью пищевой сенсibilизации. S.A. Lee и соавт. [8] при обследовании 157 больных atopическим дерматитом в возрасте от нуля до 15 лет выявили, что у 36 из них имела место пищевая аллергия. При этом сывороточный уровень витамина D был значительно выше у больных с легкими проявлениями непереносимости пищевых продуктов ($21,20 \pm 5,18$ нг/мл), чем у лиц с умеренно выраженной и тяжелой пищевой аллергией ($17,90 \pm 4,02$ и $13,30 \pm 5,11$ нг/мл соответственно).

Как было отмечено ранее, витамин D₃ играет важную роль в обеспечении барьерной функции кожи. Он модулирует структурные белки ороговевшего слоя дермы, регулируя гликерыамиды, необходимые для гидратирующего защитного липидного барьера, который поддерживает кожу увлажненной [9]. Он также модулирует врожденный иммунитет посредством производства антимикробных пептидов, кателицидина и дефензина, которые могут снизить риск инфицирования кожи [10]. Кроме того, U. Amon и соавт. указали на возможность витамина D оказывать ингибирующее влияние на продукцию моноцитов через Toll-подобные рецепторы, а также уменьшать активность дендритных клеток и снижать интенсивность высвобо-

ждения тучных клеток и интерлейкина 10 (ИЛ-10) [11]. Кроме того, они обсудили механизмы, за счет которых витамин D уменьшает высвобождение провоспалительных цитокинов из Th1-клеток и ингибирует высвобождение IgE [11]. Теоретически указанные механизмы могут уменьшить хроническое воспаление кожи.

Положительное воздействие витамина D заключается во влиянии не только на гомеостаз кальция, но и на метаболизм костной ткани. Витамин D обладает иммуномодулирующим эффектом как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Ядерные рецепторы к витамину D были обнаружены на многих иммунных клетках, таких как макрофаги, Т- и В-лимфоциты, особенно при их активации. Установлено, что активация этих рецепторов на дендритных клетках запускает антигенпрезентирующий механизм в адаптивном иммунном ответе, стимулирует активность Th2 и влияет на дифференцировку нативной Т-клетки в Th2 [12]. Кроме того, витамин D ингибирует продукцию интерферона гамма и способствует выработке ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10.

Рассматриваемый витамин стимулирует выработку и регулирует экспрессию антимикробных пептидов кожи, таких как кателицидины [13]. Учитывая вышесказанное, можно предположить, что дефицит витамина D может predisполагать к развитию суперинфекции кожи *Staphylococcus aureus* или его суперантигенами у больных atopическим дерматитом.

T.T. Wang и соавт. в исследовании *in vitro* установили, что действие антимикробных пептидов, таких как кателицидин и бета-дефензин, усиливалось после приема витамина D [14]. P.T. Liu и соавт. [15] зафиксировали антимикробный ответ, вызванный Toll-подобным рецептором и опосредованным витамином D иммунитетом.

В клинических испытаниях также показано, что добавка витамина D способствует выработке кателицидина и вызывает экспрессию LL-37.

Таким образом, витамин D способствует противомикробной активности. При более низком уровне витамина D снижается как противомикробная активность, так и внешняя переносимость патогенов, что определяет ключевую роль витамина D в патогенезе atopического дерматита [16]. Низкий уровень витамина D может ухудшить течение патологии, особенно у детей.

В обзоре S.R. Hattangdi-Haridas и соавт. [17] отмечено, что в большинстве исследований зафиксировано снижение количества кожных инфекций после приема витамина D. В некоторых работах указывалось на наличие связи между более низкой концентрацией 25(OH)D и повышением риска вторичной колонизации кожи *S. aureus* и герпесом. Это позволило предположить, что повышение уровня 25(OH)D в популяции с atopическим дерматитом может способствовать снижению риска развития и профилактике вторичных кожных инфекций. При этом ученые отметили, что данное заключение было основано на небольшом количестве исследований, данных для проведения метаанализа недостаточно.

Улучшение уровня 25(OH)D приводит к усилению активности функционального человеческого кателицидина (hCAP18) в кератиноцитах как у пациентов с atopическим дерматитом, так и у больных псориазом и лиц со здоровой кожей [18]. В поддержку вышеупомянутых механизмов следует привести данные

Витамин D₃ играет важную роль в обеспечении барьерной функции кожи. Он модулирует структурные белки ороговевшего слоя дермы, регулируя гликерыамиды, необходимые для гидратирующего защитного липидного барьера, который поддерживает кожу увлажненной. Он также модулирует врожденный иммунитет посредством производства антимикробных пептидов, кателицидина и дефензина, которые могут снизить риск инфицирования кожи



L.H. Albenali и соавт. [19]. Они указали, что более высокий уровень IgE, более высокая вирулентность и колонизация *S. aureus* были зафиксированы при низком уровне 25(OH)D в сыворотке крови. У лиц с дефицитом витамина D с помощью метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) был обнаружен значительно повышенный риск поражения кожи [20–22]. M. Udoprataikul и соавт. [23] отметили снижение колонизации *S. aureus* в детской популяции при добавлении витамина D. В свою очередь Z. Samochocki и соавт. [24] не наблюдали случаев заражения среди взрослых. L.H. Albenali и соавт. при добавлении витамина D зафиксировали четырехкратную активацию LL-37 в роговом слое и снижение выраженности атопического дерматита, осложненного герпетической экземой.

На содержание витамина D в сыворотке крови у детей влияет его величина у матери во время беременности. Так, у матерей, в крови которых содержание витамина D было достаточно высоким, рождались дети с низким риском развития атопического дерматита [25], в то время как дети матерей, у которых содержание витамина D было низким во время беременности, чаще болели указанной патологией.

В 2008 г. было проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование у детей с атопическим дерматитом [26]. Больные принимали витамин D в дозе 1000 МЕ/сут зимой в течение одного месяца. На фоне его приема значительно снизились клинические проявления атопического дерматита. Зна-

На содержание витамина D в сыворотке крови у детей влияет его величина у матери во время беременности. Так, у матерей, в крови которых содержание витамина D было достаточно высоким, рождались дети с низким риском развития атопического дерматита. В то же время дети матерей, у которых содержание витамина D было низким во время беременности, чаще болели атопическим дерматитом

чительное уменьшение значения шкалы оценки тяжести атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis – SCORAD) у больных, получавших витамин D в дозе 1600 МЕ/сут, было продемонстрировано в другом, достаточно крупном плацебоконтролируемом исследовании [27].

Известно, что прием витамина D приводит к синтезу и активации кателицидинов в кератиноцитах [18]. Повышенная частота развития и обострения инфекционных заболеваний кожи в зимний период может объясняться именно уменьшением продукции антимикробных пептидов кератиноцитами на фоне снижения выработки витамина D в организме.

Российские исследования также подтверждают эффективность включения препаратов витамина D в комплексную терапию атопического дерматита. В частности, в работе В.Ю. Пестовой указано, что назначение витамина D в дозе 500 мг два раза в день в течение трех недель привело к выраженному снижению показателей SCORAD [28].

Таким образом, результаты большого количества проведенных

клинических исследований свидетельствуют о роли витамина D в патогенезе атопического дерматита и положительном его влиянии на течение заболевания. Эти наблюдения подтверждаются данными фундаментальных исследований, доказавших, что витамин D воздействует на многие структуры и функции организма, в том числе на работу иммунной системы.

В настоящее время широкое использование витамина D в терапии атопического дерматита ограничено в связи с необходимостью накопления большего количества данных клинических исследований, а также отдаленных наблюдений.

Представляется целесообразным дальнейшее изучение перспектив применения витамина D в комплексной терапии атопического дерматита, уточнение эффективных терапевтических доз, а также схем и продолжительности лечения, которые должны корректироваться с учетом поступления данного витамина с продуктами питания и выработки его под воздействием естественной инсоляции и ультрафиолетового излучения в рамках физиотерапии. ●

Литература

- Liang Y., Chang C., Lu Q. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2016. Vol. 51. № 3. P. 315–328.
- Bieber T. Atopic dermatitis // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 14. P. 1483–1494.
- Oren E., Banerji A., Camargo C.A. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 121. № 2. P. 533–534.
- Peroni D.G., Piacentini G.L., Cametti E. et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children // Br. J. Dermatol. 2011. Vol. 164. № 5. P. 1078–1082.
- Bäck O., Blomquist H.K., Hernell O., Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? // Acta Derm. Venereol. 2009. Vol. 89. № 1. P. 28–32.
- Chiu Y.E., Havens P.L., Siegel D.H. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity // J. Am. Acad. Dermatol. 2013. Vol. 69. № 1. P. 40–46.



7. Benson A.A., Toh J.A., Vernon N., Jariwala S.P. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases // *Allergy*. 2012. Vol. 67. № 3. P. 296–301.
8. Lee S.A., Hong S., Kim H.J. et al. Correlation between serum vitamin D level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2013. Vol. 5. № 4. P. 207–210.
9. Oda Y., Uchida Y., Moradian S. et al. Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129. № 6. P. 1367–1378.
10. Umar M., Sastry K.S., Al Ali F. et al. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases // *Skin Pharmacol. Physiol.* 2018. Vol. 31. № 2. P. 74–86.
11. Amon U., Baier L., Yaguboglu R. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with skin diseases including psoriasis, infections, and atopic dermatitis // *Dermatoendocrinol.* 2018. Vol. 10. № 1. P. e1442159.
12. Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function // *Ann. Nutr. Metab.* 2007. Vol. 51. № 4. P. 301–323.
13. Schaubert J., Gallo R.L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? // *Exp. Dermatol.* 2008. Vol. 17. № 8. P. 633–639.
14. Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. № 5. P. 2909–2912.
15. Liu P.T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // *Science*. 2006. Vol. 311. № 5768. P. 1770–1773.
16. Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D. et al. New insights into atopic dermatitis // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113. № 5. P. 651–657.
17. Hattangdi-Haridas S.R., Lanham-New S.A., Wong W.H.S. et al. Vitamin D deficiency and effects of vitamin D supplementation on disease severity in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis in adults and children // *Nutrients*. 2019. Vol. 11. № 8. P. 1854.
18. Mallbris L., Carlen L., Wei T. et al. Injury downregulates the expression of the human cathelicidin protein hCAP18/LL-37 in atopic dermatitis // *Exp. Dermatol.* 2010. Vol. 19. № 5. P. 442–449.
19. Albenali L.H., Danby S., Moustafa M. et al. Vitamin D and antimicrobial peptide levels in patients with atopic dermatitis and atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum: a pilot study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 138. № 6. P. 1715–1719.
20. Matheson E.M., Mainous A.G., Hueston W.J. et al. Vitamin D and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage // *Scand. J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 42. № 6–7. P. 455–460.
21. Gilaberte Y., Sanmartin R., Aspiroz C. et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D and virulence genes of *Staphylococcus aureus* isolates colonizing children with atopic dermatitis // *Pediatr. Dermatol.* 2015. Vol. 32. № 4. P. 506–513.
22. Wang J.W., Hogan P.G., Hunstad D.A. et al. Vitamin D deficiency and *Staphylococcus aureus* infection in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015. Vol. 34. № 5. P. 544–545.
23. Udompataikul M., Huajai S., Chalermchai T. et al. The effects of oral vitamin D supplement on atopic dermatitis: a clinical trial with *Staphylococcus aureus* colonization determination // *J. Med. Assoc. Thai.* 2015. Vol. 98. P. S23–S30.
24. Samochocki Z., Bogaczewicz J., Jeziorkowska R. et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013. Vol. 69. № 2. P. 238–244.
25. Camargo C.A., Rifas-Shiman S.L., Litonjua A.A. et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. № 3. P. 788–795.
26. Sidbury R., Sullivan A.F., Thadhani R.I., Camargo C.A. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 159. № 1. P. 245–247.
27. Amestegani M., Salehi B.S., Vasigh M. et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study // *J. Drugs Dermatol.* 2012. Vol. 11. № 3. P. 327–330.
28. Пестова В.Ю. Применение альфакальцидола в комплексной терапии атопического дерматита // *Казанский медицинский журнал*. 2015. Т. 96. № 6. С. 952–958.

Effect of Vitamin D on the Course of Atopic Dermatitis

Ye.V. Dvoryankova, MD, PhD, A.L. Piruzyan, MD, PhD, Prof., O.Yu. Smolkina, I.M. Korsunskaya, MD, PhD, Prof.

Center for Physical and Chemical Pharmacology Theoretical Problems

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

Atopic dermatitis is a disease with the complex pathogenesis. According to the research results, the severity of its course correlates with the level of vitamin D in the blood.

Provided modern ideas about the role of vitamin D in the formation of the epidermis barrier function, immunomodulatory processes and the function of antimicrobial peptides of the skin that affect the clinical manifestations of atopic dermatitis. The necessity of vitamin D including in the complex therapy of atopic dermatitis is substantiated.

Key words: vitamin D, atopic dermatitis, hypovitaminosis



Значимость применения дерматокосметических средств в широкой врачебной практике

Практическим аспектам лечения дерматологических больных был посвящен симпозиум «Значимость применения дерматокосметических средств в широкой врачебной практике» компании Pierre Fabre, состоявшийся в рамках XIII Международного форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, 12 марта 2020 г.). В частности, были рассмотрены вопросы эффективности и безопасности дерматокосметических средств при атопическом дерматите, акне и телогеновой алопеции.



Д.м.н., профессор
А.П. Продеус

Как отметил главный педиатр детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского, главный детский аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Высшей медицинской школы, д.м.н., профессор Андрей Петрович ПРОДЕУС, за последние 50 лет иммунология стала одной из самых популярных областей медицины. Основная функция иммунной системы – борьба со всем чужеродным, в 99% случаев – с помощью

Иммунологический статус кожи при атопическом дерматите и методы его контроля

врожденного иммунитета. Важной частью иммунной системы является мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT). Она находится не только в коже и подкожной клетчатке, но также в слизистой оболочке и эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, бронхов, урогенитального тракта, глаз. В ней, по словам докладчика, концентрация дендритных клеток, которые предназначены ловить антиген, удерживать его и презентовать этот антиген игрокам иммунной системы, должна быть высокой, так как только в этом случае вырабатывается иммунологическая толерантность. К особенностям MALT кожи (skin-associated lymphoid tissue – SALT) следует отнести суходость барьера, состав микрофлоры, наличие тканеспецифической субпопуляции CLA T-клеток памяти (20 млрд), а также цитотоксических CD8+ T-клеток. В основе иммунологических нарушений при атопическом дермати-

те прежде всего лежит дисбаланс T-хелперов (Th) 1 и 2. Их антагонизм был открыт 34 года назад R.L. Coffman и T.R. Mosmann¹. У ребенка при рождении дифференцировка Th ориентирована на преимущественное образование Th2. Такой иммунный ответ препятствует отторжению плода и/или материнских тканей. После рождения должно происходить изменение дифференцировки и нормализация соотношения Th1/Th2, что является одним из главных условий созревания и оптимального функционирования иммунной системы. На сегодняшний день формирование иммуноассоциированного воспаления кожи связывают не только с дисбалансом Th1 и Th2, но и повышением дегрануляции тучных клеток, участием антигенпрезентирующих клеток, макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, а также других иммунокомпетентных клеток. Не меньшая роль отводится микробной и грибковой микрофлоре.

¹ Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W. et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins // J. Immunol. 1986. Vol. 136. № 7. P. 2348–2357.



Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre

Установлено, что комменсальные штаммы стафилококков являются основными контролерами кожной воспалительной реакции и индикаторами низкой степени развития атопического дерматита. Так, колонизация кожи новорожденного комменсальными штаммами стафилококков ассоциируется со снижением риска развития атопического дерматита в первом году жизни².

В то же время *Staphylococcus aureus* способствует развитию воспаления и зуда за счет секреции суперантигенов. Негативное воздействие *S. aureus* усиливается у пациентов с дефицитом комменсалов.

У детей и взрослых с атопическим дерматитом наблюдается дисбиоз кожи с высокой колонизацией *S. aureus*.

Нарушение иммунитета сопровождается активацией рецепторов 2-го типа, активируемых протеазами (protease-activated receptor 2 – PAR-2), которые отвечают за передачу ощущения зуда. Зуд провоцирует нарушение кожного барьера. Уменьшение количества липидов (церамидов), протеинов (филаггрин), развитие ксероза, присоединение бактериальной суперинфекции осложняют кожный процесс.

Зуд, спровоцированный активацией PAR-2, плохо поддается контролю. В этом случае антигистаминные препараты неэффективны.

В этой связи особый интерес представляет инновационный подход к лечению атопического дерматита – использование производных бактерий *Aquaphilus dolomiae*, эндемиков в источнике термальной

воды Avène. На основе активных субстанций, вырабатываемых данными микроорганизмами, был создан новый активный компонент I-modulia (компания Pierre Fabre Laboratories).

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие I-modulia продемонстрировано в исследовании *in vitro*². В другом исследовании доказана его способность препятствовать воздействию кожного секрета *S. aureus*, выделенного у детей с атопией, на активацию CD4+ Т-клеток³. Еще в ряде исследований подтверждена роль эмоленов на основе *Aquaphilus dolomiae* в восстановлении микрофлоры кожи и ее барьерных функций, а также в уменьшении негистаминергического зуда у детей с атопическим дерматитом⁴⁻⁶.

Установлено, что I-modulia дозозависимо ингибирует продукцию интерлейкина 18, хемокинов, активность PAR-2, модулирует 16 генов-мишеней при атопическом дерматите.

Воздействие I-modulia на иммунную систему осуществляется через активацию синтеза антимикробных пептидов – бета-дефензина (+226%) и кателицидина (+88%), являющихся компонентами врожденного иммунитета. Кроме того, I-modulia воспроизводит эффект *S. epidermidis*.

I-modulia в качестве активного ингредиента входит в состав средств линии XeraCalm A.D (Ксеракалм А.Д) дермокосметического бренда Eau Thermale Avène: очищающего и липидовосполняющего масла для душа и ванн, липидовосполняющего бальзама

и крема для сухой и атопичной кожи. Данные средства не содержат отдушек, парабенов, консервантов и эмульгаторов, что обеспечивает максимальную безопасность и переносимость.

Стерильность средств достигается благодаря особым условиям производства и уникальной технологии упаковки (D.E.F.I.). Запатентованная упаковка D.E.F.I. препятствует попаданию бактерий в средство на протяжении всего срока его использования. Новая герметичная помпа-дозатор не только предотвращает обратное загрязнение, но и позволяет легко отмерять одну дозу средства. Согласно результатам исследования переносимости и эффективности крема XeraCalm A.D, в котором приняли участие 44 пациента с атопическим дерматитом, у 97% больных зуд удалось купировать через месяц использования средства.

В биометрولوجических исследованиях III фазы бальзама и крема XeraCalm A.D у пациентов с очень сухой кожей продемонстрированы высокий увлажняющий потенциал после семи дней применения (61,5 и 34,8%), стойкость увлажняющего действия через 48 часов после постоянного применения.

В исследовании по оценке успокаивающего действия средства XeraCalm A.D (с акцентом на *S. aureus* и *S. epidermidis*) установлена его способность контролировать пролиферацию *S. aureus* и поддерживать естественное бактериальное разнообразие микрофлоры кожи. Международное исследование IV фазы по оценке эффективности крема XeraCalm A.D при ксерозе,

² Aries M.-F., Hernandez-Pigeon H., Vaissière C. et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Aquaphilus dolomiae extract on in vitro models // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2016. Vol. 9. P. 421–434.

³ Martin H., Laborel-Préneron E., Fraysse F. et al. Aquaphilus dolomiae extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation // Pharm. Biol. 2016. Vol. 54. № 11. P. 2782–2785.

⁴ Cribier B. Dermite atopique: images historiques: Historical images of atopic dermatitis // Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2017. Vol. 144. Suppl. 1. P. S2.

⁵ Bianchi P., Theunis J., Casas C. et al. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis // Pediatr. Dermatol. 2016. Vol. 33. № 2. P. 165–171.

⁶ Fostini A.C., Georgescu V., Decoster C.J., Girolomoni G. A cream based on Aquaphilus dolomiae extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans // Eur. J. Dermatol. 2017. Vol. 27. № 3. P. 317–318.

дерматокосметология



XIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов

сопровождающемся зудом, включает более 2000 пациентов из разных стран. 79% больных использовали средство один или два раза в сутки в течение семи дней. Уже через пять дней проявления ксероза уменьшались на 55%, через семь – качество сна повысилось на 60%.

Для решения проблемы выраженного зуда, приводящего к значительному снижению качества жизни не только самого пациента, страдающего atopическим дерматитом, но и его близких, был разработан успокаивающий концентрат XeraCalm A.D. Это SOS-средство для контроля интенсивного локализованного кожного зуда. В его состав входят двойная концентрация I-modulia и защитный комплекс CER-omega. Средство было протестировано при разных нозологиях. Согласно данным исследований, успокаивающий концентрат XeraCalm A.D в течение нескольких минут после нанесения снижает интенсивность зуда на 69%, восстанавливает кожный барьер на 75%.

Клинический опыт показывает, что на третий день после нанесения средства на поврежденные участки кожи пациентов с atopической экземой интенсивность зуда, учитываемая как один из значимых критериев при оценке степени тяжести течения atopического дерматита по SCORAD, снижается на 49%.

В России десять лет назад был запущен проект AvèneHore. Это международная благотворительная инициатива бренда Eau Thermale Avène по лечению детей с воспалительными дерматозами. По словам научного куратора проекта в России профессора А.П. Продеуса, данная инициатива направлена на разъяснение социальной значимости проблемы atopического дерматита, предоставление врачам и широкой общественности доказательной базы эффективности как средств данного бренда, так и самой термальной воды Avène.

В августе 2019 г. шесть детей-atопиков (пять с atopическим дерматитом среднетяжелой и тяжелой формы, один с врожденным ихти-

озом) из разных городов России (Москвы, Балашихи, Самары, Кемерово, Санкт-Петербурга) прошли курс трехнедельного лечения в Центре гидротерапии Avène. У пациентов с atopическим дерматитом тяжесть симптоматики устанавливали с помощью SCORAD. Значение данного показателя уменьшилось на 66% в среднем по окончании курса бальнеотерапии термальной водой Avène. У пациента четырех лет девяти месяцев с врожденным ихтиозом (ихтиозиформная эритродермия, синдром Нетертона, аутосомно-рецессивный тип наследования) курс лечения способствовал существенному уменьшению симптоматики – на 60%.

«Столь впечатляющие результаты терапии полностью развеяли мой скепсис. На сегодняшний день средства ухода за atopичной кожей с доказанной эффективностью и безопасностью являются неотъемлемой частью лечения. Они позволяют повысить качество жизни наших пациентов», – подчеркнул профессор А.П. Продеус в заключение.



Д.м.н., профессор
А.Н. Львов

На возможностях средств лечебной косметики дерматологических лабораторий Ducray при проявлениях акне сфокусировал свое выступление руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, д.м.н.,

Пути преодоления антибиотикорезистентности при акне: концепция воздействия на бактериальные пленки

профессор Андрей Николаевич ЛЬВОВ.

Акне – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся в виде невоспалительных (открытые и закрытые комедоны) и воспалительных (папулы, пустулы, узлы) элементов.

В настоящее время выделяют четыре основных звена патогенеза акне, а именно: увеличение продукции кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, гиперколонизация *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) и воспаление. Согласно современной концепции, ведущая роль отводится субклиническому воспалению. В связи с этим изменяются подходы к терапии заболевания.

В обновленных клинических рекомендациях по лечению акне осо-

бое внимание уделено применению антибиотиков. В них указано, что ни системные, ни топические антибиотики нельзя использовать в виде монотерапии, что обусловлено все более усугубляющейся проблемой антибиотикорезистентности, применением неселективных антибиотиков, которые действуют не только на патогенную, но и на полезную микрофлору. В нашей стране резистентность штаммов *P. acnes* к доксициклину, эритромицину, тетрациклину, клиндамицину выявляется в 28,8–53,3% случаев.

Согласно современным европейским руководствам, следует также избегать применения низких доз антибиотиков, множественных курсов антибиотиков, несоблюдения назначенной схемы лечения.



Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre

Антибиотики не рекомендуется назначать, если есть эффективная альтернатива. Например, азелаиновая кислота, которая входит в состав препаратов и средств лечебной косметики, может быть использована для лечения акне у беременных и пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией.

Терапия первой линии отныне представлена топическими ретиноидами в сочетании с бензоила пероксидом, к которому чувствительны все штаммы *S. aureus*.

Кроме того, при легких формах акне в качестве наружной терапии теперь можно использовать лечебную косметику, которая оказывает комплексное патогенетическое воздействие, сопоставимое с действием препаратов. «Дерматологические лаборатории Ducray смогли создать такие средства», – уточнил докладчик.

В рекомендациях также делается акцент на необходимости раннего и эффективного лечения для минимизации риска постакне.

Далее докладчик отметил, что научное сообщество высказалось за переименование *Propionibacterium acnes* в *Cutibacterium acnes*, что обусловлено особенностями физиологии и патофизиологии этой условно патогенной бактерии⁷.

Причиной развития акне является не гиперпролиферация *S. acnes*, а дисбаланс между нейтральными и условно патогенными *S. acnes*. Если у здоровых лиц на коже преобладают нейтральные *S. acnes*, то у пациентов с акне – условно патогенные.

В настоящее время выделяют два механизма развития резистентности *S. acnes* к антибиотикам. Первый механизм обусловлен созданием колоний *S. acnes* с последующим формированием биопленок – коллективная резистентность. В основе второго меха-

низма лежит генная мутация, то есть генетически приобретенная резистентность к антибиотикам. Данный механизм получил название «приобретенная резистентность». Сочетание коллективной и приобретенной резистентности *S. acnes* существенно снижает эффективность терапии.

Можно ли добиться положительного результата в лечении акне с помощью лечебной косметики? По мнению профессора А.Н. Львова, этому могут способствовать средства Kerasnyl французского бренда Ducray. В их состав входит уникальный активный ингредиент Миртацин.

Эффект Миртацина отмечается уже с первой минуты контакта с кожей, а превентивное действие – через 24 часа. Установлено, что Миртацин блокирует оба механизма резистентности: колонизационную за счет лечебного и превентивного действия и приобретенную/генетически обусловленную за счет значительного сокращения мутированных штаммов *S. acnes*.

Профессором С. Roques и соавт. было проведено амбициозное клиническое исследование *in vivo* по оценке эффективности средства Kerasnyl PP в отношении бактериальной флоры *S. acnes*⁸. Методология включала три взаимодополняющих подхода: бактериологический, клинический и инструментальный. В исследовании приняли участие 60 пациентов с акне легкой и умеренной степени тяжести в возрасте от 15 до 30 лет, которые применяли данное средство в течение двух месяцев. Использование крема Kerasnyl PP достоверно ($p < 0,0001$) способствовало уменьшению уровня порфирина (маркера вирулентности) на 25%. Kerasnyl PP эффективно купировал воспаление.

Через два месяца у 65% пациентов степень тяжести акне снизилась на одну степень. Кроме того, использование средства сопровождалось уменьшением антибиотикорезистентности *S. acnes*, при этом общее количество бактерий на коже оставалось прежним.

Гамма средств Kerasnyl от дерматологических лабораторий Ducray представлена широким спектром средств для подростков и взрослых с акне. Профессор акцентировал внимание на возможности использования сыворотки Kerasnyl для лечения акне и постакне у взрослых.

Новая парадигма лечения поздних акне предполагает использование азелаиновой кислоты при разных формах воспалительного акне – от легких до умеренных. Азелаиновая кислота влияет на гиперпигментацию за счет прямого и опосредованного воздействия на тирозинкиназу, а также на морщины за счет антиоксидантного эффекта и защиты коллагеновых волокон. Кроме того, азелаиновая кислота характеризуется мощным противовоспалительным действием.

Азелаиновая кислота была включена в состав сыворотки Kerasnyl. Помимо азелаиновой кислоты сыворотка Kerasnyl содержит Миртацин, монопаурин, гликолевую кислоту, витамин PP. Каждый из компонентов оказывает специфическое воздействие:

- Миртацин препятствует образованию биопленки *S. acnes*;
- монопаурин обладает себорегулирующим действием;
- гликолевая кислота – кераторегулирующим;
- витамин PP и азелаиновая кислота – противовоспалительным.

По оценкам дерматологов, на фоне применения сыворотки для лица Kerasnyl положительный эффект

дерматокосметология

⁷ Scholz C.F.P., Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus Propionibacterium to the proposed novel genera Acidipropionibacterium gen. nov., Cutibacterium gen. nov. and Pseudopropionibacterium gen. nov. // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2016. Vol. 66. № 11. P. 4422–4432.

⁸ Pécastaings S., Roques C., Nocera T. et al. Characterisation of Cutibacterium acnes phylotypes in acne and in vivo exploratory evaluation of Myrtacine® // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. Vol. 32. Suppl. 2. P. 15–23.



XIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов

наблюдался уже через семь-восемь дней. Через два месяца регресс провоспалительных элементов отмечался в 62,5% случаев.

Согласно результатам клинических исследований, через месяц применения сыворотки Keracnyl у 36% пациентов отмечался регресс поствоспалительной эри-

темы, у 41% – поствоспалительной гиперпигментации. Кроме того, 20% отметили, что морщины стали менее выраженными. 92% женщин оценили приятный аромат, 95% заявили, что средство быстро впитывается и является хорошей основой для макияжа. Все испытуемые указали на хоро-

шую переносимость сыворотки Keracnyl в комбинации с медикаментозным лечением.

В завершение профессор А.Н. Львов констатировал, что для оптимального результата сыворотку Keracnyl рекомендуется применять в комбинации с очищающим гелем Keracnyl.



Д.м.н.
А.Г. Гаджигорьева

По словам главного научного сотрудника Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, президента Профессионального общества трихологов, д.м.н. Аиды Гусейхановны ГАДЖИГОРЬЕВОЙ, XXI в. ознаменовался быстрым развитием трихологии как науки и открытием новых фаз роста волос – кеногена, экзогена, неогена.

Кеноген – фаза, в течение которой устье волосяного фолликула остается пустым после экзогена (телоптоза). Чем дольше длится фаза кеногена, тем более выражены дистрофические изменения в волосяном фолликуле. Экзоген – специфический протеолитический этап фазы телогена, когда прерывается связь волоса с фолликулом. Неоген – новая фаза цикла роста под воздействием фактора 1, индуцируемого гипоксией, обеспечивающего гипоксичные

Физиологические и патофизиологические триггеры телогеновой алопеции

свойства ниши, в которой находятся стволовые клетки волоса. Благодаря этому стволовые клетки получают правильную рецепторную активность.

Телогеновое выпадение волос – один из наиболее частых нозологических профилей в практике врача-дерматолога. У взрослых оно может быть вызвано медицинскими причинами (беременность, патология щитовидной железы, гипопифиз, анемия и др.), физиологическими (тревожность, эмоциональный стресс, травматические события и др.), образом жизни (избыток витамина А, недостаток витамина D, дефицит железа и др.).

Телогеновая алопеция может быть острой, если длится не более шести месяцев, либо диффузной⁹.

Для постановки диагноза рекомендуется использовать трихоскопию. Телогеновая алопеция отличается наличием здоровой кожи и волос одинакового диаметра, отсутствием специфических изменений перифолликулярного и перипиллярного характера.

В ряде случаев при клиническом и лабораторном обследовании специфические изменения отсутствуют. Поставить точный диагноз позволяет фототрихограмма.

У женщин с телогеновым выпадением волос необходимо выявить и устранить такие вероятные его причины, как латентная форма

железодефицитной анемии, избыток витамина А и селена, прием гормональных контрацептивов с андрогенной активностью, бета-блокаторов, психотропных средств, гирсутизм, акне, галакторея. Хроническому выпадению волос также могут способствовать десквамативные дерматозы кожи – перхоть и себорейный дерматит, атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, стригущий лишай.

Себорейный дерматит в большей степени обусловлен конституциональными особенностями. Не случайно одним из трех факторов его развития считается индивидуальная чувствительность кожи к продуктам метаболизма, которые вырабатываются в процессе жизнедеятельности бактерий-комменсалов. В качестве возможного патогенетического механизма указывается неадекватная иммунная реакция на *Malassezia* spp. или их токсины либо на свободные жирные кислоты вырабатываемые липазами грибов^{10,11}.

Наличие таких клинических проявлений среднетяжелого себорейного дерматита, как выраженное шелушение и зуд, обуславливает применение шампуня, который не содержит гормонов, антибиотиков, способствующих развитию тахифилаксии. К таковым можно отнести шампунь Kelual DS

⁹ Kligman A.M. Pathologic dynamics of human hair loss. I. Telogen effluvium // Arch. Dermatol. 1961. Vol. 83. P. 175–198.

¹⁰ Hay R. Malassezia, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview // Br. J. Dermatol. 2011. Vol. 165. Suppl. 2. P. 2–8.

¹¹ Borda L.J., Perper M., Keri J.E. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review // J. Dermatolog. Treat. 2019. Vol. 30. № 2. P. 158–169.



Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre

от дерматологических лабораторий Ducray. Запатентованный комплекс активных ингредиентов активен в отношении микроорганизмов, ответственных за возникновение перхоти. Для достижения оптимального результата необходимо оставить средство на поверхности кожи головы на три минуты.

Пациентам с телогеновым выпадением волос на фоне себорейного дерматита или других дерматозов в качестве средства наружной терапии также рекомендуется использовать лосьон против реакционного выпадения волос Creastim от дерматологических лабораторий Ducray. Состав лосьона уникален. В него входят креатин, тетрапептид и витамины группы В (В₅, В₆, В₈).

Креатин – азотсодержащая карбоновая кислота. Он содержится в волосном фолликуле и сальной железе. Креатин активирует запуск сигнального белка NOGGIN, который приводит к стимуляции стволовых клеток волосного фолликула и его переходу из фазы телогена в фазу анагена¹². Это способствует росту волос.

Тетрапептид представляет собой синтетический фрагмент полипептидной цепочки одного из белков-регуляторов. Воздействуя на фактор некроза опухоли альфа (его уровень повышен при телогеновом выпадении волос), он продлевает фазу анагена и замедляет переход волосного фолликула в фазу катагена, что препятствует потере волос¹³.

Витамины В₅, В₆ и В₈ питают луковицу и способствуют кератинизации.

«Следует еще раз подчеркнуть два главных положительных эффекта креатина и тетрапептида при телогеновой потере волос: возможность ограничивать продукцию фактора некроза опухоли

альфа и совместно стимулировать продукцию фактора роста эндотелия сосудов», – отметила А.Г. Гаджигороева.

В исследовании *in vitro* продемонстрирован синергизм действия креатина и тетрапептида в отношении активации выработки фактора роста эндотелия сосудов. В частности, применение креатина с тетрапептидом способствовало значимому повышению продукции фактора роста эндотелия сосудов (+183%).

В клиническом исследовании оценивалась эффективность лосьона Creastim у 114 пациентов с телогеновым выпадением волос. Средство применяли в течение двух месяцев. На восьмой неделе зафиксировано статистически значимое увеличение количества волос в фазе анагена ($p < 0,001$).

Таким образом, входящие в состав лосьона компоненты запускают продукцию фактора роста эндотелия сосудов, стимулируют микроциркуляцию, обеспечивают волос питательными веществами и кислородом. Как следствие, количество здоровых волос увеличивается. Лосьон Creastim наносит на сухую кожу головы не реже трех раз в неделю в течение двух месяцев. По мнению А.Г. Гаджигороевой, этого срока достаточно, для того чтобы стабилизировать ситуацию,

остановить выпадение волос и они вступили в «правильную» телогеновую фазу.

Выступающая также рекомендовала назначать пациенткам с внезапной временной потерей волос вследствие стресса, смены сезонов, железодефицитных состояний и других причин биологически активную добавку Анасарс Реактив от дерматологических лабораторий Ducray. Одна капсула Анасарс Реактив помимо витамина Е и группы витаминов В содержит суточную норму железа (14 мг), две серосодержащие аминокислоты, кератин. Прием данного комплекса способствует укреплению и росту здоровых волос.

Для пациентов с ослабленными волосами выбор шампуня тоже важен. Оптимальным выбором для них будет стимулирующий шампунь Anaphase+, не содержащий парабенов и силикона. Входящие в его состав активные ингредиенты способны ингибировать 5-альфа-редуктазу, усиливать циркуляцию крови в волосных фолликулах, стимулировать клеточную активность. Для более выраженного эффекта шампуню следует применять в комплексе с кондиционером Anaphase+, который оказывает укрепляющее действие, улучшает внешний вид волос, облегчает их укладку.

Заключение

Современный подход к лечению дерматозов и телогеновой алопеции предполагает использование наружных средств, отвечающих оптимальному соотношению «эффективность/безопасность». В связи с этим особый интерес представляет линейка дерматокосметических средств компании Pierre Fabre. Приведенные

докладчиками данные свидетельствуют, что рациональное применение в практической дерматологии средств XeraCalm A.D, Keracnyl, Creastim, Kelual DS и Anaphase+, пищевой добавки Анасарс Реактив способствует повышению эффективности лечения, приверженности ему и в конечном итоге улучшению качества жизни пациентов. ●

¹² Botchkarev V.A., Botchkareva N.V., Nakamura M. et al. Noggin is required for induction of the hair follicle growth phase in postnatal skin // FASEB J. 2001. Vol. 15. № 12. P. 2205–2214.

¹³ Tong X., Coulombe P.A. Keratin 17 modulates hair follicle cycling in a TNFalpha-dependent fashion // Genes Dev. 2006. Vol. 20. № 10. P. 1353–1364.

дерматокосметология



МИНПРОМТОР
РОССИИ



СФМ
РОССИЙСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ИНСТИТУТ



II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «HEALTH AGE. АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ» 28 | МАЯ | 2020



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:



ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР:



РЕКЛАМА



Г. МОСКВА, УЛ. ТРУБЕЦКАЯ, Д. 8, КОНГРЕСС-ЦЕНТР ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

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

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

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



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Реклама



Журнал для организаторов здравоохранения

EAU THERMALE Avène

успокаивающая сила воды

XeraCalm A.D

Эффективно успокаивает сухую,
склонную к зуду кожу⁽¹⁾.

Для кожи, склонной к atopическому дерматиту и зуду, характерен порочный круг: расчесывание разрушает кожный барьер, кожа становится раздраженной и уязвимой.

XeraCalm A.D Eau Thermale Avène – линейка средств, которые успокаивают зуд⁽²⁾ благодаря эксклюзивному биотехнологическому активному компоненту I-modulia®.

В результате использования кожа надолго успокоена и надежно защищена. И вся семья наконец обретает спокойствие.

ИННОВАЦИЯ

СТЕРИЛЬНАЯ КОСМЕТИКА: ГАРАНТИРОВАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ.



- Только тщательно отобранные компоненты
- Без консервантов
- Эксклюзивная туба с высокой степенью герметичности
- Не нарушает микробиом кожи

Узнать больше о стерильной косметике вы можете на сайте:
www.ave-ne.ru

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES
Avène
PARIS


Pierre Fabre
Derma-Cosmétique



¹Среднее время исчезновения зуда 5 дней (Исследование IV фазы при участии 1711 пациентов Observational study, Obs. RV4429A, RV4427A, 2014-2018) Франция, Заморские территории, Италия.
²75% пациентов использовали XeraCalm A.D 1-2 раза в день в течение 7 дней для лечения хронического зуда, сопровождающегося зудом.
³Вызванный сухостью кожи.

Реклама