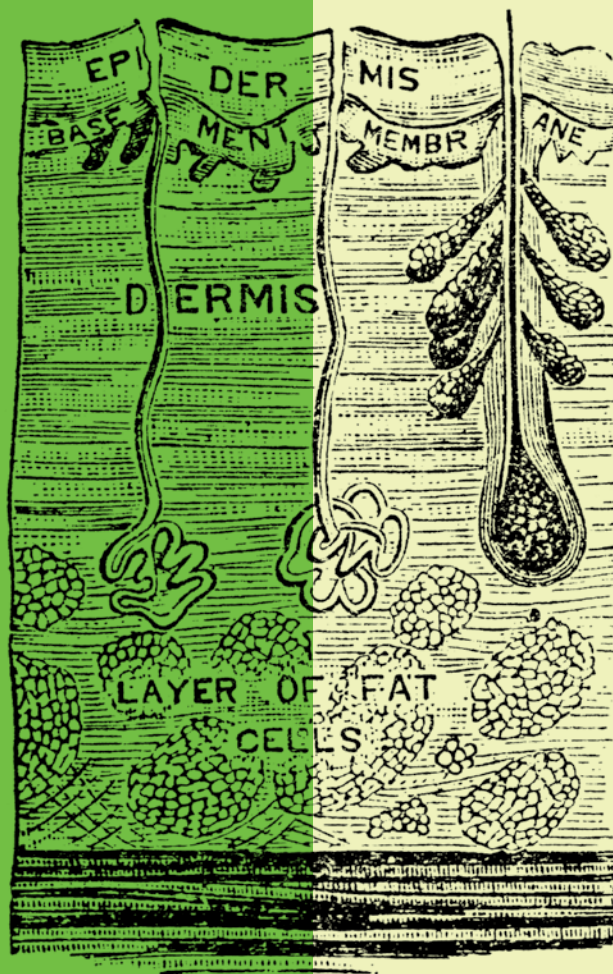


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **39** **ТОМ 20**
2024



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ № 5

Топические средства с про- и пребиотиками для улучшения корнеометрических показателей кожи

20

Анализ долгосрочной эффективности нетакимаба и его влияния на качество жизни пациентов с бляшечным псориазом

44

Селективный ретиноид нового поколения трифаротен в наружной терапии акне

74



umedp.ru

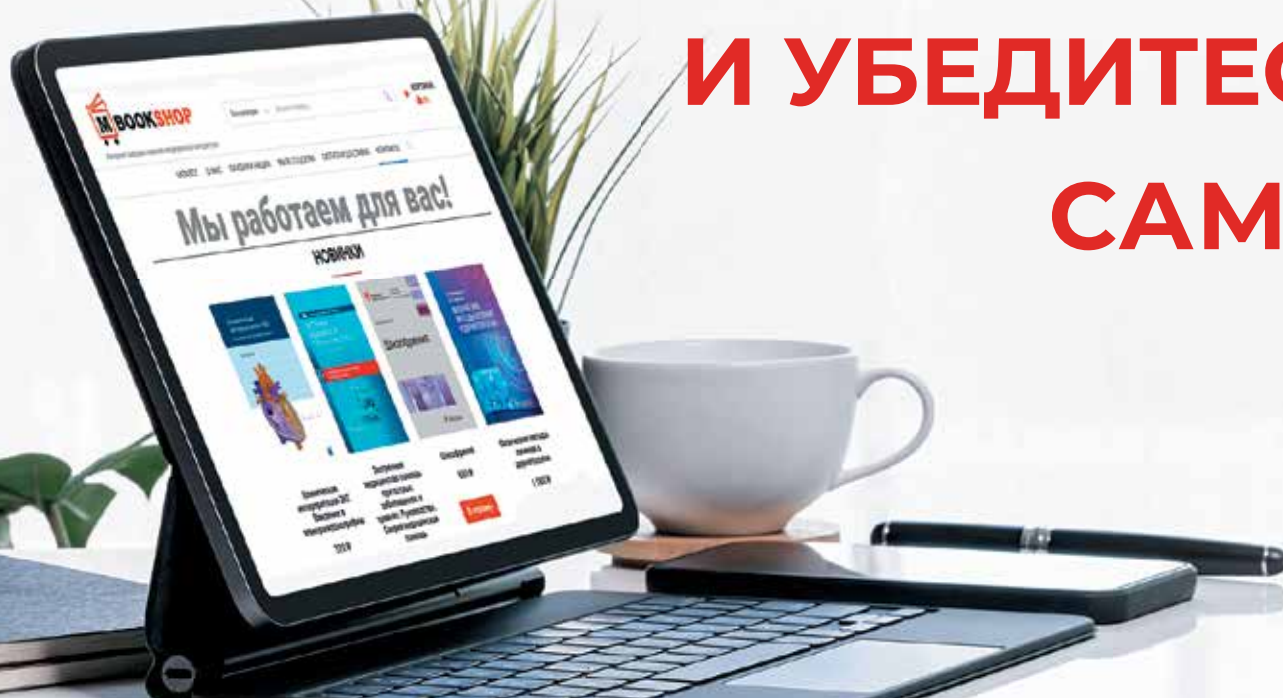
Свежие выпуски
и архив журнала



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.su

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!



Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 39.
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 журнала
«Дерматовенерология и дерматокосметология»
Л.С. КРУГЛОВА, профессор, д.м.н.

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

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. ВАСЮК, д.м.н., профессор (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)
Н.А. ДАЙХЕС, 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)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
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)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 39.
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'
L.S. KRUGLOVA, Prof., MD, PhD

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

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. VASUK, 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)
Nikolay A. DAIKHES, 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. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, 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)
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)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
И.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, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н.
СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, 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.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,
М.Ю. ЩЕРБАКОВА
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

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)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
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, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

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.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,
M.Yu. SHCHERBAKOVA
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

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, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРЦОВА

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, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

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.

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

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, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

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

Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, К.Б. ОЛЬХОВСКАЯ,
Е.Н. ЯКОВЛЕВА
Роль коррекции сомнологических расстройств в комплексной
терапии акне у женщин 6

Д.Ф. ПОРСОХОНОВА, Н.Н. ИЛЕСОВА, А.И. ЯКУБОВИЧ
Состояние приверженности к обследованию и терапии
пациенток с фоновыми заболеваниями гениталий 16

Клиническая эффективность

Л.Р. САКАНИЯ, И.В. ОЛЕНИЧ, И.М. КОРСУНСКАЯ
К вопросу о микробиоме кожи 20

Обзор

Н.И. АРТЁМОВ
Применение транексамовой кислоты в лечении мелазмы 26

Е.В. МАТУШЕВСКАЯ
Вульгарная пузырчатка.
Обзор современных методов терапии 36

Клиническая практика

Л.С. КРУГЛОВА, Н.С. РУДНЕВА, О.Р. ЗИГАНШИН,
И.С. ВЛАДИМИРОВА, Е.А. ШАТОХИНА, А.А. ХОТКО,
Е.М. СЕРЕДИНИНА, Е.П. ПАВЛИКОВА, И.Г. ЕГОШИНА,
А.С. БРИДАН-РОСТОВСКАЯ, Н.О. ПЕРЕВЕРЗИНА
Долгосрочная эффективность нетакимаба
при лечении пациентов с псориазом 44

А.В. МИЧЕНКО, Е.А. ШАТОХИНА, Л.С. КРУГЛОВА,
А.Н. ЛЬВОВ, А.С. АЛЛЕНОВА, А.Г. ЦАРЕГОРОДЦЕВА,
А.Ю. СЫРЫСЕВА, О.Г. ПЯГАЙ, Н.В. ДАНИЛОВА,
Л.П. ВЕШКИНА
Первичный и вторичный лекарственный буллезный
пемфигиод у пациентов с меланомой: семиотика высыпаний,
характеристика зуда, патоморфологических и лабораторных
параметров 54

Л.С. КРУГЛОВА, А.Г. СТЕНЬКО, Л.А. РУБЦОВА
Эффективность применения топических средств
на основе силикона при ведении пациентов с рубцовыми
поражениями: клинические наблюдения 66

Медицинский форум

Новые возможности наружной терапии акне: ретиноид
четвертого поколения трифаротен 74

Поверхностные микозы кожи и ногтей 86

Топическая терапия ксерозов кожи:
инновации в практику 98

Акне: стратегия выбора эффективной
системной и наружной терапии 102

Contents

Clinical Studies

Yu.N. PERLAMUTROV, K.B. OLKHOVSKAYA,
E.N. YAKOVLEVA
The Role of Correction of Somnological Disorders in Complex
Therapy of Acne in Women

D.F. PORSOKHONOVA, N.N. ILESOVA, A.I. YAKUBOVICH
The state of adherence to examination and therapy
of patients with background diseases of the genitals

Clinical Efficacy

L.R. SAKANIYA, I.V. OLENICH, I.M. KORSUNSKAYA
On the Issue of the Skin Microbiome

Review

N.I. ARTEMOV
Use of Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma

E.V. MATUSHEVSKAYA
Pemphigus Vulgaris.
An Overview Methods of Therapy

Clinical Practice

L.S. KRUGLOVA, N.S. RUDNEVA, O.R. ZIGANSHIN,
I.S. VLADIMIROVA, E.A. SHATOKHINA, A.A. KHOTKO,
E.M. SEREDININA, E.P. PAVLIKOVA, I.G. EGOSHINA,
A.S. BRIDAN-ROSTOVSKAYA, N.O. PEREVERZINA
Long-Term Efficacy of Netakimab
in the Treatment of Patients with Psoriasis

A.V. MICHENKO, E.A. SHATOKHINA, L.S. KRUGLOVA,
A.N. LVOV, A.S. ALLENOVA, A.G. TSAREGORODTSEVA,
A.Yu. SYRYSEVA, O.G. PYAGAY, N.V. DANILOVA,
L.P. VESHKINA
Primary and Secondary Drug-Induced Bullous
Pemphigoid in Patients with Melanoma: Semiotics of Rashes,
Characteristics of Itching, Pathomorphological and Laboratory
Parameters

L.S. KRUGLOVA, A.G. STENKO, L.A. RUBTSOVA
The Effectiveness of Topical Silicone-Based Products
in the Management of Patients with Scarring:
Clinical Observations

Medical Forum

New Options for External Acne Therapy: Trifarotene – the Fourth
Generation Retinoid

Superficial Mycoses of the Skin and Nails

Topical Therapy of Skin Xerosis:
Innovations into the Practice

Acne: the Strategy for Choosing an Effective
Systemic and External Therapy

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников



Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу





Роль коррекции сомнологических расстройств в комплексной терапии акне у женщин

Ю.Н. Перламутров, д.м.н., проф. К.Б. Ольховская, к.м.н., Е.Н. Яковлева

Адрес для переписки: Евгения Николаевна Яковлева, en_yakovleva@list.ru

Для цитирования: Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Яковлева Е.Н. Роль коррекции сомнологических расстройств в комплексной терапии акне у женщин. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-6-14

Нарушение сна оказывает влияние на разные аспекты качества жизни дерматологических пациентов. Влияние сомнологических расстройств на пациентов с акне на данный момент изучено недостаточно. Сомнологические расстройства у пациентов с акне могут приводить к более тяжелому течению дерматоза и медленному ответу на проводимую терапию.

Цель исследования – оценить роль коррекции сомнологических расстройств в комплексной терапии акне у женщин.

Материал и методы. Проведено проспективное одноцентровое наблюдательное исследование (с 2023 по 2024 г.) на 130 женщинах с акне легкой и средней степени тяжести, период наблюдения составил 16 недель. Тяжесть дерматоза определяли с помощью индекса GAGS; качество сна оценивали при помощи PSQI; психологическое тестирование проводили с использованием опросников HADS и SAS-SV; подсчет экранного времени осуществляли при помощи встроенных приложений для iOS 'Screen Time' и Android 'Digital Wellbeing'; наличие метаболических нарушений включало подсчет индекса массы тела (ИМТ) (кг/м²) и IGF-1 (нг/мл).

Результаты. В исследовании выявлены факторы, прямо достоверно коррелирующие со степенью тяжести акне (GAGS) с PSQI, экранным временем, зависимостью от смартфона и ИМТ. Слабая корреляция наблюдалась с уровнем тревоги и депрессии. Тяжесть акне по GAGS на 16-й неделе снизилась во всех исследуемых группах по сравнению с исходным уровнем, наибольший регресс высыпаний зарегистрирован у пациентов, получавших 3 мг мелатонина, в группе Ia 'poor sleepers' на 59,00% и в группе II 'good sleepers' на 46,82% соответственно; в Ib группе 'poor sleepers' по GAGS снизился на 45,43%.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости своевременной проверки на наличие расстройств сна и факторов, оказывающих влияние на качество сна у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести. Раннее начало коррекции нарушений сна поможет повлиять на успешный исход терапии и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: акне, нарушение сна, смартфон, тревога, депрессия



Актуальность

Акне оказывает выраженное влияние на качество жизни пациентов вне зависимости от степени тяжести заболевания [1], пациенты имеют высокий риск развития тревожных и депрессивных состояний, нарушения самооценки, социальной дезадаптации, формирования дисморфофобии [2–4], что часто приводит к нарушению сна. Исследования, проведенные I.K. Altunay и соавт. в 2020 г. и M. Szepietowska и соавт. в 2023 г., демонстрируют, что женщины более подвержены тревожным расстройствам, чем мужчины [2, 5].

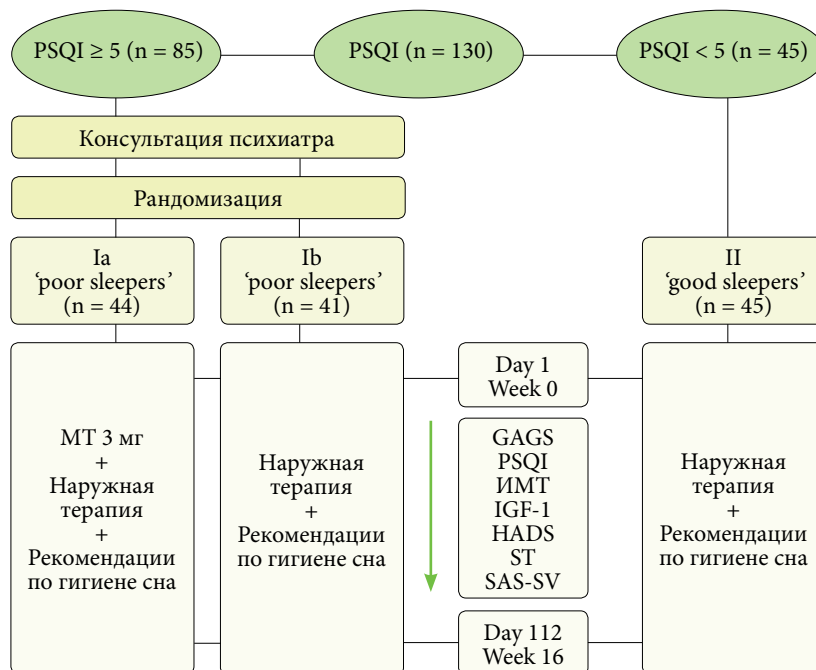
В современном мире неуклонно растет процент дерматологических пациентов с нарушениями сна [6]. Ряд исследований, проведенных на дерматологических пациентах, указывает на то, что существует двунаправленная связь между сном и кожными заболеваниями [7–10]. На качество сна могут оказывать влияние различные эндогенные и экзогенные факторы, в том числе источники синего света в виде различных цифровых устройств, таких как ноутбуки, смартфоны, которые способны нарушать циркадные ритмы и снижать синтез мелатонина [11–12]. Стоит отметить, что смартфон относится к одним из самых популярных портативных устройств, используемых человеком в течение дня, и может являться одной из причин, приводящих к нарушениям сна [13]. Женский пол в большей степени подвержен развитию диссомнии в любом возрастном периоде начиная с детства [14], кроме того, преимущественно женщины значительно чаще проводят время за экраном смартфона с возможным формированием зависимости от мобильного устройства [15].

В этом исследовании нашей основной целью являлась оценка роли коррекции расстройств сна в комплексной терапии акне у женщин. В задачи исследования входило определение распространенности диссомний и метаболических нарушений у женщин с акне, влияния психосоциальных факторов и длительности экранного времени смартфонов на качественные характеристики сна у женщин, страдающих акне, а также проведение сравнительной оценки динамики клинических симптомов акне у женщин в результате комплексной терапии с использованием мелатонина.

Материал и методы

Для оценки роли коррекции сомнологических расстройств у женщин в комплексной терапии акне было проведено проспективное одноцентровое наблюдательное клиническое исследование с 2023 г. по 2024 г., на базе кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Минздрава России.

В исследование было включено 130 женщин с диагнозом акне легкой и средней степени тяжести, которые не получали специфического лечения на протяжении одного месяца. Тяжесть дерматоза определяли с помощью Global Acne Grading System (GAGS), где показатель 1–18 баллов означает легкую степень, от 19 до



Примечание. n – количество субъектов; PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index; MT – Melatonin; BP – Benzoyl Peroxide; GAGS – Global Acne Grading System; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; ST – Screen Time; SAS-SV – Smartphone Addiction Scale – Short Version; ИМТ – индекс массы тела (кг/м²); IGF-1 – Insulin-like Growth Factor levels (нг/мл).

Рис. 1. Схема распределения пациенток с акне по группам на начальном этапе исследования

Таблица 1. Рекомендации для пациентов по гигиене сна

1. Не ложитесь спать, пока не почувствуете сонливость. Если вы не хотите спать, встаньте с постели и займитесь чем-нибудь другим, пока не почувствуете сонливость
2. Регулярные ритуалы перед сном помогут вам расслабиться и подготовить тело ко сну (чтение, теплая ванна и т.д.)
3. Старайтесь вставать каждое утро в одно и то же время (включая выходные и праздники)
4. Старайтесь спать полноценно каждую ночь и по возможности избегайте дневного сна (если вам необходимо вздремнуть, ограничьтесь одним часом и избегайте сна после 15:00)
5. Используйте кровать только для сна и интимной близости, не для каких-либо других действий (таких как просмотр телевизора, использование компьютера, телефона и т.п.)
6. По возможности избегайте употребления кофеина (если необходимо употреблять кофеин, избегайте употребления кофеина после обеда)
7. По возможности избегайте употребления алкоголя (если необходимо употреблять алкоголь, избегайте употребления непосредственно перед сном)
8. Никогда не курите сигареты и другие системы нагревания табака
9. Подумайте о том, чтобы избегать высокоинтенсивных упражнений непосредственно перед сном (чрезвычайно интенсивные упражнения могут повысить уровень кортизола, что ухудшает сон)
10. Убедитесь, что в спальне тихо, темно и немного прохладно
11. Избегайте синего света, излучаемого экранами цифровых устройств (смартфоны, ноутбуки, мониторы компьютеров и др.) минимум за два часа до сна



30 баллов – среднюю, от 31 до 38 – тяжелую и свыше 38 баллов – очень тяжелую степень акне [16]. Средний возраст больных составил $23,32 \pm 2,75$ года. Пациенты были разделены на две сравниваемые группы (рис. 1). В качестве наружной терапии пациенты получали фиксированную комбинацию адапалена (0,1%) и бензоила пероксида (2,5%) один раз в день на ночь на чистую сухую кожу. Рекомендации по гигиене сна представлены в табл. 1 [17, 18].

Для определения уровня тревоги и депрессии использовали Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), состоящую из 14 вопросов, семь из которых оценивают тревожность (HADS-A) и семь определяют депрессию (HADS-D); набранные баллы означали: 0–7 – отсутствие симптомов, 8–10 – субклиническое течение, >11 – клинически выраженная тревога или депрессия [19]. Для подсчета среднего времени, проведенного за экраном смартфона в течение последней недели (ч/день), были использованы данные личных телефонов пациентов: приложение Screen Time для пользователей телефонов на платформе iOS, Digital Wellbeing для пользователей Android [20, 21]. Определение зависимости от смартфона проводилось при помощи опросника Smartphone Addiction Scale – Short Version (SAS-SV), утвержденного в Южной Корее М. Kwon и соавт. в 2013 г. Анкета состоит из 10 вопросов, оценка определяется по шестибальной

шкале (1 – полностью не согласен, 6 – полностью согласен). Женщины считаются зависимыми от смартфона при наборе > 33 баллов; высокий риск зависимости – от 22 до 33 баллов [22].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления веса (кг) на рост (м) в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$) [23]. Избыточную массу тела констатировали у пациенток европеоидной расы при ИМТ > 25,0, ожирение – при ИМТ $\geq 30,0$; у азиатов – при ИМТ > 23,0 и $\geq 27,5$ соответственно [24]. Уровень IGF-1 (нг/мл) определяли в образцах сыворотки крови больных акне с помощью прямого иммуноферментного анализа.

Критерии включения: в исследование вошли пациентки от 18 лет с акне легкой и средней степени тяжести, подписавшие согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст участников менее 18 лет; наличие тяжелого соматического заболевания в стадии декомпенсации, онкологической патологии; инфекционных и гнойных заболеваний в области головы и шеи; пациенты с признаками манифестного психоза, поражения центральной нервной системы, тревожно-депрессивных расстройств тяжелой степени; отказ от участия в исследовании; предварительное лечение пациентов с использованием системных ретиноидов, антибиотиков, снотворных или психотропных препаратов за последние шесть месяцев. Из нашего исследования были исключены больные

Таблица 2. Основные исходные клинико-демографические характеристики исследуемой выборки

Оцениваемый параметр	Группа Ia	Группа Ib	Группа II	TOTAL
n (%)	44 (33,85)	41 (31,53)	45 (34,62)	130 (100)
Возраст, mean \pm SD	24,07 \pm 2,81	23,95 \pm 2,99	22,02 \pm 1,90	23,32 \pm 2,75
Раса, n (%): европейская азиатская	33 (75,00) 11 (25,00)	38 (92,68) 3 (7,32)	32 (71,11) 13 (28,89)	103 (79,23) 27 (20,77)
Возраст начала акне, mean \pm SD	17,82 \pm 3,95	16,27 \pm 3,29	16,62 \pm 3,07	16,92 \pm 3,50
PSQI, median [p25–p75] Общий балл 0–21: < 5 good sleepers \geq 5 poor sleepers	12,00 [10,00–13,00]	12,00 [9,00–13,00]	3,00 [2,00–3,00]	9,00 [3,00–12,00]
GAGS, n (%) • I – легкая степень • II – средняя степень	1 (2,27) 43 (97,73)	2 (4,88) 39 (95,12)	28 (62,22) 17 (37,78)	31 (23,85) 99 (76,15)
HADS, median [p25–p75] • HADS-A (тревога) • HADS-D (депрессия) \leq 7 – нет симптомов 8–10 – субклиническая тревога/депрессия > 10 – клиническая тревога/депрессия	7,00 [6,00–8,00] 5,00 [3,00–6,00]	8,00 [7,00–8,00] 5,00 [4,00–6,00]	6,00 [5,00–8,00] 3,00 [3,00–6,00]	6,90 [5,00–8,00] 4,50 [3,00–6,00]
Смартфон, n (%): • iOS • Android	25 (56,81) 19 (43,19)	27 (65,85) 14 (34,15)	22 (48,89) 23 (51,11)	74 (56,92) 56 (43,07)
ST (ч/день), median [p25–p75]	6,53 [6,04–7,13]	6,69 [5,89–7,19]	3,10 [2,70–3,45]	5,86 [3,43–6,86]
SAS-SV, median [p25–p75]	27,00 [22,75–31,00]	25,00 [22,00–30,00]	19,00 [16,00–23,00]	23,00 [18,00–29,00]

Примечание. n – количество субъектов; SD – standard deviation; PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index; GAGS – Global Acne Grading System; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; ST – Screen Time, рассчитывалось при помощи встроенного приложения, для смартфона на платформе iOS приложение Screen Time, для Android Digital Wellbeing and parental controls, оценивалось среднее экранное время за последнюю неделю; SAS-SV – Smartphone Addiction Scale – Short Version; MT – мелатонин.



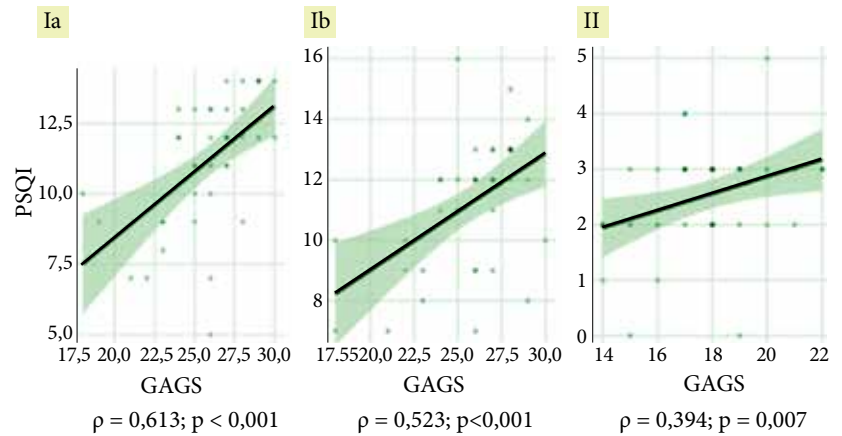
с тяжелой и очень тяжелой степенью тяжести заболевания, так как данная когорта пациентов, основываясь на клинических рекомендациях, в качестве терапии должна получать системную терапию в виде изотретиноина или пероральных антибиотиков [25]. Побочные эффекты, вызванные системной терапией в виде повышенной сухости кожи, депрессии и возникновения внутричерепной гипертензии у предрасположенных лиц могут привести к нарушению качественных характеристик сна и повлиять на результаты исследования [25–27].

Описательная статистика представлена в виде числа и процента для категориальных переменных и в виде среднего значения и стандартного отклонения (SD) для числовых переменных при нормальном распределении, интерквартильный размах и медиана использовались при ненормальном распределении. Сравнения между двумя независимыми группами проводились с использованием U-критерия Манна – Уитни, когда они не были нормально распределены. Более двух независимых сравнений групп проводились с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), когда они были нормально распределены, и с использованием критерия Краскела – Уоллиса при ненормальном распределении признака. Категориальные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 . Для анализа связи между числовыми переменными использовали тест коэффициента корреляции Спирмена. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием программы Microsoft Excel (Redmond, WA, USA) и Jamovi version 2.3.28.

Результаты

Всего на прием обратились 234 женщины, 130 из которых согласно критериям включения/невключения были отобраны в качестве участниц исследования. Демографические и исходные клинические данные для данной популяции пациенток представлены в табл. 2.

В представленном исследовании на 0-й неделе была зарегистрирована прямая сильная достоверная корреляционная связь у всех пациенток между степенью тяжести дерматоза по GAGS и PSQI ($\rho = 0,839$; $p < 0,001$); ST ($\rho = 0,855$; $p < 0,001$); средняя корреляци-



Примечание. PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index; GAGS – Global Acne Grading System; ρ – коэффициент корреляции Спирмена.

Рис. 2. Корреляционная матрица между тяжестью дерматоза (GAGS) и качеством сна (PSQI) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (0-я неделя)

онная связь с зависимостью от смартфона SAS-SV ($\rho = 0,451$; $p < 0,001$); слабая корреляционная связь наблюдалась с уровнем тревоги HADS-A ($\rho = 0,222$; $p = 0,011$) и депрессии HADS-D ($\rho = 0,263$; $p = 0,022$). Сомнологические расстройства, рассчитанные при помощи PSQI, прямо и достоверно коррелировали с ST ($\rho = 0,924$; $p < 0,001$); слабая корреляционная связь наблюдалась с SAS-SV ($\rho = 0,374$; $p < 0,001$).

Корреляционный анализ в исследуемых группах демонстрирует, что пациентки с нарушением сна имели более тяжелое течение дерматоза: Ia ($\rho = 0,613$; $p < 0,001$), Ib ($\rho = 0,523$; $p < 0,001$), чем пациентки из II группы good sleepers ($\rho = 0,394$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Пациентки с зарегистрированными метаболическими расстройствами, основанными на подсчете ИМТ и IGF-1, имели более тяжелую степень дерматоза и отклонения в качественных характеристиках сна. Больные с избыточной массой тела на 0-й неделе имели достоверную прямую корреляционную связь со степенью тяжести дерматоза GAGS: в Ia группе ($\rho = 0,526$; $p < 0,001$), Ib группе ($\rho = 0,525$; $p < 0,001$), при этом отсутствовала корреляционная зависимость во II группе больных ($\rho = 0,109$;

Таблица 3. Значения индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (0-я неделя)

ИМТ (кг/м ²)	0-я неделя		
	Группа Ia	Группа Ib	Группа II
Median [p25–p75] n (%)	25,11 [21,04–27,91]	23,95 [21,02–27,04]	21,83 [19,98–23,03]
Дефицит веса	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Нормальный вес	18 (40,91)	22 (53,66)	37 (82,22)
Избыточный вес	21 (47,73)	18 (43,90)	8 (17,78)
Ожирение	5 (11,36)	1 (2,44)	0 (0,00)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела (кг/м²); n – количество субъектов.

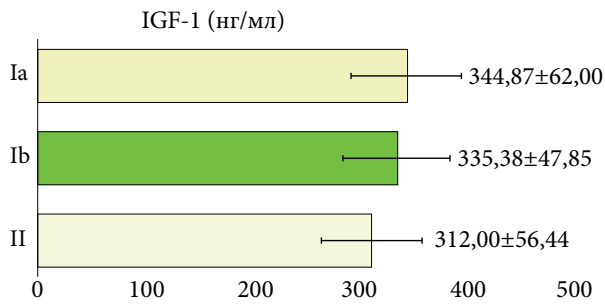


Рис. 3. Уровни инсулиноподобного фактора роста (IGF-1, нг/мл) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (0-я неделя)

$p = 0,478$); сильная корреляционная связь с нарушением сна PSQI: в Ia группе ($p = 0,894$; $p < 0,001$), Ib группе ($p = 0,867$; $p < 0,001$), во II группе ($p = 0,536$; $p < 0,001$). Показатели ИМТ на 0-й неделе исследования представлены в табл. 3. Была выявлена сильная корреляционная связь между BMI и ST ($p = 0,653$; $p < 0,001$), слабая корреляционная связь между BMI и SAS-SV ($p = 0,206$; $p = 0,018$).

Показатели IGF-1 были выше в группе пациенток poor sleepers и отмечалась слабая корреляционная связь со степенью тяжести дерматоза в группе Ia poor sleepers ($M = 344,87$; $SD = 62,00$; $p = 0,371$; $p = 0,013$) и в группе II good sleepers ($M = 312,00$; $SD = 56,44$; $p = 0,429$; $p = 0,003$); отсутствовала корреляционная связь в группе Ib ($M = 335,38$; $SD = 47,85$; $p = 0,030$; $p = 0,851$) (рис. 3).

Данные по динамике индекса PSQI на 0-й и 16-й неделях представлены на рис. 4.

На начальном этапе было установлено, что среднее значение GAGS на 0-й неделе ($\chi^2 = 79,29$; $p < 0,001$) в группе Ia составило 26,00 [IQR: 25,00–27,25]; в группе Ib – 26,00 [IQR: 24,00–28,00]; в группе II – 18,00 [IQR: 16,00–19,00]. На 16-й неделе GAGS ($\chi^2 = 64,84$; $p < 0,001$) большая скорость регрессии элементов акне была зарегистрирована у пациенток группы Ia на 59,00%, 10,00 [IQR: 9,75–12,00], получивших 3 мг МТ за 30 минут до сна, и группы II на 46,82%, 10,00 [IQR: 8,00–11,00]; у пациенток группы Ib с расстройствами сна, получивших совместно со стандартной терапией акне общие рекомендации по гигиене сна, динамика GAGS составила 45,43%, 15,00 [IQR: 12,00–16,00] (рис. 5).

Результаты опросников HADS и SAS-SV для пациенток групп Ia и Ib – poor sleepers в сравнении с контрольной группой II без нарушений сна – good sleepers – представлены в табл. 4. Субклиническая тревога (HADS-A) наблюдалась у 41,54% ($n = 54$), клинически выраженная тревога – у 1,54% ($n = 2$); субклиническая депрессия (HADS-D) – у 9,23% ($n = 12$), признаки клинической депрессии отсутствовали у всех групп больных. На 16-й неделе исследования признаки субклинической тревожности сохранились у 0,77% ($n = 1$) пациенток из группы Ib, признаки депрессии отсутствовали во всех группах. Зависимость от смартфона по шкале SAS-SV была зарегистрирована у 4,62% ($n = 6$) на начальном этапе, и данный показатель присутствовал только у пациенток группы

I: в группе Ia – 27,00 [IQR: 22,75–31,00] и в Ib – 25,00 [IQR: 22,00–30,00].

Экранное время было выше в группе пациенток с нарушенным качеством сна: в группе Ia медиана 6,53 [IQR: 6,04–7,13 ч/день]; Ib – 6,69 [IQR: 5,89–7,19 ч/день]; во II группе 3,10 [IQR: 2,70–3,45 ч/день] ($p < 0,001$ по отношению к группам Ia и Ib). Была выявлена прямая достоверная корреляционная связь между качеством сна и ST в группе Ia ($p = 0,740$; $p < 0,001$), и в группе Ib ($p = 0,789$; $p < 0,001$), во II группе ($p = 0,642$; $p < 0,001$). На 16-й неделе ST сократилось у пациенток групп Ia и Ib на 24,29 и 23,52% соответственно, в группе II значительных изменений по ST зарегистрировано не было (рис. 6).

Выявлена разница в динамике степени тяжести акне между тремя изучаемыми группами ($F = 36,834$; $p < 0,001$). Апостериорные сравнения с использованием критерия Тьюки показали, что пациентки из группы Ia, получившие МТ 3 мг, и из группы II имели больший регресс элементов акне ($SE = 0,499$; $t = -14,605$; $p < 0,001$), чем пациентки группы Ib; между пациентками групп Ia и Ib сравнение составило: $SE = 0,618$; $t = 4,073$; $p < 0,001$, групп Ib и II: $SE = 0,697$; $t = -6,859$; $p < 0,001$.

Показатели PSQI уменьшились у пациенток с нарушениями сна на 16-й неделе в группе Ia на 40,24%, 4,00 [IQR: 4,00–11,00] и в группе Ib на 10,48%, 12,00 [IQR: 8,00–13,00].

Обсуждение

Сон является важным процессом, нарушение которого оказывает влияние на качество жизни пациентов с хроническими кожными заболеваниями и является важным диагностическим критерием изменения качества жизни больных [6]. Нарушение сна не только оказывает пагубное воздействие на дневную работоспособность и самочувствие пациентов, но и может выступать в качестве провоспалительного фактора, способствуя обострению и пролонгации воспалительных заболеваний кожи, что подчеркивает важность раннего лечения нарушений сна дерматологических пациентов [28]. В исследовании A. Harlim и соавт. (2020) показано, что поздний отход ко сну приводит к его недостатку, усиливает выработку воспалительных цитокинов и влияет на течение и обострение акне [29]. По данным L. Misery и соавт. (2015), акне увеличивает ежедневный стресс в 2,4 раза, затрудняет сон и вызывает инертность сна [30]. В настоящее время активно изучается влияние метаболических расстройств на течение акне. L.E. Anaba и соавт. сообщают о более высокой распространенности акне у лиц с более высоким ИМТ [31]. Исследование, проведенное R. Gayen и соавт. (2021), выявило, что не существует связи между акне и ожирением, а метаболический синдром не был напрямую связан с тяжестью акне [32]. В работе, проведенной M. Sarrel и соавт., было констатировано, что повышенный уровень IGF-1 в сыворотке коррелирует с количеством очагов акне у женщин [33].

В ранее опубликованных работах отмечается, что больные акне часто испытывают психологиче-



Таблица 4. Динамика психологических индексов (HADS, SAS-SV) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 0-й и 16-й неделях исследования

Исследуемый параметр	0-я неделя				16-я неделя			
	Группа Ia	Группа Ib	Группа II	p	Группа Ia	Группа Ib	Группа II	p
HADS, n (%)								
HADS-A (тревога):								
≤ 7 – нет симптомов	24 (54,55)	19 (43,18)	19 (46,34)	31 (68,89)	44 (100)	40 (97,56)	45 (100,00)	0,321
8–10 – субклиническая тревога	1 (2,27)		21 (51,22)	14 (31,11)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (2,44)	
≥ 10 – клиническая тревога	40 (90,91)		1 (2,44)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
HADS-D (депрессия):								
≤ 7 – нет симптомов	4 (9,09)		37 (90,24)	41 (91,11)	44 (100,00)	41 (100,00)	45 (100,00)	0,047
8–10 – субклиническая тревога	0 (0,00)		4 (9,76)	4 (8,89)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
≥ 10 – клиническая тревога	0 (0,00)		0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
SAS-SV, n (%)								
0–21 – нет зависимости	10 (22,73)		10 (24,39)	29 (57,78)	13 (29,55)	19 (46,34)	33 (73,33)	<0,001
22–32 – возможна зависимость	29 (65,91)		30 (73,17)	16 (35,56)	30 (68,18)	22 (53,66)	12 (26,67)	
≥33 – зависимость	5 (11,36)		1 (2,44)	0 (0,00)	1 (2,27)	0 (0,00)	0 (0,00)	

Примечание. n – количество субъектов; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (A – тревога; D – депрессия); SAS-SV – Smartphone Addiction Scale – Short Version.

P-value – рассчитывали при помощи однофакторного дисперсионного анализа для непараметрических критериев (Kruskal-Wallis).

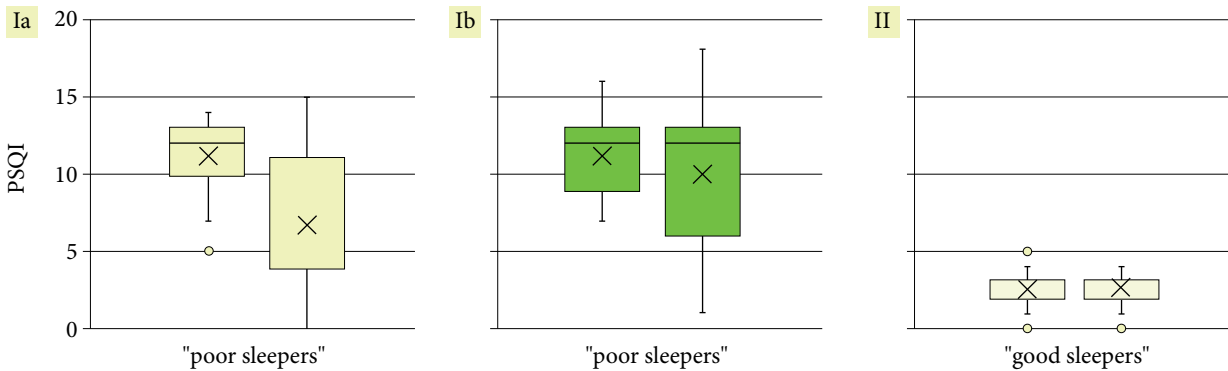


Рис. 4. Диаграммы, демонстрирующие медиану, верхний и нижний квартили, минимальные и максимальные баллы PSQI у пациенток трех групп сравнения (Ia, Ib, II) на 0-й и 16-й неделях

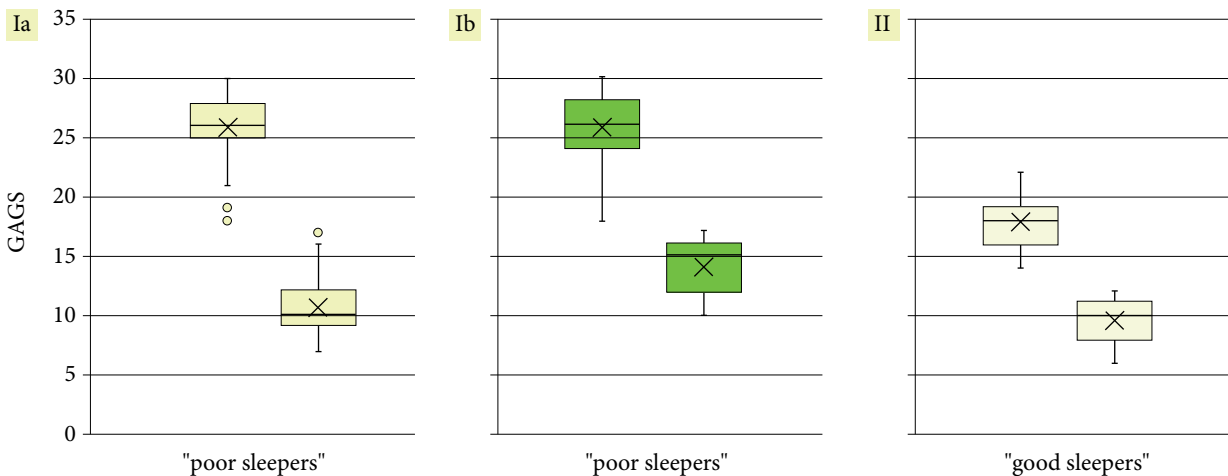


Рис. 5. Диаграммы, демонстрирующие медиану, верхний и нижний квартили, минимальные и максимальные баллы GAGS у пациенток трех групп сравнения (Ia, Ib, II) на 0-й и 16-й неделях

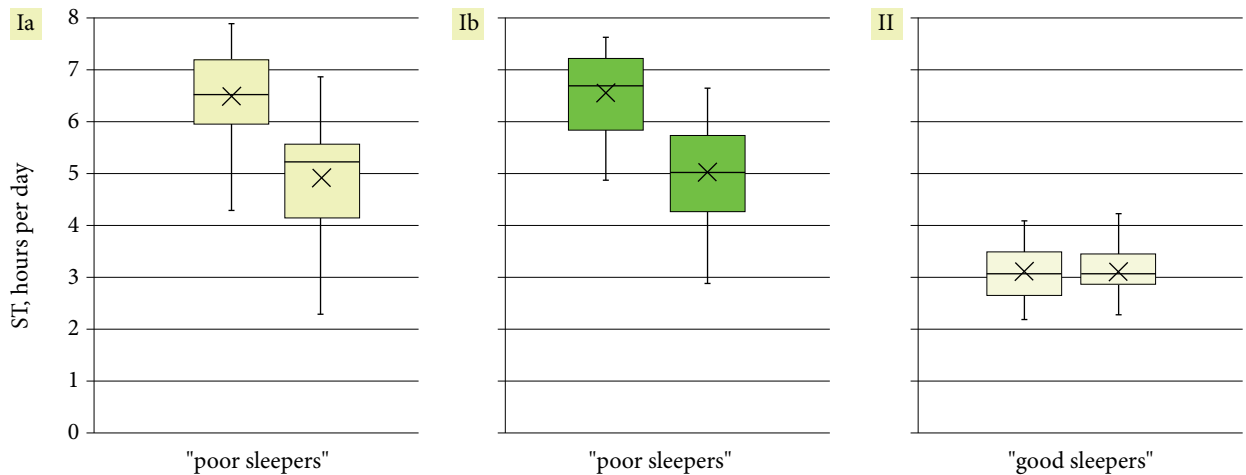


Рис. 6. Диаграммы, демонстрирующие медиану, верхний и нижний квартили, минимальные и максимальные баллы ST у пациенток трех групп сравнения (Ia, Ib, II) на 0-й и 16-й неделях

ские проблемы, которые могут существенно повлиять на социальное взаимодействие, межличностные отношения и психическое здоровье [1]. В исследовании, проведенном A.S.M. Morshed и соавт. (2023), было продемонстрировано, что пациенты с акне имеют высокий уровень психологического стресса, который оказывает влияние на качество жизни [34]. A.S. Basfar et al. показали, что повышение уровня стресса коррелирует с ухудшением тяжести акне у значительной части пациентов [35]. В исследовании L. Lukaviciute и соавт. сообщалось, что пациенты с акне имеют более высокий процент по тревоге – 38,4%, чем по депрессии – 23,1% [36]. С. Öztekin и соавт. в 2020 г. определили, что депрессия является важным индикатором заболевания и продемонстрировали высокую распространенность по сравнению с контрольной группой [37]. В работе M. Szepietowska и соавт. (2023) демонстрируется, что у женщин с акне заметна более высокая тревожность, чем у мужчин [5].

В исследовании, проведенном D. Mayerhofer и соавт., показано, что время, проведенное перед экраном (≥ 5 ч/день), было связано с дистрессом, плохим самочувствием или одиночеством [38]. S.Y. Sohn и соавт. определили, что использование смартфонов имеет множество последствий в отношении психологического здоровья: так, ненадлежащее использование смартфонов связано с развитием депрессии, тревоги, нарушениями сна и стрессом [39, 40].

Мы проанализировали влияние сомнологических расстройств на течение дерматоза у 130 пациенток с акне легкой и средней степени тяжести. В нашем исследовании у 65,38% женщин было выявлено нарушение качественных характеристик сна, при этом наличие нарушений сна прямо и достоверно коррелировало со степенью тяжести акне, экранным временем и шкалой зависимости от смартфона.

Избыточная масса тела и ожирение у обследованных пациенток коррелировали со степенью тяжести дер-

матоза и превалировали в группе с сомнологическими расстройствами. Показатели IGF-1 в сыворотке крови, взятой натощак, были выше в группе больных с нарушенным качеством сна и коррелировали с более высокими баллами по GAGS.

В нашем исследовании больные с акне с нарушением сна имели более высокие баллы HADS: субклиническая тревога была зарегистрирована в группе Ia у 43,18% пациенток и в группе Ib у 51,22%, клиническая тревога наблюдалась у двух пациенток в группе I poor sleepers; признаки субклинической депрессии были определены в группах Ia у 9,09%, Ib – у 9,76%, II – у 8,89% пациенток; клинической депрессии нами зарегистрировано не было.

Пациентки с неудовлетворительными характеристиками качества сна проводили больше часов за экранами мобильных устройств в сутки в среднем на $3,38 \pm 0,63$ ч/день по сравнению с группой пациенток с удовлетворительными характеристиками качества сна. Зависимость от смартфона превалировала в группе I poor sleepers и достоверно коррелировала с экранным временем. В нашем исследовании мы также зарегистрировали прямую достоверную корреляционную связь между ИМТ пациенток с акне легкой и средней степени тяжести и экранным временем, проведенным за смартфоном.

Данные, полученные в ходе нашей работы, позволили выявить триггерный фактор в виде цифрового источника синего света смартфона, оказывающего влияние на степень тяжести хронического кожного заболевания и участвующего в формировании сомнологических расстройств у пациенток с акне, что диктует необходимость введения оценки качества сна, подсчета экранного времени и определения зависимости от смартфона для регистрации анамнестических данных. В заключение стоит отметить, что пероральный прием МТ в дозировке 3 мг в течение 16 недель у больных акне легкой и средней степени тяжести с нарушением сна хорошо переносился пациентками и демонстрировал положи-



тельную динамику регресса высыпаний по данным индекса GAGS и улучшения качества сна по данным индекса PSQI по сравнению с группой пациентов, получивших стандартную терапию и общие рекомендации по гигиене сна.

Ограничением данного исследования является то, что выборка пациентов была небольшой, испытуемые были женщины, не был проведен физиологический метод измерения качества сна, например полисомнография.

Заключение

Своевременное выявление факторов, приводящих к сомнологическим расстройствам, в частности использования цифровых устройств, излучающих синий спектр длины волн, и раннее начало коррекции нарушений сна у дерматологических пациентов с акне являются важной задачей, способной повлиять на успешный исход терапии и улучшить качество жизни больных с акне. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Nandy P, Shrivastava T. Exploring the multifaceted impact of acne on quality of life and well-being. *Cureus*. 2024; 16 (1): e52727.
2. Altunay I.K., Özkur E., Dalgard E.J., et al. Psychosocial aspects of adult acne: data from 13 european countries. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (4): adv00051.
3. Szepietowska M., Dąbrowska A., Nowak B., et al. Facial acne causes stigmatization among adolescents: a cross-sectional study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (12): 6815–6821.
4. Xerfan E.M.S., Facina A.S., Andersen M.L., et al. Acne flare-up due to mask wearing: a current pandemic scenario and its relationship with sleep. *Skin Res. Technol.* 2021; 27 (5): 1002–1003.
5. Szepietowska M., Stefaniak A.A., Krajewski P.K., Matusiak L. Females may have less severe acne, but they suffer more: a prospective cross-sectional study on psychosocial consequences in 104 consecutive polish acne patients. *J. Clin. Med.* 2023; 13 (1): 4.
6. Manjunath J., Lei D., Ahmed A., et al. Longitudinal course of sleep disturbance and relationship with itch in adult atopic dermatitis in clinical practice. *Dermatitis*. 2023; 34 (1): 42–50.
7. Henry A.L., Bundy C., Kyle S.D., et al. Understanding the experience of sleep disturbance in psoriasis: a qualitative exploration using the common-sense model of self-regulation. *Br. J. Dermatol.* 2019; 180 (6): 1397–1404.
8. Lee D.G., Gui X.Y., Mukovozov I., et al. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis: a scoping review. *J. Cutan. Med. Surg.* 2023; 27 (2): 157–164.
9. Mann C., Dreher M., Weeß H.G., Staubach P. Sleep disturbance in patients with urticaria and atopic dermatitis: an underestimated burden. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (6): adv00073.
10. Sanchez-Diaz M., Díaz-Calvillo P., Soto-Moreno A., et al. Factors influencing major life-changing decisions in patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Acta Derm. Venereol.* 2023; 103: adv11640.
11. Burnell K., George M.J., Jensen M., et al. Associations between adolescents' daily digital technology use and sleep. *J. Adolesc Health.* 2022; 70 (3): 450–456.
12. Dresch-Langley B., Hutt A. Digital Addiction and Sleep. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19 (11): 6910.
13. The 48th Statistical Report on China's Internet Development. Center C.I.N.I. April 2022. <https://www.cnnic.com.cn/IDR/ReportDownloads/202111/P020211119394556095096.pdf>. Accessed: April 10, 2022.
14. Drager L.F., Assis M., Bacelar A.F.R., et al. 2023 Guidelines on the diagnosis and treatment of insomnia in adults – brazilian sleep association. *Sleep Sci.* 2023; 16 (Suppl 2): 507–549.
15. Kalyani B., Reddi N., Ampalam P., et al. Depression, anxiety and smartphone addiction among medical students. *IOSR J Dent Med Sci.* 2019; 18: 33–37.
16. Doshi A., Zaheer A., Stiller M.J. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36 (6): 416–418.
17. UCSD Center for Pulmonary and Sleep Medicine. Sleep Hygiene Patient Information Handout [Brochure]. San Diego, CA: University of California San Diego; 2017.
18. Vitale K.C., Owens R., Hopkins S.R., Malhotra A. Sleep hygiene for optimizing recovery in athletes: review and recommendations. *Int. J. Sports Med.* 2019; 40 (8): 535–543.
19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67 (6): 361–370.
20. Ejaz W., Altay S., Naem G. Smartphone use and well-being in Pakistan: comparing the effect of self-reported and actual smartphone use. *Digit. Health.* 2023; 9: 20552076231186075.
21. Chakraborty S., Gui M., Gerosa T., Marciano L. Testing the validity of the smartphone pervasiveness scale for adolescents with self-reported objective smartphone use data. *Digit Health.* 2024; 10: 20552076241234744.
22. Kwon M., Kim D.J., Cho H., Yang S. The smartphone addiction scale: development and validation of a short version for adolescents. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e83558.
23. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: i-xii, 1–253.
24. National Clinical Guideline Centre (UK). Obesity: Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Children, Young People and Adults: Partial Update of CG43. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Nov.
25. Melnik B.C. Acne transcriptomics: fundamentals of acne pathogenesis and isotretinoin treatment. *Cells.* 2023; 12 (22): 2600.



26. Bremner J.D. Isotretinoin and neuropsychiatric side effects: continued vigilance is needed. *J. Affect Disord Rep.* 2021; 6: 100230.
27. Kridin K, Ludwig R.J. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances: A global study shedding new light on a debatable story. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2023; 88 (2): 388–394.
28. Tamschick R., Navarini A., Strobel W., Müller S. Insomnia and other sleep disorders in dermatology patients: a questionnaire-based study with 634 patients. *Clin. Dermatol.* 2021; 39 (6): 996–1004.
29. Harlim A. The relationship between sleep quality and students' acne vulgaris severity at medical faculty Universitas Kristen Indonesia. *J. Adv. Res. Dyn. Control Syst.* 2020; 12. 186–191.
30. Misery L., Wolkenstein P., Amici J.M., et al. Consequences of acne on stress, fatigue, sleep disorders and sexual activity: a population-based study. *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95 (4): 485–458.
31. Anaba L.E., Ogunbiyi O.A., George O.A. Adolescent facial acne vulgaris and body mass index: any relationship? *West. Afr. J. Med.* 2019; 36 (2): 129–132.
32. Gayen R., Podder I., Chakraborty I., Chowdhury S.N. Sex hormones, metabolic status, and obesity in female patients with acne vulgaris along with clinical correlation: an observational cross-sectional study. *Indian J. Dermatol.* 2021; 66 (1): 60–66.
33. Cappel M., Mauger D., Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol.* 2005; 141 (3): 333–338.
34. Morshed A.S.M., Noor T., Uddin Ahmed M.A., et al. Understanding the impact of acne vulgaris and associated psychological distress on self-esteem and quality of life via regression modeling with CADI, DLQI, and WHOQoL. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 21084.
35. Basfar A.S., Jawhari A.M., Alotaibi M.N., et al. Severity of acne, stress, and food habits of medical students at Taif University, Saudi Arabia. *J. Family Community Med.* 2023; 30 (2): 131–136.
36. Lukaviciute L., Navickas P., Navickas A., et al. Quality of life, anxiety prevalence, depression symptomatology and suicidal ideation among acne patients in Lithuania. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (11): 1900–1906.
37. Öztekin C., Öztekin A. The association of depression, loneliness and internet addiction levels in patients with acne vulgaris. *Biopsychosoc Med.* 2020; 14: 17.
38. Mayerhofer D., Haider K., Amon M., et al. The Association between problematic smartphone use and mental health in austrian adolescents and young adults. *Healthcare (Basel).* 2024; 12 (6): 600.
39. Sohn S.Y., Rees P., Wildridge B., et al. Prevalence of problematic smartphone usage and associated mental health outcomes amongst children and young people: a systematic review, meta-analysis and GRADE of the evidence. *BMC Psychiatry.* 2019; 19 (1): 356.
40. Sohn S.Y., Krasnoff L., Rees P., et al. The association between smartphone addiction and sleep: a uk cross-sectional study of young adults. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 629407.

The Role of Correction of Somnological Disorders in Complex Therapy of Acne in Women

Yu.N. Perlamutrov, PhD, Prof., K.B. Olkhovskaya, PhD, E.N. Yakovleva

Russian University of Medicine

Contact person: Evgenia N. Yakovleva, en_yakovleva@list.ru

Sleep disorders affect various aspects of the quality of life of dermatological patients. The impact of sleep disorders on patients suffering from acne is currently not well understood. Sleep disorders in patients with acne can lead to a more severe course of dermatosis and a slow response to therapy.

Objectives. *To evaluate the role of correction of sleep disorders in complex therapy of acne in women.*

Material and methods. *The prospective single-center observational study (from 2023 to 2024) was conducted on 130 women with mild to moderate acne; the observation period was 16 weeks. The severity of dermatosis was determined using the GAGS index; sleep quality was assessed using the PSQI; psychological testing was carried out using questionnaires – HADS and SAS-SV; screen time was counted using the built-in iOS applications 'Screen Time' and Android 'Digital Wellbeing'; the presence of metabolic disorders included the calculation of BMI (kg/m²) and IGF-1 (ng/ml).*

Results. *The study identified factors that directly and reliably correlated with the severity of acne (GAGS) with PSQI, screen time, smartphone addiction, and BMI. A weak correlation was observed with the level of anxiety and depression. The severity of acne, measured by the GAGS score, at week 16 decreased in all study groups compared to baseline. The greatest regression in breakouts was recorded in group Ia 'poor sleepers' who were receiving 3 mg of melatonin by 59,00% and in group II 'good sleepers' by 46,82%, respectively; in group Ib 'poor sleepers' the GAGS score decreased by 45,43%.*

Conclusions. *The results of our work indicate the need for timely testing for sleep disorders and factors affecting sleep quality in patients with mild to moderate acne. Early correction of sleep disorders will help influence the successful outcome of therapy and improve the quality of life of patients.*

Keywords: *acne; sleep disorders; smartphone; anxiety; depression*



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>



¹ Республиканский
специализированный
научно-практический
медицинский центр
дерматологии
и косметологии,
Ташкент

² Иркутский
государственный
медицинский
университет

Состояние приверженности к обследованию и терапии пациенток с фоновыми заболеваниями гениталий

Д.Ф. Порсохонова, д.м.н.¹, Н.Н. Илесова¹, А.И. Якубович, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Деля Фозиловна Порсохонова, delya.porsokhonova@mail.ru

Для цитирования: Порсохонова Д.Ф., Илесова Н.Н., Якубович А.И. Состояние приверженности к обследованию и терапии пациенток с фоновыми заболеваниями гениталий. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 16–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-16-19

Авторами представлены данные по изучению ряда параметров, характеризующих приверженность к терапии пациенток с фоновыми заболеваниями гениталий у женщин, к которым относятся дистрофические заболевания вульвы (ДЗВ) и остроконечные кондиломы (ОК) гениталий. На низкую приверженность пациенток с ДЗВ и ОК к лечению оказывает влияние ряд причин субъективного (онкофобия, эмоциональное истощение, низкая материальная обеспеченность) и медицинского характера (несвоевременность обследования, недостаточное использование специальных методов диагностики, лечение у непрофильных специалистов, неудовлетворительное качество предшествующего лечения). Все эти причины влияют на мотивацию к обращению за медицинской помощью, а в последующем и на результативность лечения. Соответственно, воздействие на указанные факторы способно повысить приверженность к терапии при таких важных состояниях, каковыми являются фоновые заболевания наружных гениталий. С учетом того, что поздняя обращаемость является одной из главных причин роста злокачественных заболеваний гениталий, изучение причин, приводящих к несвоевременному обращению, будет служить эффективной мерой в вопросе профилактики рака гениталий.

Ключевые слова: фоновые заболевания гениталий, остроконечные кондиломы, склероатрофический лихен, приверженность к терапии

Введение

Фоновые заболевания наружных гениталий, к которым относят дистрофические заболевания вульвы (ДЗВ), в частности склероатрофический лихен, лейкоплакию, плоскоклеточную гиперплазию вульвы, остроконечные кондиломы (ОК) гениталий, представляют собой весьма актуальную проблему дерматовенерологии и онкогинекологии, решение которой будет способствовать профилактике рака гениталий [1]. Несмотря на то что указанная группа заболеваний имеет различную приро-

ду, в поведении пациенток прослеживается много общих тенденций, влияющих на своевременность выявления и результативность лечения. Приверженность к лечению (также называемая приверженностью пациента или комплаентностью) – степень, с которой пациенты следуют указаниям врача о времени, частоте и дозировке принимаемых лекарственных препаратов, а также рекомендациям врача по выполнению тех или иных указаний с целью дальнейшего лечения [2]. Высокую значимость проблемы приверженности подчеркивал посвященный



этой теме специальный доклад Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2003 г. [3]. Проблема приверженности к терапии в реальности намного шире, чем нарушение схемы приема тех или иных препаратов или несоблюдение кратности курсов терапии. Сюда же относится поведение пациентов, не способствующее улучшению их состояния или выздоровлению [4]. Известно, что только 50% пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены к лечебным рекомендациям, в то же время высокая приверженность к лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов, имеющих хронические заболевания [5]. В этой связи особого внимания заслуживает изучение причин позднего обращения пациенток за медицинской помощью [6]. В качестве одной из ведущих причин позднего обращения пациенток рассматривается неблагоприятный психологический фон, возникающий в связи с заболеванием, способный привести к депрессии и апатии. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2020 г. депрессия будет второй ведущей причиной инвалидности в развитых странах после заболевания сердца [7]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение основных причин, способствующих несвоевременному обращению за медицинской помощью среди пациенток с фоновыми заболеваниями наружных гениталий.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 220 пациенток с фоновыми заболеваниями гениталий в возрасте от 18 до 68 лет, которым проводились общеклинические и специальные методы диагностики основного заболевания. Среди обследованных пациенток было 140 с ОК и 80 пациенток с ДЗВ (склероатрофический лихен вульвы, лейкоплакия и плоскоклеточная гиперплазия). Для характеристики приверженности к терапии были использованы дополнительно такие методы, как опрос пациенток во время визита, опрос с помощью спе-

циальных тестов. В ходе оценки приверженности изучались: своевременность обращения, причины позднего обращения, склонность к самолечению, качество предшествующего лечения, полноценность обследования (до обращения в медицинский центр), методы диагностики, использованные для постановки диагноза. С целью повышения приверженности были использованы следующие методы: заполнение опросника, брошюра пациенту (памятка), дневник самоконтроля, консультирование по телефону, автообзвон, SMS-напоминания, фотомониторинг.

Результаты и обсуждение

По результатам заполнения специальных тестов и опроса пациенток с ОК и ДЗВ было установлено, что среди 140 пациенток с ОК своевременно обратились за медицинской помощью 73 (52,1%), позже двух месяцев – 67 (47,9%) (рис. 1). Среди 80 пациенток с ДЗВ тенденция к позднему обращению отмечена у 63 (78,8%) пациенток, своевременно обратились лишь 17 (21,2%).

При изучении причин позднего обращения 67 пациенток с ОК и 63 пациенток с ДЗВ (рис. 2) было установлено, что в качестве основной причины позд-

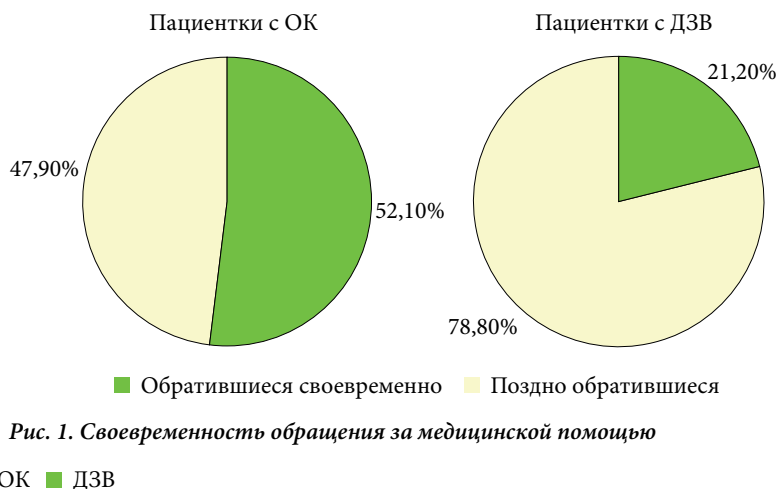


Рис. 1. Своевременность обращения за медицинской помощью

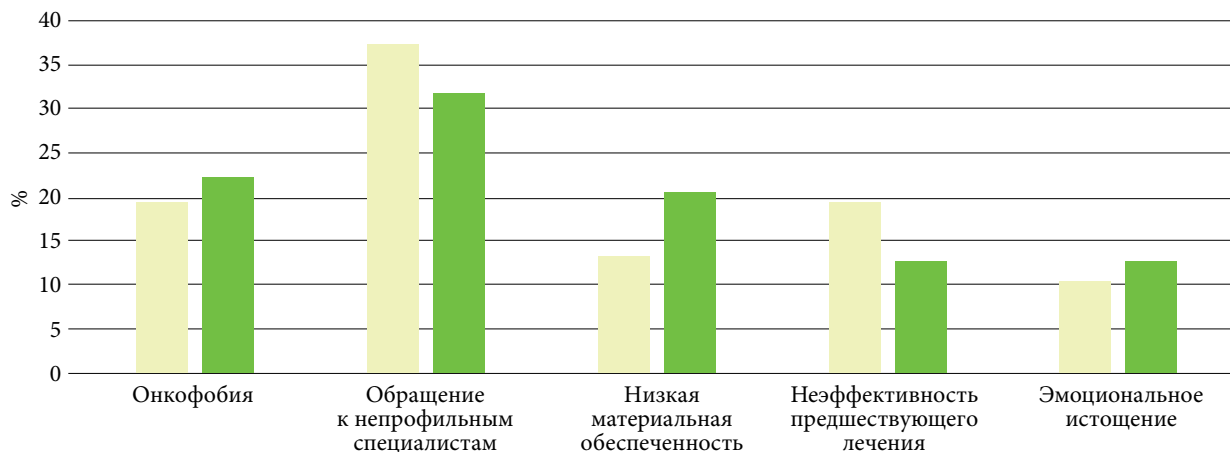


Рис. 2. Причины позднего обращения

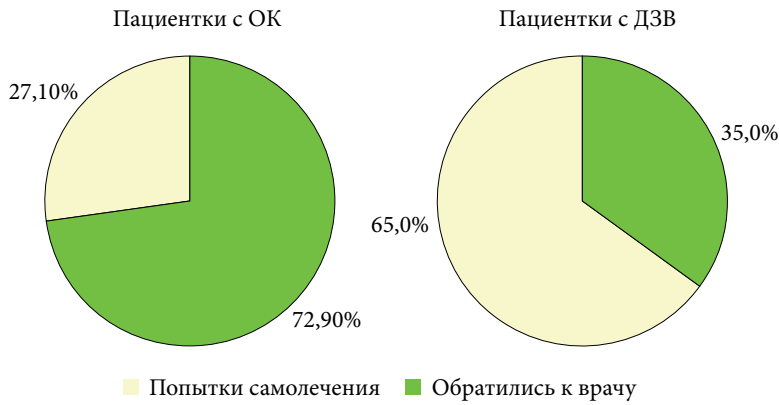


Рис. 3. Склонность к самолечению

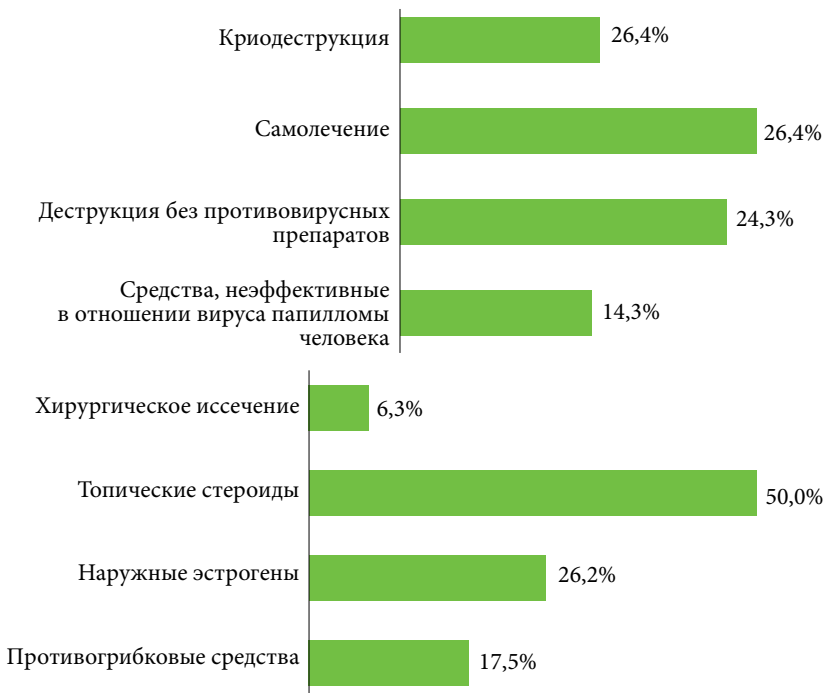


Рис. 4. Характеристика предшествующего лечения

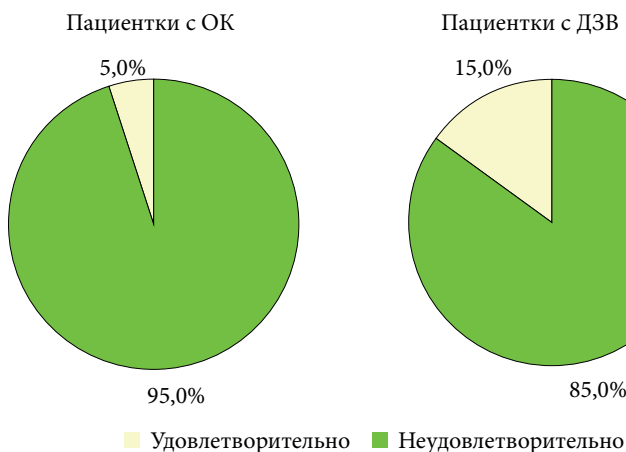


Рис. 5. Полнота обследования

него обращения пациентки называли онкофобию: 13 (19,4%) пациенток с ОК и 14 (22,2%) с ДЗВ; обращение к непрофильным специалистам: 25 (37,3%) пациенток с ОК и 20 (31,8%) с ДЗВ; низкую материальную обеспеченность: 9 (13,4%) пациенток с ОК и 13 (20,6%) с ДЗВ; неэффективность предшествующего лечения: 13 (19,4%) пациенток с ОК и 8 (12,7%) с ДЗВ; эмоциональное истощение: 7 (10,5%) пациенток с ОК и 8 (12,7%) с ДЗВ.

Склонность к самолечению была отмечена у 102 (72,9%) пациенток с ОК и у 52 (65,0%) с ДЗВ (рис. 3).

При характеристике предшествующего лечения, которое либо не дало эффекта, либо дало временный эффект, среди 105 (75,0%) пациенток с ОК 15 (14,3%) использовали криодеструкцию, 27 (25,7%) пытались лечиться самостоятельно, 25 (23,8%) использовали только деструкцию без назначения иммуномодуляторов или противовирусных средств, 15 (14,3%) применяли средства, не оказавшие никакого влияния на ОК. Среди 58 (72,5%) пациенток с ДЗВ у 3 (5,2%) было проведено хирургическое вмешательство (вульвэктомия) с последующим рецидивом; 29 (50,0%) применяли топические глюкокортикостероиды средней силы; 15 (25,8%) – наружные эстрогены; 10 (17,2%) – противогрибковые средства.

При изучении результатов обследования, проведенного до обращения, установлено, что в группе пациенток с ОК в 119 (85,0%) случаях оно было неудовлетворительным и сводилось только к микроскопии мазка из урогенитального тракта и посева микрофлоры на питательную среду и только в 21 (15,0%) случае было проведено комплексное обследование (микроскопия мазка, ПЦР-исследование на бактериально-вирусные инфекции, ИФА-исследование на специфические антитела) согласно действующим клиническим протоколам по лечению аногенитальных бородавок. При анализе предшествующего лабораторно-инструментального обследования пациенток с ДЗВ установлено, что 76 (95,0%) пациенток прошли неудовлетворительное обследование, сдав только соскоб отделяемого урогенитального тракта и только 4 (5,0%) имели на руках гистологическое исследование (рис. 5).

Таким образом, на низкую приверженность пациенток с ОК и ДЗВ к лечению оказывает влияние целый ряд причин как субъективного (онкофобия, эмоциональное истощение, низкая материальная обеспеченность), так и медицинского характера (неполноценность обследования, недостаточное использование специальных методов диагностики, лечение у непрофильных специалистов, неудовлетворительное качество предшествующего лечения). Выявленные причины, безусловно, влияют на мотивацию к получению медицинской помощи и результативность лечения. Соответственно, коррекция установленных факторов способна повысить приверженность к терапии при таких важных состояниях, каковыми являются фоновые заболевания наружных гениталий.



Использованные методики повышения приверженности (опросник, брошюра пациенту, дневник самоконтроля, консультирование по телефону и видеочату, автообзвон, SMS-напоминания, фотомониторинг) позволили активизировать мониторинг состояния пациенток, увеличить межрецидивный период, снизить фобический настрой в отношении исхода заболевания, а также скорректировать гигиенические навыки, способствующие профилактике рецидивов. В связи с этим перспективными направлениями повышения приверженности к лечению пациенток с фоновыми заболеваниями гениталий являются следующие мероприятия:

- рассылка циркулярных писем по районным и областным кожно-венерологическим и онкологическим диспансерам, гинекологам семейных поликлиник и районных медицинских учреждений;
- увеличение тиража информационных тематических брошюр и буклетов для пациенток;

- увеличение информационных материалов (памятки, информационные письма) для врачей смежных специальностей;
- привлечение фармацевтов к агитационной и координационной работе по профильному обращению;
- использование телевидения и СМИ для доступного донесения информации о перечисленных заболеваниях с определенной частотой;
- связь (видеосвязь) пациенток через компьютерную сеть с медицинским центром и районными медицинскими подразделениями, SMS-напоминания;
- привлечение психотерапевтических методик к комплексной терапии пациенток с фоновыми заболеваниями гениталий (консультации у психотерапевтов, назначение анксиолитиков и антидепрессантов).

Цифровизация проводимых мероприятий позволит в дальнейшем рассчитать не только клиническую, но и экономическую эффективность работы по повышению приверженности к лечению. ●

Литература

1. Солопова А.Г., Целовальникова Е.В., Москвичева В.С. и др. Фоновые и предраковые процессы вульвы и влагалища: этиопатогенез, диагностика и лечение. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2018; 12 (4): 52–61.
2. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 2: 4–12.
3. World Health Organization (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: <http://www.who.int>.
4. Мартынов А.А., Спиридонова Е.В., Бутарева М.М. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность. Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 1: 21–27.
5. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006; 333 (7557): 15.
6. Geisler A.N., Koptjev J., Strunk A. Quality of Life and Treatment Adherence in Patients with Vulvar Lichen Sclerosus. Dermatology. 2023; 239 (3): 494–498.
7. Murray C.J., Lopez A.D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349 (9063): 1436–1442.

The State of Adherence to Examination and Therapy of Patients with Background Diseases of the Genitals

D.F. Porsokhonova, PhD¹, N.N. Ilesova¹, A.I. Yakubovich, PhD, Prof.²

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Cosmetology, Tashkent

² Irkutsk State Medical University

Contact person: Delya F. Porsokhonova, delya.porsokhonova@mail.ru

The authors present data on the study of a number of parameters characterizing the adherence to therapy of patients with underlying diseases of the external genitalia in women, which include dystrophic diseases of the vulva (DDV) and genital warts (GW). The low adherence of patients with DDV and GW to treatment is influenced by a number of reasons of a subjective (oncophobia, emotional exhaustion, low financial resources) and medical nature (untimeliness of examination, low use of special diagnostic methods, treatment by non-specialists, poor quality of previous treatment). All these reasons affect the motivation to receive medical care and the effectiveness of treatment. Accordingly, the impact on these factors can increase adherence to therapy in such important conditions, when it comes to underlying diseases. Considering that late referral is one of the main reasons for the growth of malignant diseases of the genitals, the study of the reasons leading to late referral can serve as an effective measure in the prevention of genital cancer.

Keywords: *underlying genital diseases, genital warts, lichen sclerosus, adherence to therapy*



¹ Центр
теоретических
проблем
физико-химической
фармакологии
Российской Академии
Наук,
Москва

² Московский
Научно-практический
центр
дерматовенерологии
и косметологии,
Москва

К вопросу о микробиоме кожи

Л.Р. Сакания, к.м.н.¹, И.В. Оленич², И.М. Корсунская, д.м.н., проф.¹

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

Для цитирования: Сакания Л.Р., Оленич И.В., Корсунская И.М. К вопросу о микробиоме кожи. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-20-24

Кожа является физическим, химическим, иммунологическим защитным барьером между организмом и окружающей средой. Сообщество бактерий, грибов и вирусов, живущих на поверхности тела, называется микробиомом и помогает поддерживать защитные функции кожи. Микробиом участвует в поддержании эпителиальной целостности и участвует в секреции компонентов липидного слоя кожи. Микроорганизмы, населяющие кожный покров, регулируют уровень pH кожи и стимулируют ряд врожденных иммунных реакций. Изменения в составе микробиома происходят в течение всей жизни человека. Однако под воздействием различных факторов, например при ряде заболеваний, в т.ч. и дерматологических, баланс микробиома может нарушаться, что влечет за собой дисфункцию кожного барьера. В ряде исследований последних лет изучению топических средств, содержащих про- и пребиотики, показано, что на фоне использования таких средств улучшаются характеристики кожи и снижается воспаление. В данной работе приведены данные собственного клинического исследования линейки косметических средств, содержащих лизаты трех бактерий. По результатам исследования выявлено, что использование топических средств с про- и пребиотиками способствует улучшению корнеометрических показателей кожи (влажности, жирности и эластичности) и купированию сухости, зуда и шелушения.

Ключевые слова: микробиом, корнеометрические показатели кожи, влажность, жирность, эластичность, средства ухода

Кожа является самым большим органом человека и покрывает всю поверхность тела. Основная функция кожи заключается в формировании физического, химического и иммунологического защитного барьера между телом и внешней средой. Кожа состоит из многослойного ороговевшего эпителия, который подвергается терминальной дифференциации для приобретения прочной структуры. Нормальная поверхность кожи представляет собой кислую, высокосоленую, сухую и аэробную среду, но фолликулярно-сальные единицы являются относительно анаэробными и гораздо более богатыми липидами [1]. Всю поверхность кожи населяет микробиом, включая бактерии, грибы и вирусы. Комменсальный микробиом необходим для поддержания барьерной функции кожи и участия в основных физиологических процессах, происходящих в коже:

физических, химических, микробных и как врожденных, так и адаптивных иммунологических способах выполнения барьерных функций кожи [1, 2]. Однако постоянное воздействие различных внешних и внутренних факторов может оказывать влияние на эту сбалансированную систему, вследствие чего возникают патофизиологические проблемы, связанные с воспалительными заболеваниями кожи, такими как инфекции, аллергические заболевания и аутоиммунные расстройства.

Микробиом кожи чрезвычайно разнообразен по количеству и активности организмов, его состав зависит от физиологии кожи, которая связана с микросредой, характеризующейся влажностью, сухостью и содержанием солевых желез. Кроме того, микробиом кожи претерпевает временные изменения с возрастом [3–5].



Предполагается, что формирование микробиома кожи начинается у плода. Наличие ДНК в микробиоме, например, видов родов *Cutibacterium* и *Staphylococcus*, было картировано в амниотической жидкости [6]. Во время нормальных родов кожа новорожденного подвергается воздействию микробов, населяющих родовые пути. Затем на микробиом кожи новорожденного начинает оказывать влияние взаимодействие с внешней средой. Микробиом кожи новорожденного сильно зависит от микробиома матери при рождении, и существуют значительные различия как в микробиоме кожи, так и в микробиоме кишечника между детьми, рожденными естественным путем, и теми, кто родился с помощью кесарева сечения [7–8]. Исследование M.G. Dominguez-Bello и соавт. показало, что с помощью мультиплексного пиросеквенирования гена *16S rRNA* дети, рожденные естественным путем, приобрели бактериальные сообщества, похожие на микробные сообщества влагалища матери, в которых доминируют *Lactobacillus*, *Prevotella* или *Sneathia* spp., в то время как у детей, рожденных с помощью кесарева сечения, бактериальные сообщества кожи напоминают те, которые обнаруживаются на нормальной поверхности кожи, с доминированием *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Cutibacterium* spp. [7]. В период полового созревания микробиом кожи претерпевает значительные изменения, поскольку секреция половых гормонов стимулирует созревание сальных желез и выработку кожного сала, переходя к более взрослому микробиому. Среди бактерий преобладают липофильные виды рода *Cutibacterium*, а среди грибов – *Malassezia*, при этом разнообразие в этот период уменьшается. Виды родов *Staphylococcus* и *Streptococcus*, которые более заметны у девочек, постепенно уменьшаются к окончанию пубертата [9]. Было показано, что микробиом необходим для целостности эпителиального барьера и функции кожного барьера. При повреждении кожи микробы вырабатывают метаболиты, которые активируют арильный углеводородный рецептор (AHR) в кератиноцитах, способствуя эпителиальной дифференциации и поддерживая эпителиальную целостность [10]. Другая роль микробиома заключается в секреции компонентов, составляющих липидную структуру. Результаты исследования с использованием модели мышей показали, что *S. epidermidis* секретует сфингомиелиназу, которая помогает хозяйину получить необходимые питательные вещества для бактерий и вырабатывать керамиды, ключевой компонент эпителиального барьера, который предотвращает обезвоживание и старение кожи. В этом исследовании *S. epidermidis* способствует значительному повышению уровня керамидов в коже и предотвращению потери воды поврежденной кожей с помощью сфингомиелиназы [11]. Химический барьер кожи организован многочисленными липидами и кислотами, секретруемыми эпидермисом и микробиомом. По сути, микробиом участвует в поддержании уровня нормального pH кожи и создании химической среды, которая враждебна для патогенных бактериальных колоний [12–13].

В дополнение к вышеупомянутым барьерам микробиом также стимулирует ряд врожденных иммунных реакций и поддерживает симбиотические отношения с кожей, когда кожный барьер нарушается. Например, *S. epidermidis* модулирует врожденную иммунную систему, активируя Т-клетки и повышая уровень перфорина-2, антимикробного пептида с уникальными свойствами против внутриклеточных патогенов [14]. Кроме того, специфический гликан, экспрессируемый в *S. epidermidis*, необходим для гомеостатической активации Т-клеток *S. epidermidis* с помощью взаимодействия с лектином С-типа в иммунных клетках человека [15]. Аналогичным образом *Candida albicans*, который является диморфным грибом, вызывающим слизистокожные и системные инфекции, может стимулировать иммунные реакции Т-хелперов (Th) 1 или Th17 в коже, защищая от кожной или системной инфекции [16]. Микробиом кожи модулирует выработку различных врожденных факторов, включая интерлейкин 1α (ИЛ-1α) [17], компоненты рецептора комплемента C5a [18] и антимикробные пептиды, полученные из кератиноцитов и себоцитов, для усиления врожденной иммунной системы посредством различных механизмов [19–21]. Микробиом кожи изменяется под влиянием факторов окружающей среды, диеты, некоторых лекарств, например антибиотиков, и ряда заболеваний [4, 22]. Такие же изменения микробиома происходят при ряде дерматологических патологий, и в некоторых исследованиях показано, что у лиц с дисфункцией кожного барьера, с реактивной кожей, которая чувствительна к физическим и химическим раздражителям, структура и разнообразие микробиома имеют значимые отличия от микробиома лиц с нечувствительной кожей [23–24].

В научном сообществе довольно давно рассматриваются вопросы нормализации кожного микробиома с помощью топического применения пробиотиков и пребиотиков [25–26]. Так, недавнее исследование показало, что с использованием пробиотического лизата – экстракта *Bifidobacterium longum* – возможно улучшить состояние реактивной кожи [27]. Было обнаружено статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо по различным параметрам, связанным с воспалением, таким как уменьшение вазодилатации, отека, дегрануляции тучных клеток и высвобождения ФНО-альфа. Клиническое испытание на 66 женщинах в течение 29 дней продемонстрировало уменьшение сухости кожных покровов и других симптомов реактивной кожи и снижение чувствительности кожи, предположительно благодаря снижению реактивности нейронов [27].

Нами также проведено клиническое исследование линейки косметическим средств LE SANTI® с пробиотическим компонентом. В линейке предоставлен широкий выбор средств: крем липидовосстанавливающий «LE SANTI®» интенсивное питание для лица и тела, крем увлажняющий «LE SANTI®» с защитой от потери влаги для лица и тела, мусс увлажняющий «LE SANTI®» с тройным действием, крем-гель очищающий «LE SANTI®» липидовосстанавливающий для



лица и тела, шампунь «LE SANTI®» восстановление чувствительной и сухой кожи головы и волос. В состав каждого средства входит BIOTIC COMPLEX3, представляющий собой комбинацию лизатов трех бактерий (*Lactococcus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*) и пребиотиков (трегалозы и инулина). Также эти средства содержат различные увлажняющие и смягчающие агенты – растительные масла и экстракты, пантенол, натрия гиалуронат и другие.

Существуют данные, демонстрирующие противовоспалительную активность *Lactococcus lactis*, осуществляемую путем ингибирования люциферазы STAT3, индуцированную провоспалительным цитокином ИЛ-6 [28]. Стоит отметить, что повышенная экспрессия STAT3 встречается при ряде кожных воспалительных состояний, в частности при псориазе [29], а также по последним данным связана с зудом [30]. Помимо прочего *Lactococcus lactis* поддерживает микробиом кожи, активизирует ее иммунитет и влияет на гены, связанные с гомеостазом кожи [31].

Лизат *Lactobacillus rhamnosus* оказывает защитное действие на кожный барьер. Он увеличивает экспрессию белков плотных контактов (клаудина 1 и окклюдина) и барьерных белков кожи, в частности филлагрина, который, как известно, играет значимую роль в патогенезе атопического дерматита [32]. Сочетание *L. Rhamnosus* с *B. longum* способствует экспрессии факторов заживления и ангиогенных факторов [33]. *B. longum*, как уже упоминалось ранее, в топических

средствах выступает как противовоспалительный и увлажняющий агент [27].

В собственном клиническом исследовании приняло участие 50 волонтеров в возрасте от 18 до 64 лет. У всех волонтеров отмечался выраженный ксероз кожных покровов лица, рук и туловища. У части волонтеров также присутствовали такие неприятные симптомы, как гиперемия и зуд. Девять волонтеров имели в анамнезе диагноз розацеа эритематозно-телеангиэктатическая форма. 11 человек имели диагноз вульгарный псориаз в стадии ремиссии.

Волонтеры случайным образом были распределены в пять групп и получали следующие средства:

- первая группа – плацебо средств ухода;
- вторая группа – моющие средства ухода;
- третья группа – моющие средства ухода + увлажняющий мусс;
- четвертая группа – моющие средства ухода + увлажняющий крем;
- пятая группа – моющие средства ухода + липидовосстанавливающий крем.

Для контроля за эффективностью назначенных средств ухода до начала применения были измерены корнеометрические показатели состояния кожных покровов: влажность, жирность и эластичность. Также данные показатели замеряли на 14-й, 42-й, 70-й день от начала применения средств ухода.

По результатам измерения влажности кожи было выявлено ее значительное снижение, клинически также отмечалась выраженная сухость кожи, жирность,

Динамика корнеометрических показателей кожи при использовании средств ухода LE SANTI

№	Показатель	0-й день	14-й день	42-й день	70-й день
<i>Первая группа</i>					
1	Жирность	45,2 ± 5,5	46,5 ± 5,8	47,6 ± 5,6	47,9 ± 4,1
2	Влажность	30,0 ± 9,3	32,4 ± 7,5	35,9 ± 6,2	41,3 ± 5,8
3	Эластичность	34,4 ± 8,1	35,4 ± 7,8	37,0 ± 8,4	37,8 ± 8,6
<i>Вторая группа</i>					
1	Жирность	43,0 ± 6,2	45,1 ± 4,9	45,7 ± 4,7	46,0 ± 4,2
2	Влажность	29,3 ± 8,3	33,4 ± 7,5	40,7 ± 7,4	46,7 ± 8,2
3	Эластичность	38,9 ± 9,3	40,7 ± 7,7	37,0 ± 8,4	41,4 ± 6,5
<i>Третья группа</i>					
1	Жирность	44,5 ± 9,9	47,2 ± 6,2	47,9 ± 5,8	48,3 ± 4,7
2	Влажность	28,7 ± 7,9	40,8 ± 7,6	49,0 ± 6,5	58,6 ± 4,0
3	Эластичность	35,7 ± 11,7	38,8 ± 9,8	40,6 ± 8,5	40,9 ± 8,2
<i>Четвертая группа</i>					
1	Жирность	41,4 ± 7,7	42,7 ± 6,4	43,9 ± 5,5	46,1 ± 5,7
2	Влажность	28,5 ± 7,6	39,9 ± 6,5	51,3 ± 5,7	61,6 ± 2,3
3	Эластичность	36,0 ± 10,9	37,5 ± 9,5	39,6 ± 8,4	40,9 ± 7,9
<i>Пятая группа</i>					
1	Жирность	40,1 ± 9,3	44,8 ± 7,2	46,5 ± 5,7	48,2 ± 5,9
2	Влажность	29,7 ± 9,3	40,8 ± 2,9	51,4 ± 8,1	58,2 ± 6,4
3	Эластичность	35,7 ± 10,5	40,0 ± 8,0	42,8 ± 6,9	44,3 ± 6,0



напротив, либо находилась в пределах нормы, либо была повышена.

Лучшие результаты по увлажненности кожи были продемонстрированы в группе пациентов, применявших увлажняющий крем. Также положительная динамика корнеометрических показателей, особенно эластичности, была отмечена в группе пациентов, использовавших липидовосстанавливающий крем, и также нормализовались показатели увлажненности и эластичности в группе пациентов, применявших в качестве средства ухода увлажняющий мусс.

В третьей – пятой группах наблюдалось значительное улучшение состояния кожных покровов. Волонтеры отмечали снижение чувства стянутости кожи, исчезновение зуда. Также средства линейки LE SANTI® не оставляют ощущения жирности после применения и быстро впитываются. Во второй группе отмечен хороший эффект от применения шампуня LE SANTI® у волонтеров с шелушением на волосистой части головы, они также отмечали снижение интенсивности неприятных ощущений на коже головы и отсутствие ощущения сухости и ломкости волос.

За время применения средств линейки LE SANTI® не было отмечено ни одного случая нежелательных явлений у волонтеров, что говорит о безопасности и хорошей переносимости средств.

Клинический эффект от применения крема липидовосстанавливающего «LE SANTI®» интенсивное питание для лица и тела, мусса увлажняющего «LE

SANTI®» с тройным действием, крема увлажняющего «LE SANTI®» с защитой от потери влаги для лица и тела достигается в период от 14 до 42 дней. Длительное использование средств также благоприятно сказывается на корнеометрических показателях кожи – увлажненности и эластичности, позволяя нормализовать их или значимо приблизить к нормальным значениям. Как показывают результаты корнеометрии, средства LE SANTI® не ожиривают кожу избыточно (показатели жирности достигают нормы и остаются в пределах нормальных значений), что также подтверждается субъективной оценкой волонтеров (таблица).

Понимание нормальной физиологии кожи и микробных взаимодействий позволяет лучше оценить гомеостатические механизмы, а также дает представление о том, как нарушения нормальной функции кожи связаны с ее микробиомом. Топография кожи, ее функция и микробный состав определяются не только месторасположением на теле, но и могут зависеть от ряда эндогенных и экологических факторов. Присущая микробиому кожи высокая сложность и изменчивость затрудняют определение его роли в конкретных физиологических процессах. В связи с этим требуются дальнейшие исследования взаимосвязи микробиома кожи и ее состояния, а также возможных вариантов терапии и ухода при заболеваниях кожи через воздействие на состав микробиома, в т.ч. и топическими средствами. ●

Литература

1. Belkaid Y., Segre J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014; 346: 954–959.
2. Dréno B., Araviiskaia E., Berardesca E., et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*. 2016; 30: 2038–2047.
3. Oh J., Byrd A.L., Park M., et al. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*. 2016; 165: 854–866.
4. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009; 324: 1190–1192.
5. Findley K., Oh J., Yang J., et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013; 498: 367–370.
6. Stinson L.F., Boyce M.C., Payne M.S., Keelan J.A. The not-so-sterile womb: evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1124.
7. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 11971–11975.
8. Kalbermatter C., Fernandez Trigo N., Christensen S., Ganai-Vonarburg S.C. Maternal microbiota, early life colonization and breast milk drive immune development in the newborn. *Front. Immunol.* 2021; 12: 683022.
9. Park J., Schwardt N.H., et al. Shifts in the skin bacterial and fungal communities of healthy children transitioning through puberty. *J. Investig. Dermatol.* 2022; 142: 212–219.
10. Uberoi A., Bartow-McKenney C., Zheng Q., et al. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. *Cell. Host. Microbe*. 2021; 29: 1235–1248.e1238.
11. Zheng Y., Hunt R.L., Villaruz A.E., et al. Commensal *Staphylococcus epidermidis* contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides. *Cell. Host. Microbe*. 2022; 30: 301–313.e309.
12. Nakatsuji T., Kao M.C., Zhang L., et al. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J. Investig. Dermatol.* 2010; 130: 985–994.
13. Moran J.C., Alorabi J.A., Horsburgh M.J. Comparative transcriptomics reveals discrete survival responses of *S. aureus* and *S. epidermidis* to sapienic acid. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 33.
14. Pastar I., O'Neill K., Padula L., et al. *Staphylococcus epidermidis* Boosts innate immune response by activation of gamma delta t cells and induction of perforin-2 in human skin. *Front. Immunol.* 2020; 11: 550946.
15. Chen Y.E., Bouladoux N., Hurabielle C., et al. Decoding commensal-host communication through genetic engineering of *Staphylococcus epidermidis*. *Biorxiv*. 2019: 664656.



16. Kashem S.W., Igyarto B.Z., Gerami-Nejad M., et al. Candida albicans morphology and dendritic cell subsets determine T helper cell differentiation. *Immunity*. 2015; 42: 356–366.
17. Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*. 2012; 337: 1115–1119.
18. Chehoud C., Rafail S., Tyldsley A.S., et al. Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110: 15061–15066.
19. Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S., et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488: 178–184.
20. Yeaman M.R., Yount N.Y. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55: 27–55.
21. Braff M.H., Zaiou M., Fierer J., et al. Keratinocyte production of cathelicidin provides direct activity against bacterial skin pathogens. *Infect. Immun.* 2005; 73: 6771–6781.
22. Oh J., Byrd A.L., Deming C., et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014; 514: 59–64.
23. Keum H.L., Kim H., Kim H.J., et al. Structures of the skin microbiome and mycobiome depending on skin sensitivity. *Microorganisms*. 2020; 8 (7): 1032.
24. Farage M.A., Maibach H. Sensitive skin: Closing in on a physiological cause. *Contact Derm.* 2010; 62: 137–149.
25. Ouwehand A.C., Batsman A., Salminen S. Probiotics for the skin: a new area of potential application? *Letts. Appl. Microbiol.* 2003; 36: 327–331.
26. Rodriguez K.L., Caputo L.R.G., Carvalho J.C.T., et al. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefir extract. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2005; 25: 404–408.
27. Guéniche A., Bastien P., Ovigne J.M., et al. Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin. *Exp Dermatol.* 2010; 19 (8): e1–8.
28. Hwang J.T., Jang H.J., Kim J.H., et al. Lactococcus lactis KR-050L inhibit IL-6/STAT3 activation. *J. Appl. Microbiol.* 2017; 122 (5): 1412–1422.
29. Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена STAT3 при лечении псориаза. *Медицинский Совет*. 2020; 12: 71–74.
30. Takahashi S., Ochiai S., Jin J., et al. Sensory neuronal STAT3 is critical for IL-31 receptor expression and inflammatory itch. *Cell. Rep.* 2023; 42 (12): 113433.
31. Fujii T., Fujitomo T., Tsuji R., et al. Effects of heat-killed Lactococcus lactis strain plasma on skin homeostasis-related genes and the skin microbiome among healthy adults: a randomized controlled double-blind study. *Microorganisms*. 2021; 9 (10): 2029.
32. Jung Y.O., Jeong H., Cho Y., et al. Lysates of a Probiotic, Lactobacillus rhamnosus, can improve skin barrier function in a reconstructed human epidermis model. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (17): 4289.
33. Panagiotou D., Filidou E., Gaitanidou M., et al. Role of Lactiplantibacillus plantarum UBLP-40, Lactobacillus rhamnosus UBLR-58 and Bifidobacterium longum UBBL-64 in the wound healing process of the excisional skin. *Nutrients*. 2023; 15 (8): 1822.

On the Issue of the Skin Microbiome

L.R. Sakaniya, PhD¹, I.V. Olenich², I.M. Korsunskaya, PhD, Prof.¹

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow

Contact person: Louise R. Sakaniya, sakania.luiz@yandex.ru

The skin is a physical, chemical, immunological protective barrier between the body and the environment. The community of bacteria, fungi and viruses living on the surface of the body is called the microbiome and helps maintain the protective functions of the skin. The microbiome is involved in maintaining epithelial integrity and is involved in the secretion of components of the lipid layer of the skin. Microorganisms inhabiting the skin regulate the pH level of the skin and stimulate a number of innate immune responses. Changes in the composition of the microbiome occur throughout a person's life. However, under the influence of various factors, for example, in a number of diseases, including dermatological ones, the balance of the microbiome can be disturbed, which entails dysfunction of the skin barrier. A number of studies in recent years on topical products containing pro- and prebiotics have shown that the use of such products improves skin characteristics and reduces inflammation.

This paper presents data from our own clinical study of a line of cosmetics containing lysates of three bacteria. The results of the study revealed that the use of topical products with pro- and prebiotics helps improve skin corneometric parameters (moisture, oiliness, and elasticity) and relieve dryness, itching, and flaking.

Keywords: microbiome, skin corneometric parameters, moisture, oiliness, elasticity, skin care products

BIOTIC COMPLEX³

УСИЛЕННАЯ ФОРМУЛА

ПРОБИОТИКИ

лизаты бактерий Bifida,
Lactobacillus, Lactococcus



ПРЕБИОТИКИ

инулин + трегалоза



КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ²

/0+

01/ Видимый
результат
на 21 день

02/ В 3 раза
кожа более
увлажнённая

03/ Нормализует
рН кожи ~5,5



LE-SANTI.COM

Применение транексамовой кислоты в лечении мелазмы

Н.И. Артёмов^{1,2}

Адрес для переписки: Никита Игоревич Артёмов, nikita.systech@gmail.com

Для цитирования: Артёмов Н.И. Применение транексамовой кислоты в лечении мелазмы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-26-34

Статья носит обзорный характер и содержит анализ клинических данных опыта применения транексамовой кислоты при лечении мелазмы. Подробно обсуждены результаты эффективности применения транексамовой кислоты в зависимости от методики введения: пероральное применение с учетом дозировки препарата, топическое использование, интрадермальное введение, а также введение с помощью современного способа доставки лекарственных средств – микронидлинга. Транексамовая кислота используется off-label для терапии устойчивой мелазмы и выпускается в виде местных, инъекционных и пероральных препаратов. Пероральная терапия является эффективным и безопасным методом лечения мелазмы при надлежащем скрининге. Интрадермальные инъекции и микронидлинг с местной транексамовой кислотой обладают той же эффективностью, что и пероральная терапия, с минимальными системными побочными эффектами.

Ключевые слова: мелазма, транексамовая кислота, пероральное применение, наружное применение, интрадермальное введение.

Введение

Мелазма – это приобретенное пигментное заболевание с повышенным меланогенезом и васкуляризацией, поражающее в основном женщин в возрасте 20–40 лет. Мелазма характеризуется появлением пятен от светло- до темно-коричневого цвета на лице. Этиология и патогенез полностью не ясен, однако факторы включают семейный анамнез, воздействие ультрафиолетового излучения, лекарственные препараты и гормональный дисбаланс [1]. Мелазма бывает эпидермальной, дермальной и смешанной, в зависимости от глубины поражения [2]. Индекс площади и тяжести мелазмы (MASI) и модифицированный индекс площади и тяжести мелазмы (mMASI) являются одобренными и надежными инструментами для оценки тяжести мелазмы и используются в качестве стандартного показателя эффективности ее лечения [3]. Этот инструмент учитывает площадь поражения, цвет и однородность мелазмы в четырех областях лица.

Лечение мелазмы часто бывает затруднено, нередко случаи возникновения рецидивов. Большинство методов лечения направлено на уменьшение меланогенеза и глубины инвазии меланоцитов. Традиционные методы лечения первой линии мелазмы включают местные осветляющие средства, включая гидрохинон (HQ), азелаиновую кислоту, мекинол, койевую кислоту и ретиноиды, крем тройной комбинации, содержащий гидрохинон, третиноин и кортикостероиды [3]. Вторая линия терапии включает химические пилинги и аппаратные методики. Часто дерматологи используют несколько вариантов лечения с разным уровнем эффективности. При лечении мелазмы необходимо использовать средства защиты от солнца. Транексамовая кислота (ТК) является одним из вариантов лечения этого состояния. Транексамовая кислота – это синтетический аналог аминокислоты лизина, которая действует как ингибитор пламина и ранее использовалась для лечения нарушений свертываемости крови.



Плазмин играет ключевую роль при мелазме, поскольку УФ-излучение увеличивает активность плазмينا в кератиноцитах, что может привести к увеличению триггерных факторов, стимулирующих меланоциты, таких как арахидоновая кислота и α -меланоцитстимулирующий гормон. ТК может ингибировать активность плазмينا, вызванную ультрафиолетовым излучением. Кроме того, исследования показали, что ТК может подавлять образование меланина путем ингибирования высвобождения паракринных меланогенных факторов, которые обычно стимулируют меланоциты. Дополнительным эффектом ТК является снижение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибирование индуцируемого эндотелином-1 ангиогенеза, что также способствует уменьшению появления пигментации. ТК можно применять перорально, внутривенно, местно и трансэпидермально для лечения мелазмы [5].

Цель исследования – охарактеризовать использование различных методов доставки ТК и оценить эффективность этих методов по сравнению с традиционными методами лечения.

Пероральное применение транексамовой кислоты

Пероральный прием ТК используется в практике лечения мелазмы в случаях, не поддающихся традиционным методам лечения первой линии терапии. Наиболее распространенная дозировка, используемая в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), составляет 250 мг два раза в день. В клинической практике ТК выпускается в дозах 250 и 500 мг. Как системный препарат, в этом виде терапии ТК следует применять с осторожностью, с учетом его механизма действия в качестве ингибитора плазмينا [6]. Перед назначением системной терапии ТК пациент должен быть проверен на наличие активных тромботических заболеваний [6]. Наиболее распространенными побочными эффектами перорального применения ТК являются желудочно-кишечные. Кроме того, исследования с применением перорального ТК выявили нарушения менструального цикла как побочный эффект. Более серьезные побочные эффекты включают тромбоз глубоких вен, острый кортикальный некроз почек, острый инфаркт миокарда и эмболию легких. Но надо отметить, что такие случаи очень редки, учитывая более низкие дозировки ТК, используемые в лечении пациентов с мелаzmой. Кроме того, в контексте пандемии COVID-19, следует учитывать осложнения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, такие как дыхательная недостаточность, нарушение микроциркуляции и повышенная свертываемость крови, которые могут усугубляться при применении этого препарата.

В проведенном рандомизированном контролируемом исследовании участвовали 37 пациентов. Они были разделены на две группы: 20 получали ТК в дозе 250 мг два раза в день, а 17 – плацебо в течение 12 недель. Состояние при мелазме улучшилось

у 50% пациентов, принимавших ТК, по сравнению с 5,9% в группе плацебо (результат оценивали с использованием MASI, показателя качества жизни при мелазме и колориметрии в качестве оценки). О серьезных побочных эффектах не сообщалось [8].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали результаты терапии 18 участников, принимавших перорально ТК по 250 мг два раза в день, и 21 участника, принимавших плацебо в течение 12 недель, после чего 12 недель они пользовались только солнцезащитным кремом. Показатели MASI в обеих группах со временем снижались, но только в группе ТК наблюдалось значительное улучшение, особенно у пациентов с тяжелой степенью мелазмы. В обеих группах наблюдалось увеличение показателей MASI после прекращения лечения между 12-й и 24-й неделями, но показатели не вернулись к исходному уровню. Та же тенденция наблюдалась и с показателями индекса меланина (MI). Различий в показателях качества жизни не было между двумя группами. Две трети пациентов, принимавших перорально ТК, получили побочные эффекты: чаще всего нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, изменения в менструальном цикле, головные боли. Серьезных побочных эффектов отмечено не было. Отмечено, что эффект от лечения сохранялся после трех месяцев терапии у пациентов с умеренной мелаzmой, однако у пациентов с тяжелой формой мелазмы наблюдались рецидивы. Были выдвинуты предположения, что пациентам с более тяжелой формой мелазмы может потребоваться более длительный курс лечения [9].

В еще одном клиническом исследовании сравнивали результаты назначения перорального ТК в дозировке 500, 1000, 750 и 1500 мг в течение начальной 8-недельной стадии с последующей двухлетней фазой у 72 пациентов с тяжелой формой мелазмы. Несмотря на то, что в группах с более высокими дозами наблюдалась тенденция к более высокому снижению показателей MASI и меланинового индекса, они все же не достигли статистической значимости. Также не было никакой разницы в удовлетворенности пациентов. Побочные эффекты включали бессонницу, расстройство желудка и нарушения менструального цикла, однако никто из пациентов не прекращал прием препарата из-за этих симптомов [10].

Исследование, сравнивающее результаты терапии 132 пациентов, которым было назначено перорально 250 мг ТК один раз в день и 500 мг ТК два раза в день, показало значительное снижение среднего показателя MASI в группе, принимавшей 500 мг два раза в день, по сравнению с группой, принимавшей 250 мг, через 16 недель. Также была отмечена более высокая удовлетворенность в группе, получавшей 500 мг два раза в день, поскольку клиническое улучшение состояния пациентов было отмечено раньше, чем в другой группе. Ни в одной из групп не было значительных по-

бочных явлений, но незначительные преходящие побочные эффекты были отмечены в обеих группах. Авторы рекомендуют начинать прием ТК по 500 мг два раза в день, чтобы быстро устранить мелазму, а затем поддерживать результаты при приеме 250 мг один раз в день [11].

В исследовании, где 74 пациента принимали по 250 мг ТК дважды в день в течение шести месяцев, после одного-двух месяцев лечения 94,6% участников отметили значительное улучшение состояния при мелазме. У 95,9% пациентов наблюдалось значительное улучшение к концу шестого месяца терапии. При шестимесячном наблюдении только у семи пациентов наблюдался рецидив мелазмы. Наиболее частыми побочными эффектами были расстройство желудочно-кишечного тракта и гипоменорея. Коагулограмма контролировалась на протяжении всего лечения, изменений не наблюдалось [12].

При лечении 30 пациентов с устойчивой формой мелазмы, которые получали ТК в дозе 500 мг два раза в день в течение 12 недель (с двухмесячным последующим наблюдением), у каждого пациента наблюдалось клиническое улучшение, однако только один пациент получил «отлично» по шкале mMASI, в то время как результаты 14 были признаны «умеренно хорошими». Оценка качества жизни при мелазме была умеренно хорошей у 26 пациентов и легкой у четырех пациентов. Из 14 пациентов, у которых была проведена биопсия, у 13 наблюдалось снижение пигментации эпидермиса, а у семи – снижение количества меланоцитов. У некоторых пациентов также наблюдалось уменьшение воспаления и отека. Эффект от лечения сохранялся у всех пациентов в течение двухмесячного периода наблюдения [13]. По результатам исследования можно заключить, что пероральная ТК является эффективным и быстродействующим средством для лечения мелазмы, особенно в тяжелых или устойчивых случаях. Эффективность пероральной ТК зависит от продолжительности терапии, которая более важна, чем используемая доза. Рекомендуется проводить пробную терапию продолжительностью не менее трех месяцев, прежде чем фиксировать результаты лечения, хотя улучшения, в частности осветление кожи, могут быть замечены и раньше этого срока. Несмотря на то, что стандартная терапевтическая доза при мелазме составляет не менее 500 мг два раза в день, некоторые исследования обнаружили, что более низкие дозы в 250 мг один раз в день и даже 125 мг один раз в день также являются эффективными, и предлагается использовать эти более низкие дозы в качестве поддерживающего лечения для предотвращения рецидивов. Хотя у многих пациентов наблюдались преходящие нарушения менструального цикла, работы желудочно-кишечного тракта и сна, ни в одном из исследований не сообщалось о каких-либо серьезных побочных явлениях. Результаты этих исследований показывают также, что эффект тера-

пии пероральным ТК после прекращения лечения может быть непродолжительным, и необходимо проводить исследования с более длительными периодами наблюдения.

Транексамовая кислота для наружного применения

Местное наружное применение ТК обеспечивает прямую доставку ТК в кожу и является хорошим альтернативным вариантом для людей, которые не переносят пероральную ТК, или для тех, кто не желает ее принимать этим способом. Чаще всего назначают 5%-ную и 2%-ную ТК. Было проведено несколько исследований, сравнивающих действие местной ТК с результатами традиционного местного лечения.

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали результаты применения местной 5%-ной ТК и 2%-ого гидрохинона в течение 12 недель у 60 женщин. Участницы обеих групп наносили раствор для местного применения два раза в день на пораженные участки в дополнение к ежедневному использованию средств с SPF 30. Хотя показатели MASI значительно снизились в обеих группах, существенной разницы между ними не было. Однако группа ТК показала более высокую удовлетворенность пациентов и меньшее количество побочных эффектов [14].

В аналогичном исследовании сравнивали действие местного 5%-го раствора ТК и 3%-го крема с гидрохиноном у 100 участников с нормальной кожей. Участники применяли одно из средств один раз в день (при обязательном использовании защитных средств с SPF 30) в течение 12 недель. Результаты согласуются с показанными в первом исследовании, при этом в обеих группах отмечено значительное улучшение показателей MASI, но не было существенной разницы между ними. Также в группе с гидрохиноном наблюдалась более высокая частота раздражения и эритемы, что привело к значительно более высокой удовлетворенности пациентов в группе ТК. Эти исследования подчеркивают удовлетворенность пациентов препаратом ТК для местного применения из-за его эффективности и меньшего количества побочных эффектов, чем при традиционном местном лечении [15]. Исследование, в котором в течение 12 недель сравнивали результаты применения местно 5%-го крема с ТК два раза в день на одной стороне лица и 4%-го крема с гидрохиноном один раз в день на другой стороне лица (в дополнение к SPF 50), показало аналогичные результаты у 100 пациентов. Баллы mMASI и Melasma Quality of Life значительно улучшились на обеих сторонах лица, но тоже без существенной разницы между ними. Однако при биопсии наблюдалось значительное уменьшение площади поражения мелазмы на стороне, где использовали крем с ТК. На обеих сторонах через месяц после лечения был отмечен незначительный рецидив. Как и в других исследо-

ваниях, на стороне с ТК зафиксировано отсутствие побочных эффектов, в то время как на стороне с гидрохиноном замечены жжение, раздражение и поствоспалительная гиперпигментация [16].

В исследовании, где использовалась 2%-ная ТК в виде эмульсии и в виде маски, участники наносили эмульсию два раза в день и маску три раза в неделю в течение 12 недель. 23 пациента завершили исследование, и 10 из них согласились на биопсию до и после лечения. Наблюдалось значительное снижение показателя mMASI по сравнению с исходным уровнем на четвертой и восьмой неделях, при этом результаты становились менее значимыми с восьмой по 12-ю неделю. Из 23 пациентов у 22 наблюдалось клиническое улучшение пигментации и эритемы к концу 12-й недели. Биопсия с окрашиванием Фонтана – Массона продемонстрировала значительное уменьшение пигментации эпидермиса. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению уровня VEGF и эндотелина-1, что указывает на эффективность применения местной ТК для уменьшения количества сосудов в дерме и ингибирования меланогенеза [17].

Космецевтика, обладающая осветляющими свойствами, часто используется пациентами с нарушениями пигментации кожи. В некоторых исследованиях изучались преимущества сочетания этих продуктов с местной ТК. В результате была разработана сыворотка, содержащая 3% ТК, 1% койевой кислоты, 5% ниацинамида и 5% гидроксиэтилпиперазинэтансульфоновой кислоты. Применение ее дважды в день в течение 12 недель у 55 женщин с мелазмой легкой и умеренной степени дало значительное снижение показателя MASI уже через две недели после начала лечения. 90% пациентов остались довольны этим лечением. Авторы исследования предполагают, что эффективность сыворотки обусловлена различными механизмами действия каждого компонента. Хотя исследование не было контролируемым, оно доказывает, что сочетание местного ТК с космецевтикой безопасно и может дать результаты раньше, чем при использовании только ТК [18].

В целом местная ТК является эффективным и безопасным методом лечения мелазмы с меньшим количеством побочных эффектов, чем традиционное местное лечение гидрохиноном, являющимся причиной раздражения и эритемы, способном при длительном применении вызвать охроноз или парадоксальную гиперпигментацию. Исследования, приведенные выше, подчеркивают переносимость и удовлетворенность пациентов результатами применения наружной ТК. Ее также можно использовать в сочетании с другими местными лекарственными средствами или космецевтикой.

Интрадермальное применение транексамовой кислоты

Мезотерапия, или интрадермальные инъекции ТК – введение ТК в дерму с помощью тонких игл, чаще всего в концентрации 4 мг/мл с интервалом

инъекций в 1 см. Среди преимуществ интрадермальных инъекций ТК – прямое введение целевого препарата и доступность оборудования, среди недостатков – ограниченная площадь поверхности, увеличенное время для инъекции и требование к квалификации специалиста.

Но следует учитывать побочные эффекты инъекционной ТК, среди которых боль и жжение в местах введения, эритема и гипопигментация [19]. Отмечено также два случая гипопигментации: в одном случае сообщалось о появлении на верхней губе пятен, похожих на витилиго, а в другом – о гипопигментированных бессимптомных пятнах на руках и предплечьях после трех ежемесячных инъекций. Введение ТК было прекращено, после чего произошла некоторая репигментация [20].

В нерандомизированном исследовании с отдельным контролем 60 пациентам с мелазмой средней степени тяжести каждые две недели в течение 12 недель вводили на одну сторону лица 4 мг/мл ТК, а на другую – физиологический раствор. При 12-недельном наблюдении показатель mMASI был значительно ниже для стороны лица с ТК по сравнению со стороной с физраствором. Этот результат сохранялся при 24-недельном наблюдении. 90% пациентов показали хороший или отличный результат на стороне ТК [19].

Также изучался рецидив мелазмы после интрадермальных инъекций. Пяти участникам проводили инъекции ТК в дозе 4 мг/мл каждые две недели в течение семи сеансов. Период наблюдения – 48 недель. Значительное снижение показателя mMASI было отмечено на 16-й неделе. Тем не менее не было никаких статистически значимых улучшений в mMASI на 48-й неделе с 60% рецидивов. Показатели удовлетворенности пациентов также снизились с 16-й по 48-ю неделю. Хотя это небольшое исследование, оно показывает, что мелазма имеет высокую вероятность рецидивов, а также краткосрочный эффект препаратов ТК в виде инъекций [21].

В ходе РКИ на разных сторонах лица сравнивались результаты введения различных концентраций интрадермальной ТК (4 мг/мл и 10 мг/мл) со стандартным местным гидрохиноном у 41 пациента. Правую сторону лица обрабатывали инъекциями каждые две недели в течение 12 недель, а левую – кремом с гидрохиноном дважды в день. Результаты показали, что инъекции 4 мг/мл ТК значительно снизили показатели mMASI по сравнению с применением гидрохинона на 8-й и 12-й неделях. Не было замечено существенной разницы между группами, где применялись 10 мг/мл ТК и гидрохинон, а также между показателями mMASI 4 мг/мл и 10 мг/мл. Удовлетворенность пациентов была значительно выше в группе, получавшей 4 мг/мл, чем в группе, получавшей 10 мг/мл [22]. Это исследование демонстрирует эффективность использование интрадермального введения 4 мг/мл ТК в качестве средства лечения

мелазмы по сравнению с гидрохиноном, стандартным методом лечения.

В слепом клиническом исследовании на разных сторонах лица сравнивали действие комбинированных интрадермальной ТК в дозе 100 мг/мл с 4%-ным кремом с гидрохиноном и 4%-го крема с гидрохиноном у 55 пациентов. Было проведено четыре курса инъекций ТК с интервалом в четыре недели на одной стороне лица, в то время как участники наносили крем с гидрохиноном каждый вечер на все лицо в течение 12 недель. Через 16 недель показатель MASI в обеих группах значительно снизился, при этом терапевтические результаты были значительно лучше в комбинированной группе. Удовлетворенность пациентов также была значительно выше в группе с ТК + 4%-ный крем с гидрохиноном [23].

У 54 пациентов в слепом РКИ сравнивали результаты действия 5%-го крема с цистеамином, антиоксидантной и депигментирующей молекулами с инъекциями ТК в дозе 4 мг/мл. Цистеамин применялся по ночам в течение четырех месяцев, а инъекции ТК выполнялись каждые четыре недели в течение двух месяцев. В обеих группах наблюдалось значительное улучшение показателей mMASI по сравнению с исходным уровнем без существенных различий между группами. Однако группа, наносившая цистеамин, сообщила о меньшем количестве побочных эффектов. Результаты исследования демонстрируют, что интрадермальная ТК является эффективным методом лечения, но она более инвазивна и имеет больший риск побочных эффектов.

В нерандомизированном контролируемом исследовании сравнивали результаты интрадермальных инъекций ТК с плазмой, обогащенной тромбоцитами (PRP), и инъекций 4 мг/мл ТК каждые четыре недели в течение 12 недель. Они были оценены через 24 недели и показали значительную разницу между группами в пользу группы PRP, хотя обе группы имели более низкий показатель mMASI через 24 недели [25]. Таким образом, PRP может быть более эффективным методом лечения, но для дальнейшей оценки его эффективности необходимо провести РКИ.

В исследовании на разных сторонах лица сравнивались результаты действия интрадермальных инъекций ТК в дозе 4 мг/мл и Er:YAG-лазера при ежемесячных сеансах лечения, которых было проведено четыре. Результаты не показали существенной дерматоскопической разницы, но была отмечена более высокая удовлетворенность пациентов лечением ТК [26].

Указанные высококачественные исследования и РКИ демонстрируют, что инъекции ТК в дозе 4 мг/мл являются эффективным методом лечения мелазмы. Отмечено, что интрадермальные инъекции более инвазивны, чем традиционные местные препараты, такие как средства с гидрохиноном и цистеамином, и могут быть более длительными и болезненными для пациента.

Рекомендовано использовать интрадермальную ТК в качестве вспомогательного средства к местным препаратам при устойчивой мелазме. Однако имеются данные о снижении показателей mMASI после прекращения инъекций, и для сохранения результатов может потребоваться поддерживающая терапия.

Транексамовая кислота и микронидлинг

Микроиглы создают каналы на коже на различной глубине, в зависимости от используемого оборудования, что позволяет составам для местного применения проникать в кожу глубже, одновременно стимулируя выработку коллагена и высвобождение факторов роста, в случае достаточной длины иглы. Микронидлинг можно выполнять с помощью различных устройств. Дермапены позволяют иглам прокалывать кожу только в месте воздействия, в то время как дермароллеры позволяют дискам кататься по коже, увеличивая площадь обработки. Микронидлинг с ТК часто проводят с использованием ТК в дозе 4 мг/мл, процедура обеспечивает более глубокое и равномерное проникновение ТК в дерму. Преимущества этого метода включают относительно быстрый, дешевый и малоинвазивный метод введения ТК в кожу.

В двойном слепом РКИ у 20 пациентов на разных сторонах лица сравнили результаты местного введения 5%-ной ТК с помощью микронидлинга и плацебо в течение трех ежемесячных сеансов в качестве дополнения к схеме местного лечения 0,5%-ной ретиноевой кислотой, 4%-ным гидрохиноном и 0,01%-ным флуоцинолона ацетонидом. Результаты показали улучшение в обеих сторонах с незначительным перевесом на стороне с ТК по шкале MASI [28]. Для сравнения, в другом исследовании проводился микронидлинг на все лицо с нанесением 10%-го раствора ТК с одной стороны и дистиллированной воды с другой у 40 пациентов. Было проведено четыре сессии, каждые две недели с последним посещением на 8-й неделе. На стороне, получавшей ТК, наблюдалось значительное улучшение mMASI по сравнению с контрольной стороной [29].

В исследовании с участием 42 пациентов сравнивали действие местной 10%-ной ТХА + микронидлинг с микронидлингом. Каждая группа получила шесть сеансов с интервалом в две недели. На 12-й неделе показатель MASI был значительно снижен в обеих группах со значительно большим снижением в группе комбинированной терапии. Кроме того, были взяты биопсии областей до и после лечения, по результатам которых обнаружено снижение эпидермальной гиперпигментации и дермальных меланофагов в обеих группах. Эти исследования показывают, что, хотя микроиглы сами по себе эффективны для лечения мелазмы, добавление местной ТК увеличивает эффект [30].

В другом исследовании сравнивалось добавление раз в две недели процедуры микронидлинга с 4%-ной ТК к вечернему применению 4%-го крема с гидро-



хиноном по сравнению с ночным использованием 4%-го кремом с гидрохиноном у 50 участников в течение восьми недель. Они обнаружили, что, хотя в обеих группах наблюдалось значительное улучшение, между двумя схемами лечения не было статистически значимой разницы [31].

В аналогичном исследовании сравнивали результаты процедуры микронидлинг с 4%-ной ТК и действие 4%-го крема с гидрохиноном и получили те же показатели. В этом исследовании удовлетворенность пациентов была выше, чем удовлетворенность врача в обеих группах [32].

В третьем исследовании сравнивали результаты действия 1,8%-ную липосомальной ТК, применяемой местно, и 5%-ный ТК + микронидлинг, имея при этом контрольную группу, использующую на ночь 2%-ный гидрохинон. Они обнаружили, что проведение микронидлинга с 5%-ной ТК дает аналогичное улучшение с контрольной группой, тогда как группа с 1,8%-ной липосомальной ТК показала меньшее улучшение индекса меланина. Учитывая, что микронидлинг сопряжен с дополнительными затратами и требует более частых посещений врача, можно предположить, что пациенты могут быть более склонны к лечению с помощью крема с гидрохиноном [33].

Витамин С – еще одно вещество, которое препятствует образованию меланина и используется для уменьшения гиперпигментации. В нескольких исследованиях сравнивалось действие комбинации микронидлинг + ТК и микронидлинг + витамин С. В исследовании на разных сторонах лица сравнивали результат применения ТК и витамина С после микронидлинга каждые две недели в течение 12 недель. Обе стороны показали значительное улучшение, хотя существенной разницы между сторонами не было. Интересно, что только сторона ТК показала значительное уменьшение сосудистости компонента при дерматоскопии [34]. Эти результаты были отражены и в другом исследовании, где сравнивались результаты микронидлинга + 100 мг/мл ТК и микронидлинга + 20%-ный витамин С в течение пяти сеансов длительностью 10 недель. Они обнаружили, что оба вещества, витамин С и ТК, значительно уменьшали пигментацию, темные мелкие гранулы и псевдоретикулярные коричневые сети, в то время как только ТК значительно уменьшал васкуляризацию [35]. Другое исследование на разных сторонах лица, где сравнивалось применение микронидлинга с 4 мг/мл ТК и 20%-го витамина С у 30 пациентов, показало в обеих группах значительное улучшение, при этом на стороне ТК результат было немного лучше, а удовлетворенность пациентов была выше [36]. В целом, хотя микронидлинг с ТК или витамином С значительно улучшают течение лечения мелазмы, применение ТК было более удовлетворительным для пациентов, что, как предполагают авторы исследований, может быть связано с ее способностью уменьшать васкуляризацию и, следовательно, эритему в этой области.

В исследовании, где сравнивались результаты микронидлинга + PRP и микронидлинга + 4 мг/мл ТК у 26 пациентов, обе группы показали статистически значимое улучшение показателя MASI, хотя у участников группы PRP оно было немного больше. К концу четвертого сеанса наблюдалась статистически значимая разница в баллах MASI между группами. Не было существенной разницы в удовлетворенности пациентов или побочных эффектах между группами [37].

В РКИ, где сравнивалось действие местной 3%-ной ТК + q-switched Nd:YAG-лазер и местной 3%-ной ТК + микронидлинг у 60 пациентов, каждая группа получила пять ежемесячных процедур лазера или микронидлинга с местной ТК с ежедневным применением ТК в виде монотерапии. Результаты обеих групп показали значительное снижение показателя mMASI без существенной разницы между группами [38].

В исследовании на разных сторонах лица сравнивали результаты доставки 4 мг/мл ТК с помощью процедуры микронидлинга и действие фракционного CO₂-лазера у 30 пациентов, которые получали шесть процедур раз в две недели. В обеих группах наблюдалось значительное снижение показателя mMASI по сравнению с исходным уровнем без различий между сторонами [39]. Эти исследования показывают, что микронидлинг может быть сопоставимой альтернативой лазерному лечению.

Приведенные результаты исследований показывают, что микронидлинг с местной ТК уменьшает проявления мелазмы. Эта процедура менее болезненна, чем интрадермальные инъекции, и имеет дополнительные преимущества для кожи, такие как уменьшение проявлений постакне, рубцов и морщин. Предлагается использовать этот метод для пациентов, у которых есть другие косметологические проблемы, помимо мелазмы.

Сравнение способов доставки транексамовой кислоты

Несколько исследователей напрямую сравнили методы доставки ТК у пациентов с мелазмой.

В одном РКИ сравнивали итоги ежемесячной интрадермальной терапии (4 мг/мл) и пероральной терапии (250 мг два раза в день) в течение трех месяцев. Исследование с участием 64 человек показало, что обе группы значительно снизили показатель MASI, однако в группе пероральной терапии наблюдалось более значительное снижение, чем в группе интрадермальной терапии [40].

В дополнительном РКИ сравнивали результаты пероральной терапии (250 мг два раза в день) и интрадермальных инъекций в концентрациях 100 и 4 мг/мл каждые две недели в течение восьми недель со значительным снижением mMASI во всех группах. Не было обнаружено существенных различий между группами [41].

В РКИ с участием 60 человек сравнивали результаты интрадермальных инъекций ТК 4 мг/мл раз в два месяца и интрадермальных инъекций ТК 10 мг/мл раз в два месяца с применением наружно 10%-ого крема

с ТК дважды в день в течение 12 недель. Показатели MASI снизились на 39,1% в группе 4 мг/мл и на 62,7% в группе 10 мг/мл без существенной разницы между ними ($p = 0,070$). В группе местного нанесения снижение MASI составило 4,2%, что значительно отличалось от обеих интрадермальных групп [42].

В другом РКИ сравнивали итоги пероральной терапии (250 мг два раза в день) в течение 12 недель и ежемесячных интрадермальных инъекций (4 мг/мл) в течение трех месяцев. Во всех группах наблюдалось значительное снижение MASI через 12 недель, при этом существенной разницы между группами не было [43].

В аналогичном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали действие пероральной терапии (250 мг два раза в день) и местной терапии (концентрация не указана) с дополнительной группой модифицированного крема Клигмана (гидрохинон 2%, третиноин 0,05% и флуоцинолон 0,01%) в течение восьми недель. Во всех трех группах наблюдалось значительное снижение показателя MASI через восемь недель, при этом у модифицированного крема Клигмана было наибольшее снижение (30%), за которым следовала пероральная ТК (25%), а затем местная ТК (5%). Следует отметить, что в описании исследования модифицированная группа Клигмана отмечена как имеющая наиболее неблагоприятные эффекты [44].

При местном применении ТК можно вносить с помощью микроинъекций для достижения такого же результата, как при интрадермальных инъекциях. Были проведены два исследования, в которых сравнивалась эффективность обоих методов.

В исследовании с участием 56 пациентов применялся интрадермальное введение 4 мг/мл ТК на одну половину лица и микроинъекции с 4 мг/мл ТК с на другую половину. Участники получали лечение каждые две недели в течение шести сеансов. На обеих сторонах лица показатель mMASI был значительно снижен по сравнению с исходным уровнем без существенной разницы между группами. Хотя побочные эффекты в виде боли и эритемы были отмечены у 44,6% пациентов в обеих группах, все участники завершили все шесть сеансов. Боль в месте инъекций отмечалась у 42,9% на стороне инъекций, а легкое раздражение наблюдалось у 19,6% на стороне микроинъекций. Однако удовлетворенность пациентов была выше при использовании микроинъекций [45].

В другом исследовании 30 пациентам были сделаны микроинъекции в дозе 4 мг/мл ТК, а 30 другим микроинъекции с ТК в дозе 4 мг/мл один раз в месяц в течение трех месяцев. Через 20 недель у обеих групп были статистически значимые конечные точки снижения показателя MASI [27]. Ни у одной из групп не наблюдалось серьезных побочных эффектов, но меньшее количество нежелательных явлений, таких как зуд и жжение, наблюдалось в группе с интрадермальным введением. Приведенные исследования доказывают эффективность обоих методов введения ТК при ме-

лазме и демонстрируют, что нет значимой разницы в результатах между двумя методами.

Вышеперечисленные исследования показывают, что, хотя все методы введения ТК уменьшают проявления мелазмы, пероральная и интрадермальная ТК являются наиболее эффективными, а местная ТК – наименее эффективной. Когда местная ТК сочетается с техникой микроинъекций, ее эффективность повышается. Врачам важно обсудить преимущества, недостатки и эффективность каждого метода со своими пациентами, чтобы определить, какой из них будет работать лучше в каждом конкретном случае.

Заключение

Мелазма – распространенное, трудно поддающееся лечению заболевание кожи с высокой частотой рецидивов. ТК – препарат, который используется off-label для борьбы с устойчивой мелазмой, выпускается в виде местных, инъекционных и пероральных препаратов. Пероральная терапия является эффективным и относительно безопасным методом лечения мелазмы при надлежащем скрининге. Когда пациенты не решаются начинать пероральную терапию, возможно применение интрадермальных инъекций и микроинъекций с местной ТК, которые обладают той же эффективностью, что и пероральная терапия, при минимизации системных побочных эффектов. Оба метода одинаково эффективны в уменьшении проявления мелазмы и имеют ограниченные побочные эффекты. Микроинъекции минимально инвазивны и относительно безболезненны, но могут вызвать усиление зуда и раздражения, также требует приобретения специального инструмента. Интрадермальные инъекции используют доступное оборудование, но требуют квалифицированного врача и могут причинять больше боли, чем процедура микроинъекций, а также возможны реакции гипопигментации. Местная ТК была наименее эффективным методом лечения мелазмы. Однако этот метод лечения имеет минимальные побочные эффекты и может сочетаться с другими косметическими препаратами. Врачам следует рассмотреть возможность назначения местного ТК пациентам, которые могут не переносить гидрохинон. Интрадермальные инъекции ТК или пероральная ТК могут быть использованы в качестве лечения второй линии устойчивой или тяжелой мелазмы или как альтернатива лазерной/IRL-терапии.

Важно отметить, что многие исследования не включали дальнейшее наблюдение, поэтому трудно оценить долговременную эффективность и безопасность методов лечения. Кроме того, не существует стандартной дозировки ТК, в каждом исследовании использовались разные дозы и концентрации, что затрудняет их сравнение. Необходимы дальнейшие рандомизированные и плацебо-контролируемые исследования для определения долгосрочной эффективности и безопасности каждого метода. ●

Литература

1. . Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20 (3): 178–183.
2. Круглова Л.С., Безбородова А.В., Грязева Н.В. и др. Современные представления о неопухоловых меланиновых гиперпигментациях. *Фарматека*. 2023; 30 (13): 6–14.
3. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 6: 65–70.
4. McKesey J., Tovar-Garza A., Pandya A.G. Melasma treatment: an evidence-based review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020; 21 (2): 173–225.
5. Tawfic S.O., Abdel Hay R.M., Abouelazm D.I., Said E.R. Tranexamic acid microinjection alone versus its combination with fractional carbon dioxide laser in melasma treatment: a dermoscopic evaluation. *Dermatol. Surg.* 2022; 48 (5): 556–561.
6. Chauncey J.M., Wieters J.S. Tranexamic acid – statpearls – NCBI bookshelf.
7. Kim K.M., Lim H.W. The uses of tranexamic acid in dermatology: a review [published online ahead of print, 2022 Mar 24]. *Int. J. Dermatol.* 2022.
8. Colferai M.M.T., Miquelin G.M., Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. [published online ahead of print, 2018 Dec 9]. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018; 18: 1495–1501.
9. Del Rosario E., Florez-Pollack S., Zapata L. Jr. et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate to severe melasma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (2): 363–369.
10. Zhu C.Y., Li Y., Sun Q.N. et al. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur. J. Dermatol.* 2019; 29 (1): 55–58.
11. Chowdhary B., Mahajan V.K., Mehta K.S. et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid 250 mg once a day versus 500 mg twice a day: a comparative study. *Arch. Dermatol. Res.* 2021; 313 (2): 109–117.
12. Wu S., Shi H., Wu H. et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2012; 36 (4): 964–970.
13. Nagaraju D., Bhattacharjee R., Vinay K. et al. Efficacy of oral tranexamic acid in refractory melasma: a clinico-immuno-histopathological study. *Dermatol. Ther.* 2018; 31 (5): e12704.
14. Atefi N., Dalvand B., Ghassemi M. et al. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2017; 7 (3): 417–424.
15. Janney M.S., Subramaniyan R., Dabas R. et al. A randomized controlled study comparing the efficacy of topical 5% tranexamic acid solution versus 3% hydroquinone cream in melasma. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2019; 12 (1): 63–67.
16. El-Husseiny R., Rakha N., Sallam M. Efficacy and safety of tranexamic acid 5% cream vs hydroquinone 4% cream in treating melasma: a split-face comparative clinical, histopathological, and antera 3D camera study. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e14240.
17. Kim S.J., Park J.Y., Shibata T. et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin. Exp. Dermatol.* 2016; 41 (5): 480–485.
18. Desai S., Ayres E., Bak H. et al. Effect of a tranexamic acid, kojic acid, and niacinamide containing serum on facial dyschromia: a clinical evaluation. *J. Drugs. Dermatol.* 2019; 18 (5): 454–459.
19. Kaleem S., Ghafoor R., Khan S. Comparison of efficacy of tranexamic acid mesotherapy versus 0.9% normal saline for melasma; a split face study in a tertiary care hospital of Karachi. *Pak. J. Med. Sci.* 2020; 36 (5): 930–934.
20. Litaïem N., Daadaa N., Karray M. et al. Hypopigmentation as a side effect of melasma treatment with tranexamic acid intradermal microinjections. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (4): e13503.
21. Lueangarun S., Sirithanabadeekul P., Wongwicharn P. et al. Intradermal tranexamic acid injection for the treatment of melasma: a pilot study with 48-week follow-up. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2020; 13 (8): 36–39.
22. Pazyar N., Yaghoobi R., Zeynalie M., Vala S. Comparison of the efficacy of intradermal injected tranexamic acid vs hydroquinone cream in the treatment of melasma. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2019; 12: 115–122.
23. Tehranchinia Z., Saghi B., Rahimi H. Evaluation of therapeutic efficacy and safety of tranexamic acid local infiltration in combination with topical 4% hydroquinone cream compared to topical 4% hydroquinone cream alone in patients with melasma: a split-face study. *Dermatol. Res. Pract.* 2018; 2018: 8350317.
24. Karrabi M., Mansournia M.A., Sharestanaki E. et al. Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with melasma: a single-blind, randomized clinical trial study. *Arch. Dermatol. Res.* 2021; 313 (7): 539–547.
25. Mumtaz M., Chandio T.H., Shahzad M.K. et al. Comparing the efficacy of Platelet-rich plasma (PRP) versus tranexamic acid (4 mg/ml) as intradermal treatments of melasma. *J. Coll. Physicians Surg Pak.* 2021; 30 (5): 502–505.
26. Otb S., Shaarawy E., Sadek A. et al. A split face comparative study between intradermal tranexamic acid and erbium-YAG laser in treatment of melasma. *J. Dermatolog. Treat.* 2022; 33 (1): 555–559.
27. Budamakuntla L., Loganathan E., Suresh D.H. et al. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2013; 6 (3): 139–143.
28. Kuster Kaminski Arida D., Orso Rebellato P.R., Marioto de Campos G.L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled split-face trial of the efficacy of tranexamic acid by drug delivery through microneedling in the treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20 (12): 4005–4010.

29. Kaur A., Bhalla M., Pal Thami G., Sandhu J. Clinical efficacy of topical tranexamic acid with microneedling in melasma. *Dermatol. Surg.* 2020; 46 (11): e96–e101.
30. Abdel-Azim E.S., Saleh F.Y., Ragaie M.H., Guendy M.G. Topical tranexamic acid with microneedling versus microneedling alone in treatment of melasma: clinical, histopathologic, and immunohistochemical study. *J. Egypt Women's Dermatol. Soc.* 2019; 16 (2): 89.
31. Zaky M.S., Obaid Z.M., Khalil E.A., Elsaie M.L. Microneedling-assisted topical tranexamic acid solution versus 4% hydroquinone for treating melasma: a split-face randomized study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20 (12): 4011–4016.
32. Shamsi Meymandi S., Mozayyeni A., Shamsi Meymandi M., Aflatoonian M. Efficacy of microneedling plus topical 4% tranexamic acid solution vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: a single-blind randomized clinical trial. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (11): 2906–2911.
33. Xing X., Chen L., Xu Z. et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid (liposomal or lotion with microneedling) versus conventional hydroquinone in the treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (12): 3238–3244.
34. El Attar Y., Doghaim N., El Far N. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid versus vitamin C after microneedling in treatment of melasma: clinical and dermoscopic study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (7): 2817–2825.
35. Tahoun A.I., Mostafa W.Z., Amer M.A. Dermoscopic evaluation of tranexamic acid versus vitamin C, with microneedling in the treatment of melasma: a comparative, split-face, single-blinded study. *J. Dermatolog. Treat.* 2022; 33 (3): 1623–1629.
36. Menon A., Eram H., Kamath P.R. et al. A split face comparative study of safety and efficacy of microneedling with tranexamic acid versus microneedling with vitamin C in the treatment of melasma. *Ind. Dermatol. Online J.* 2019; 11 (1): 41–45.
37. Gharib K., Mostafa F.F., Ghonemy S. Therapeutic effect of microneedling with platelet-rich plasma versus microneedling with tranexamic acid for melasma. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2021; 14 (8): 44–48.
38. Debasmitta B., Raj C., Ishan A., Ipsita D. A prospective randomized controlled trial of Q-switched Nd: YAG laser with topical 3% tranexamic acid (TA) versus microneedling with topical 3% tranexamic acid (TA) in treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (7): 2801–2807.
39. Mekawy K.M.M., Sadek A., Seddeik Abdel-Hameed A.K. Microneedling versus fractional carbon dioxide laser for delivery of tranexamic acid in the treatment of melasma: a split-face study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20 (2): 460–465.
40. Khurana V.K., Misri R.R., Agarwal S. et al. A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma. *Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2019; 85 (1): 39–43.
41. El Hadidi H., Mosaad R., Ragab N. The efficacy of oral vs different dilutions of intradermal tranexamic acid microinjections in melasma – a randomized clinical trial. *Dermatol. Ther.* 2021; 34 (3): e14924.
42. Badran A.Y., Ali A.U., Gomaa A.S. Efficacy of topical versus intradermal injection of tranexamic acid In Egyptian melasma patients: a randomised clinical trial. *Australas. J. Dermatol.* 2021; 62 (3): e373–e379.
43. Sharma R., Mahajan V.K., Mehta K.S. et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. *Clin. Exp. Dermatol.* 2017; 42 (7): 728–734.
44. Sahu P.J., Singh A.L., Kulkarni S. et al. Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman's regimen in treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (6): 1456–1462.
45. Ebrahim H.M., Said Abdelshafy A., Khattab F., Gharib K. Tranexamic acid for melasma treatment: a split-face study. *Dermatol. Surg.* 2020; 46 (11): e102–e107.

Use of Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma

N.I. Artemov^{1,2}

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

² Bella-systech Clinic, Moscow

Contact person: Nikita I. Artemov, nikita.systech@gmail.com

This article is a review article and contains an analysis of clinical data on the use of tranexamic acid for melasma. The review discusses in detail the results of the effectiveness of tranexamic acid depending on the method of administration: oral administration taking into account the dosage of the drug, topical use, intradermal administration, as well as administration using a modern method of drug delivery – microneedling. Tranexamic acid is a drug that is used off-label for the treatment of resistant melasma and is available as topical, injectable, and oral preparations. Oral therapy is an effective and safe method for the treatment of melasma with proper screening. Intradermal injections and microneedling with topical tranexamic acid have the same efficacy as oral therapy with minimal systemic limited side effects.

Key words: melasma, tranexamic acid, oral administration, topical administration, intradermal administration



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам – онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





Вульгарная пузырчатка. Обзор современных методов терапии

Е.В. Матушевская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Владиславовна Матушевская, matushevskaya@mail.ru

Для цитирования: Матушевская Е.В. Вульгарная пузырчатка. Обзор современных методов терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-36-42

Вульгарная пузырчатка – редкое, тяжело протекающее аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием внутриэпидермальных пузырей, локализованных на коже и слизистых оболочках. В патогенезе заболевания в настоящее время ведущая роль отводится выработке аутоантител, которые в основном направлены против белков десмосомальной адгезии: десмоглеина 3 (Dsg3) и десмоглеина 1 (Dsg1). Известные антигенные мишени при пузырчатке и изученные факторы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования патологического процесса, не дают однозначных решений в терапевтической тактике относительно данного аутоиммунного процесса. Таргетная терапия вульгарной пузырчатки на современном этапе подразделяется на пять групп: модуляторы функции В-клеток (ритуксимаб в виде монотерапии и сочетанных методик, офатумумаб, велтузумаб), модуляторы периода полувыведения аутоантител IgG (ланалумаб, рилзабрутиниб), ингибиторы маркеров воспаления (дупилумаб, рапамицин), агонисты рецепторов иммунологических контрольных точек (абатацепт), ингибиторы аутоантител (эфгартигимод). В статье рассмотрены новые методы лечения, описаны результаты клинических исследований, рассмотрены сравнительные схемы ведения пациентов с анализом побочных эффектов терапии, обсуждаются перспективы терапии вульгарной пузырчатки в разрезе недавно открытых и изученных механизмов иммунопатогенеза.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, ритуксимаб, офатумумаб, велтузумаб, ланалумаб, рилзабрутиниб, дупилумаб, рапамицин, абатацепт, эфгартигимод

Введение

Вульгарная пузырчатка (ВП) – редкое, тяжело протекающее аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием внутриэпидермальных пузырей, локализованных на коже и слизистых оболочках. В патогенезе заболевания в настоящее время ведущая роль отводится выработке аутоантител, которые в основном направлены против белков десмосомальной адгезии: десмоглеина 3 (Dsg3) и десмоглеина 1 (Dsg1).

Помимо генетических и экспосом-факторов (включая провоцирование заболевания воздействием ультрафиолетового облучения, приемом ряда лекарст-

венных препаратов, введением ряда вакцин, в т.ч. и против COVID-19), важную роль в механизмах патогенеза вульгарной пузырчатки и поддержании производства аутоантител играют Т-клетки и миелоидные клетки.

Известные в настоящее время антигенные мишени при пузырчатке и изученные факторы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования патологического процесса, не дают однозначных решений в терапевтической тактике относительно данного аутоиммунного процесса. Ежегодно арсенал медикаментозных средств для лечения вульгарной пузырчатки пополняется новыми препаратами, на-



правленными на различные патогенетические звенья заболевания. Однако ни одна из предлагаемых методик не дает однозначной возможности избавить пациентов от рецидивов заболевания и многочисленных побочных эффектов проводимой терапии, а часть пациентов не отвечает на проводимую терапию, что приводит к более высоким показателям смертности от ВП по сравнению с общей популяцией [1–3].

Лечение вульгарной пузырчатки

В докортикостероидную эру подавляющее большинство пациентов погибло в первые годы заболевания от присоединения вторичной инфекции и дефицита питания. Пришедшие в терапевтическую практику глюкокортикостероидные (ГКС) гормоны и иммуносупрессивные препараты на время облегчили жизнь пациентам с ВП, однако необходимость постоянного их применения в высоких дозировках и вызываемые в связи с этим многочисленные нежелательные явления, вплоть до высокого риска смертности от них, в значительной степени ограничили их применение у данной категории пациентов. По мере изучения вновь открываемых патогенетических механизмов заболевания предлагаются новые лекарственные препараты, позволяющие предотвратить тотальную иммуносупрессию и таргетно воздействовать на наиболее значимые показатели аутоиммунитета.

Глюкокортикостероидная и иммуносупрессивная терапия

Наиболее распространенной методикой лечения пациентов с вульгарной пузырчаткой в настоящее время остается терапия пероральным преднизолоном в качестве основной и поддерживающей. Для достижения контроля над заболеванием первоначальные дозы колеблются в пределах 0,5 до 1,5 мг/кг/сут с постепенным снижением вплоть до поддерживающей ежедневной дозы [4]. Ряд методик предлагает пульс-терапию метилпреднизолоном (500–1000 мг/сут в течение трех-пяти дней подряд), либо дексаметазоном по 100 мг/сут в течение трех дней подряд с сопутствующим назначением циклофосфамида или без него [5, 6]. Механизм действия ГКС при пузырчатке связан с выраженным противовоспалительным действием и апоптозом лимфоцитов [7].

Методики лечения пузырчатки иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид) продемонстрировали более высокое снижение риска рецидива заболевания по сравнению с применяемыми методиками лечения системными ГКС [8, 9], но в данном исследовании анализировали совместную результативность вышеперечисленных препаратов, а каждого по отдельности – нет. Азатиоприн и циклофосфамид продемонстрировали стероидсберегающий эффект, а микофенолата мофетил – значительную результативность в борьбе с заболеванием [8]. Азатиоприн обычно применяют в дозе 2–3 мг/кг/сут, микофено-

лата мофетил – в дозе 2–3 г/сут и циклофосфамид – в дозе 75–150 мг/сут перорально или 500–1000 мг ежемесячно внутривенно. Из-за своей токсичности циклофосфамид не получил широкого применения и обычно рассматривается только в тяжелых случаях или когда другие терапевтические варианты недоступны или противопоказаны [9].

Из дополнительных методов лечения пузырчатки используется метотрексат [10, 11]. С учетом недостатка исследований по использованию данного препарата Британская ассоциация дерматологов рекомендует использовать его для лечения вульгарной пузырчатки только в том случае, если другие стероидсберегающие препараты неэффективны или не могут быть использованы [12], а рекомендации Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) вообще не предлагают метотрексат для лечения ВП [13]. Дапсон, благодаря его способности влиять на хемоттактанты нейтрофилов, часто используется при лечении пузырчатки с преимущественно нейтрофильным инфильтратом, такой как листовидная пузырчатка, IgA пузырчатка и герпетическая пузырчатка [14–16]. Кроме того, имеется информация, что дапсон является вспомогательным стероидсберегающим средством для лечения пациентов с ВП, заболевание которых первоначально контролировалось кортикостероидами [17].

В настоящее время дополняются данные о патогенетических механизмах вульгарной пузырчатки. В соответствии с этим таргетная терапия данного заболевания на современном этапе подразделяется на пять категорий [18]:

- 1) модуляторы функции В-клеток;
- 2) модуляторы периода полувыведения аутоантител (IgG);
- 3) ингибиторы маркеров воспаления;
- 4) агонисты рецепторов иммунологических контрольных точек;
- 5) ингибиторы аутоантител.

1. Модуляторы функции В-клеток (терапия антителами против CD20)

1.1. Самым хорошо изученным препаратом, направленным на В-клетки, экспрессирующие CD20, является ритуксимаб – химерное мышино-человеческое моноклональное антитело. Инъекция ритуксимаба вызывает быстрое истощение В-клеток, включая аутореактивные В-клетки, в периферической крови пациентов, при этом пул В-клеток восстанавливается в течение следующих 6–12 месяцев из истощенных предшественников [19–21]. Истощение зрелых В-клеток и короткоживущих плазматических клеток у пациентов с ВП приводит к снижению аутореактивных анти-Dsg-антител в сыворотке [19]. В экономическом плане терапия ритуксимабом является более предпочтительной по сравнению с системными глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами, так как не требует длительной постоянной терапии [22]. После лечения ритуксимабом наблюдается длительная и непрерывная репопуляция наивных В-клеток

и замедленное повторное появление В-клеток памяти: количество CD19+ В-лимфоцитов даже через шесть лет после лечения значительно ниже, чем в исходном состоянии [23]. Эта длительная блокада созревания В-клеток также ингибирует процесс переключения IgM на IgG, снижая таким образом уровни аутоиммунных IgG, циркулирующих В-лимфоцитов и аутоантител [23]. Кроме того, популяции переходных В-клеток и регуляторных В-клеток, секретирующих интерлейкин (ИЛ) 10 (регуляторные В-клетки), по-видимому, увеличиваются во время репопуляции В-клеток [23]; это может быть важным, поскольку регуляторные В-клетки могут подавлять воспаление и участвовать в поддержании долгосрочной иммунной толерантности [24–26].

Тем не менее несмотря на высокую эффективность ритуксимаба в отношении пациентов с ВП, рецидивы заболевания при данном методе терапии нередки и связаны скорее всего с повторным появлением клонов анти-Dsg В-клеток, которые потеряли ауто толерантность [27]. Рецидив возникает более чем у 80% пациентов с ВП в течение медианного периода 79 месяцев [23] и более вероятно, когда у пациентов имеется тяжелая форма заболевания в начале лечения и/или постоянно высокие уровни антител против Dsg1/3 [28]. У пациентов, получавших более высокие дозы препарата, вероятность раннего рецидива меньше [29]. Имеются данные, что уменьшить частоту рецидивов или пролонгировать межрецидивный период возможно, сочетая использование ритуксимаба с применением преднизолона [30, 31]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании 89% пациентов, которые получали две инфузии ритуксимаба по 1 г с интервалом в две недели исходно и по 0,5 г через 12 и 18 месяцев в сочетании с кратковременным введением преднизолона 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение трех – шести месяцев, достигли полной ремиссии после терапии через два года по сравнению с только 34% тех, кто получал только преднизолон 1,0–1,5 мг/кг/сут [31]. Важно отметить, что кумулятивная использованная доза преднизолона и количество тяжелых нежелательных явлений в группе, получавшей ритуксимаб, были в три раза ниже соответственно по сравнению с группой пациентов, принимавших только преднизолон.

В обновленных клинических рекомендациях Европейской академии дерматовенерологии S2K от 2020 г. было предложено использовать ритуксимаб отдельно или в сочетании с пероральным преднизолоном в качестве лечения первой линии для пациентов с легкой формой ВП, а также ритуксимаб в сочетании с системными глюкокортикостероидами для пациентов с умеренной и тяжелой формами вульгарной и листовидной пузырчатки [32].

В настоящее время используются две основные схемы применения ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой [33]. Схема 1 аналогична методике терапии ревматоидного артрита и представляет собой две внутривенные инфузии ритуксимаба по 1000 мг с интервалом в две недели. Схема 2 аналогична схеме

лечения лимфомы – четыре внутривенные инфузии ритуксимаба 375 мг/м² с интервалом в одну неделю [32]. Для подгруппы пациентов с исходным уровнем индекса степени тяжести пузырчатки PDAI \geq 45 рекомендуется поддерживающая терапия ритуксимабом каждые шесть месяцев. Кроме того, эта схема применялась для пациентов с постоянным уровнем антител против Dsg1 более 20 МЕ/мл и уровнем антител против Dsg3 более 130 МЕ/мл на третьем месяце терапии [32].

Необходимо отметить, что 10–20% пациентов с пузырчаткой резистентны к терапии ритуксимабом [31]. Существует предположение, что клетки памяти и зародышевые аутореактивные В-клетки могут персистировать в лимфоидных тканях или эктопических лимфоидоподобных структурах при ВП в случаях резистентности к ритуксимабу [21].

Нежелательные явления, сопряженные с терапией ритуксимабом, связаны с высокой восприимчивостью к бактериальным и вирусным инфекциям, особенно инфекциям дыхательных путей и кожи [33, 34]. С целью усиления общего эффекта от проводимой терапии в настоящее время исследователями предлагаются различные схемы сочетанного назначения нескольких препаратов. Одним из таких дополнительных методов лечения тяжелой резистентной пузырчатки является внутривенное введение высоких доз иммуноглобулинов (2 г/кг) пять раз в месяц в дополнение к традиционным иммунодепрессантам или ритуксимабу [35–38]. Начальная терапия быстро повышает уровни общего циркулирующего иммуноглобулина, что, по всей вероятности, стимулирует гомеостатические механизмы катаболизма антител и приводит к снижению сывороточных уровней антител IgG1 и IgG4 против Dsg1 и Dsg3 [39], в то время как нормальные антитела заменяются теми, которые содержатся в последующих дозах вводимого иммуноглобулина. Сочетание ритуксимаба и иммуноглобулина может быть эффективным для лечения рефрактерных случаев пузырчатки и даже может вызвать длительную полную ремиссию с меньшим риском присоединения вторичной инфекции [40]. Схема сочетанного применения ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина: в течение первого месяца пациенты с пузырчаткой получают ритуксимаб в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение трех недель; на четвертой неделе вводят внутривенный иммуноглобулин 2000 мг/кг. На втором месяце повторяют лечение по схеме первого месяца, а на третьем, четвертом, пятом и шестом месяцах в начале месяца проводят однократную инфузию ритуксимаба 375 мг/м² и внутривенный иммуноглобулин 2000 мг/кг. За шесть месяцев каждый пациент получает в общей сложности 10 инфузий ритуксимаба и 6 инфузий внутривенного иммуноглобулина [32].

Иммуноадсорбция, которая также быстро удаляет анти-Dsg IgG из кровотока, также была опробована в сочетании с традиционным иммуносупрессивным лечением и внутривенным введением ритуксимаба [41, 42].



1.2. Офатумумаб – человеческое моноклональное антитело I типа к CD20 второго поколения [43]. Офатумумаб более эффективен в рекрутировании комплемента, чем ритуксимаб, обладает более низкой зависимостью от пути FcγR IIIA, что объясняет его лучшую эффективность, чем у ритуксимаба [43]. Этот механизм также объясняет, почему пациенты с побочными реакциями на ритуксимаб могут избежать связанных с ним аллергических реакций при использовании офатумумаба. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование третьей фазы для изучения эффективности, переносимости и безопасности подкожной инъекции офатумумаба у 37 пациентов с диагнозом ВП, проведенное в 2013–2018 гг., продемонстрировало высокую результативность данного препарата. Пациенты получали подкожные инъекции офатумумаба по 40 мг на 0-й и 4-й неделе, далее по 20 мг каждые четыре недели с восьмой по 56-ю неделю. Первичные результаты этого исследования заключались в том, что испытуемые снизили первоначальную дозу преднизолона до ≤ 10 мг/день, сохраняя ее до 60 недели без появления свежих, рецидивирующих высыпаний [44].

1.3. Велтузумаб – гуманизированное моноклональное антитело против CD20 второго поколения I типа. Препарат обладает повышенной аффинностью связывания с рецептором Fc на В-клетках [45]. Основное преимущество велтузумаба перед ритуксимабом заключается в том, что его можно вводить подкожно и он вызывает меньше побочных эффектов, чем внутривенный ритуксимаб [43]. В 2014 г. Эльбрехт и соавт. сообщили, что пациент с ВП, которому удалось достичь только частичной ремиссии с помощью ритуксимаба, был успешно пролечен подкожными инъекциями велтузумаба [46]. Пациенту было проведено две подкожные инъекции велтузумаба в дозе 325 мг (188 мг/м^2) с двухнедельным интервалом, и он находился в полной ремиссии в течение двух лет. Через два года лечения произошел рецидив заболевания и пациент получил второй курс велтузумаба с тем же протоколом дозирования, что привело к полной ремиссии заболевания на девять месяцев. В течение 35 месяцев наблюдения не произошло никаких серьезных нежелательных явлений [46]. Таким образом, подкожные инъекции велтузумаба могут стать альтернативой для пациентов с диагнозом рефрактерной ВП при условии проведения рандомизированных клинических исследований.

2. Модуляторы периода полувыведения аутоантител (IgG)

2.1. Ланалумаб – ингибитор BAFF (фактора активации В-клеток).

Фактор активации В-клеток (BAFF), также известный как стимулятор В-лимфоцитов (BLyS), является важным иммунорегуляторным цитокином, принадлежащим к суперсемейству факторов некроза опухоли (ФНО) [47]. У пациентов с ВП, получавших ритуксимаб, уровень BAFF увеличивается по мере снижения уровня патогенных антител [48]. Ланалу-

маб – гуманизированное моноклональное антитело IgG, нацеленное на рецептор BAFF (BAFF-R) [49]. В настоящее время проводится рандомизированное плацебо-контролируемое частично слепое клиническое исследование второй фазы для оценки преимуществ ланалумаба у пациентов с ВП. Пока официальных данных по этому исследованию не опубликовано. Однако существует предположение, что ингибитор BAFF также может играть потенциальную роль в лечении пузырчатки.

2.2. Риллабрутиниб – ингибитор тирозинкиназы Брутона.

Тирозинкиназа Брутона (ТКБ) экспрессируется В-лимфоцитами, от пре-В до зрелых В-лимфоцитов, включая плазматические клетки, продуцирующие антитела [50]. Риллабрутиниб является высокоэффективным ингибитором ТКБ, не вызывает истощения В-клеток или клеточной цитотоксичности [51]. Это ключевое отличие от современных методов лечения, таких как RTX, поскольку он не вызывает длительного подавления иммунитета [51]. Кроме того, риллабрутиниб быстро ингибирует активацию иммунных клеток, опосредованную антителами, посредством передачи сигналов Fc-рецептора [50]. В исследовании фазы I с участием 62 здоровых добровольцев риллабрутиниб продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость, отсутствие серьезных нежелательных явлений. FDA предоставило риллабрутинибу статус орфанного препарата для лечения пациентов с ВП [52].

3. Модуляция периода полураспада аутоантител (IgG)

3.1. Эфгартигимод – антагонист FcRn.

Рецептор Fc – молекула мембранного Fc-фрагмента иммуноглобулина, экспрессируемого на поверхности иммунных хелперных и эффекторных клеток [53]. Неонатальный рецептор Fc (FcRn) играет важную роль в защите IgG от деградации и презентации антигенов [53]. Эфгартигимод – человеческое моноклональное антитело IgG1, которое является антагонистом FcRn. Блокируя FcRn, препарат может снизить количество циркулирующих антител в сыворотке крови [53]. Терапия эфгартигимодом в сочетании со средней дозой преднизолона 0,26 мг/кг/сут привела к полной клинической ремиссии у 14 из 22 (64%) пациентов в течение 2–41 недели [54].

4. Ингибирование маркеров воспаления

4.1. Дупилумаб – ингибитор ИЛ-4.

Имеются данные о ключевой роли в патогенезе ВП интерлейкина-4 [55]. Дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG4, нацеленное на белок ИЛ-4RA [55]. Связывание дупилумаба с ИЛ-4RA ингибирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 и блокирует последующую передачу сигналов пути JAK/STAT, участвующего в воспалительном процессе [56]. Учитывая способность дупилумаба ингибировать рецептор ИЛ-4 и критическую роль ИЛ-4 у пациентов с пузырчаткой, дупилумаб может быть эффективным средством лечения пациен-

тов с пузырчаткой, хотя клинические исследования в данном направлении пока не проводили [57].

4.2. Рапамицин – ингибитор пути mTOR. Аберрантная активность пути mTOR участвует во многих аутоиммунных заболеваниях. Lai K. и соавт. исследовали корреляцию между активностью пути mTOR (PI3K/АКТ/mTOR/p70S6K) и дисбалансом Т-хелперов 2/регуляторных Т-клеток (Th2/Treg) в периферической крови пациентов с ВП [58]. Результаты показали, что рапамицин ингибирует дифференцировку клеток Th2 и способствует дифференцировке регуляторных Т-клеток *in vitro*, что указывает на тесную связь между активностью пути mTOR и дисбалансом в клетках Th2/Treg [58]. Активация пути mTOR (PI3K/АКТ/mTOR/p70S6K) важна в патогенезе ВП и балансе клеток Th2/Treg, что может быть новой мишенью лечения вульгарной пузырчатки [58].

5. Рецепторы и агонисты иммунологических контрольных точек

Рецепторы иммунных контрольных точек, такие как антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), играют решающую роль в поддержании иммунной толерантности к аутоантигенам и контроле аутоиммунитета [59]. CTLA-4 способствует регуляторным иммунным ответам, подавляет аберрантный иммунный ответ и влияет на CD4+ и на CD8+ Т-клеток,

истоящая Т-клетки посредством прямого ингибирования. В настоящее время проводится перекрестное, рандомизированное и многоцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности абатацепта по сравнению с микофенолата мофетилем (ММФ) при лечении ВП. В этом исследовании оценивается эффективность, переносимость и безопасность инъекций абатацепта в дозе 150 мг подкожно, вводимых один раз в неделю пациентам с ВП [60].

Заключение

Научные открытия и клинические исследования последних лет дают возможность определить новые диагностические критерии и терапевтические возможности для помощи пациентам с вульгарной пузырчаткой, включая таргетные методы лечения, позволяющие максимально соблюсти принцип эффективность/безопасность. Тем не менее для понимания всех особенностей иммунопатогенеза этого сложного заболевания требуются дополнительные исследования для оценки доказательной базы и анализа долгосрочных эффектов тех или иных препаратов. Полный анализ биологии задействованных В-клеток, врожденного и адаптивного иммунитета даст возможность более уверенно назначать препараты из различных групп, обеспечивая персонализированный подход к терапии. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

- Murrell D.F. What is the true mortality from pemphigus? Br. J. Dermatol. 2016; 174: 1185–1186.
- Jelti L., Cordel N., Gillibert A., et al. Incidence and Mortality of Pemphigus in France. J. Invest. Dermatol. 2019; 139: 469–473.
- Kridin K., Zelber-Sagi S., Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. Acta Derm. Venerol. 2017; 97: 1095–1099.
- Schmidt E., Sticherling M., Sárdy M., et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid: 2019 update. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2020; 18 (5): 516–526.
- Werth V.P. Treatment of Pemphigus Vulgaris with Brief, High-Dose Intravenous Glucocorticoids. Arch. Dermatol. 1996; 132: 1435.
- Saha M., Powell A.-M., Bhogal B., et al. Pulsed intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone therapy in refractory pemphigus. Br. J. Dermatol. 2009; 162: 790–797.
- Shimba A., Ikuta K. Control of Immunity by Glucocorticoids in Health and Disease. Semin. Immunopathol. 2020; 42 (6): 669–680.
- Martin L. K., Werth V., Villanueva E., et al. (2009). Interventions for Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus. Cochrane Database Syst. Rev. 21 (1), CD006263.
- Atzmony L., Hodak E., Leshem Y.A., et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. J. Am. Acad. Dermatol. 2015; 73, 264–271.
- Tran K.D., Wolverson J.E., Soter N.A. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. Br. J. Dermatol. 2013; 169 (4): 916–921.
- Jain K., Thakur V., Handa S., et al. A randomised clinical trial to assess the adjuvant potential of methotrexate to corticosteroids in mucosal or limited mucocutaneous pemphigus vulgaris. Sci Rep. 2022; 12: 7525.
- Harman K.E. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br. J. Dermatol. 2017; 177 (5): 1170–1201.
- Schmidt E., Sticherling M., Sárdy M., et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid: 2019 update. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2020; 18: 516–526.
- Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H., et al. Pemphigus. Nat. Rev. Dis. 2017; Primers 3: 17026.
- Kridin K., Patel P.M., Jones V.A., et al. IgA Pemphigus: A Systematic Review. J. Am. Acad. Dermatol. 2020; 82: 1386–1392.
- Porro A.M., Hans Filho G., Santi C.G. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – brazilian society of dermatology. Bras. Dermatol. 2019; 94: 20–32.

17. Werth V.P., Fivenson D., Pandya A.G., et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch. Dermatol.* 2008; 144: 25–32.
18. Abulikemu K., Hu F., Liang J., Kang X. Targeting therapy in pemphigus: where are we now and where are we going? *Heliyon.* 2023; 9 (6): e16679.
19. Mouquet H., Musette P., Gougeon M.-L., et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128, 2859–2869.
20. Lightman S.M., Utley A., Lee K.P. Survival of Long-Lived Plasma Cells (LLPC): Piecing Together the Puzzle. *Front. Immunol.* 2019; 10: 965.
21. Zhou S., Liu Z., Yuan H., et al. Autoreactive B cell differentiation in diffuse ectopic lymphoid-like structures of inflamed pemphigus lesions. *J. Invest. Dermatol.* 2020; 140, 309–318. e8.
22. Hébert V., Maho-Vaillant M., Golinski M.-L., et al. Modifications of the BAFF/BAFF-receptor axis in patients with pemphigus treated with rituximab versus standard corticosteroid regimen. *Front. Immunol.* 2021; 12: 666022.
23. Colliou N., Picard D., Caillot F., et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5: 175ra30.
24. Lund F.E., Randall T.D. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4+ T cell immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 236–247.
25. Mauri C., Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential. *J. Clin. Invest.* 2017; 127: 772–779.
26. Cao T., Shao S., Fang H., et al. Role of regulatory immune cells and molecules in autoimmune bullous dermatoses. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1746.
27. Hammers C.M., Stanley J.R. Mechanisms of disease: pemphigus and bullous pemphigoid. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2016; 11: 175–197.
28. Mignard C., Maho-Vaillant M., Golinski M.-L., et al. Factors associated with short-term relapse in patients with pemphigus who receive rituximab as first-line therapy. *JAMA Dermatol.* 2020; 156: 545.
29. Kushner C.J., Wang S., Tovanabutra N., et al. Factors associated with complete remission after rituximab therapy for pemphigus. *JAMA Dermatol.* 2019; 155: 1404.
30. Lim Y.L., Bohelay G., Hanakawa S., et al. Autoimmune pemphigus: latest advances and emerging therapies. *Front. Mol. Biosci.* 2022; 8: 808536.
31. Joly P., Maho-Vaillant M., Prost-Squarcioni C., et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet.* 2017; 389: 2031–2040.
32. Joly P., Horvath B., Patsatsi A., et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV) *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (9): 1900–1913.
33. Goh M.S.Y., McCormack C., Dinh H.V., et al. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 990–996.
34. Kamran B., Maryam D., Somayeh K., et al. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int. J. Dermatol.* 2013; 52: 862–867.
35. Amagai M., Ikeda S., Shimizu H., et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 595–603.
36. Jolles S. A review of high-dose intravenous Immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of the autoimmune blistering disorders. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26: 127–131.
37. Grando S.A. Retrospective analysis of a single-center clinical experience toward development of curative treatment of 123 pemphigus patients with a long-term follow-up: efficacy and safety of the multidrug protocol combining intravenous immunoglobulin with the cytotoxic immunosuppressor and mitochondrion-protecting drugs. *Int. J. Dermatol.* 2019; 58: 114–125.
38. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2017; 3: 68–74.
39. Green M.G., Bystryj J.-C. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch. Dermatol.* 2008; 144: 1621–1624.
40. Hamadah I., Chisti M.A., Haider M., et al. Rituximab/IVIg in pemphigus – a 10-year study with a long follow-up. *J. Dermatol. Treat.* 2019; 30: 170–175.
41. Eming R., Hertl M. Immunoabsorption in pemphigus. *Autoimmunity.* 2006; 39: 609–616.
42. Behzad M., Mobs C., Kneisel A., et al. Combined Treatment with Immunoabsorption and Rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 844–852.
43. Huynh D.F., Mills E.A., Yang M.-D. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto-immunity highlights.* 2017; 8 (1): 12.
44. Rapp M., Pentland A., Richardson C. Successful treatment of pemphigus vulgaris with ofatumumab. *J. Drugs Dermatol.* 2018; 17 (12): 1338–1339.
45. Zhang W., Jiao Y., Jiao J., et al. Successful treatment of rituximab-unresponsive elderly-onset neuromyelitis optica spectrum

- disorder and hypogammaglobulinemia with ofatumumab plus intravenous immunoglobulin therapy in a patient with mutant FCGR3A genotype: a case report. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1047992.
46. Ellebrecht C.T., Choi E.J., Allman D.M., et al. Subcutaneous veltuzumab, a humanized anti-CD20 antibody, in the treatment of refractory pemphigus vulgaris. *JAMA Dermatol.* 2014; 150 (12): 1331–1335.
 47. Dyball S., Parker B., Bruce I.N. Ianalumab in Sjögren's syndrome: what can we learn from lupus trials? *Lancet.* 2022; 400 (10355): 807–808.
 48. Didona D., Maglie R., Eming R., Hertl M. Pemphigus: current and future therapeutic strategies. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1418.
 49. Dorner T., Posch M.G., Li Y., et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ianalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78 (5): 641–647.
 50. Patsatsi A., Murrell D.F. Bruton tyrosine kinase inhibition and its role as an emerging treatment in pemphigus. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 708071.
 51. Smith P.F., Krishnarajah J., Nunn P.A., et al. A phase I trial of PRN1008, a novel reversible covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 83 (11): 2367–2376.
 52. Murrell D.F., Patsatsi A., Stavropoulos P., et al. Proof of concept for the clinical effects of oral rilzabrutinib, the first Bruton tyrosine kinase inhibitor for pemphigus vulgaris: the phase II BELIEVE study. *Br. J. Dermatol.* 2021; 185 (4): 745–755.
 53. Nelson C.A., Tomayko M.M. Targeting the FcRn: a novel approach to the treatment of pemphigus. *J. Invest. Dermatol.* 2021; 141 (12): 2777–2780.
 54. Maho-Vaillant M., Sips M., Golinski M.L., et al. FcRn antagonism leads to a decrease of desmoglein-specific B cells: secondary analysis of a phase 2 study of efgartigimod in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Front. Immunol.* 2022; 13: 863095.
 55. Soheil T. Dupilumab: a revolutionary emerging drug in atopic dermatitis and its possible role in pemphigus. *Dermatol. Ther.* 2016; 29 (5): 299.
 56. Russo R., Cozzani E., Gasparini G., Parodi A. Targeting interleukin 4 receptor α : a new approach to the treatment of cutaneous autoimmune bullous diseases? *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (1): e13190.
 57. Tavakolpour S., Tavakolpour V. Interleukin 4 inhibition as a potential therapeutic in pemphigus. *Cytokine.* 2016; 77: 189–1295.
 58. Lai K., Zhang W., Li S., et al. mTOR pathway regulates the differentiation of peripheral blood Th2/Treg cell subsets in patients with pemphigus vulgaris. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2021; 53 (4): 438–445.
 59. Johnson D.B., Beckermann K.E., Wang D.Y. Immune checkpoint inhibitor therapy in patients with autoimmune disease. *Oncology (Williston Park).* 2018; 32 (4): 190–194.
 60. Egu D.T., Sigmund A.M., Schmidt E., et al. A new ex vivo human oral mucosa model reveals that p38MAPK inhibition is not effective in preventing autoantibody-induced mucosal blistering in pemphigus. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (4): 987–994.

Pemphigus Vulgaris. An Overview Methods of Therapy

E.V. Matushevskaya, PhD, Prof.

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow

Contact person: Elena V. Matushevskaya, matushevskaya@mail.ru

Pemphigus vulgaris is a rare, severe autoimmune disease accompanied by the formation of intraepidermal blisters localized on the skin and mucous membranes. Currently, the leading role in the pathogenesis of the disease is assigned to the production of autoantibodies, which are mainly directed against desmosomal adhesion proteins: desmoglein 3 (Dsg3) and desmoglein 1 (Dsg1). Currently known antigenic targets in pemphigus and the studied factors underlying the occurrence and progression of the pathological process do not provide unambiguous solutions in therapeutic tactics regarding this autoimmune process. Targeted therapy of pemphigus vulgaris at the present stage is divided into five groups: modulators of B cell function (rituximab in the form of monotherapy and combined techniques, ofatumumab, veltuzumab), modulators of the half-life of IgG autoantibodies (lanalumab, rilzabrutinib), inhibitors of inflammatory markers (dupilumab, rapamycin), agonists of immunological checkpoint receptors (abatacept), autoantibody inhibitors (efgartigimod). The article discusses new treatment methods, describes the results of clinical studies, examines comparative patient management schemes with an analysis of side effects of therapy, discusses the prospects for the treatment of pemphigus vulgaris in the context of recently discovered and studied mechanisms of immunopathogenesis.

Keywords: vulgar pemphigus, rituximab, ofatumumab, veltuzumab, lanalumab, rilzabrutinib, dupilumab, rapamycin, abatacept, efgartigimod

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Долгосрочная эффективность нетакимаба при лечении пациентов с псориазом

Л.С. Круглова, д.м.н., проф.¹, Н.С. Руднева, к.м.н.², О.Р. Зиганшин, д.м.н., проф.³, И.С. Владимирова, к.м.н.⁴, Е.А. Шатохина, д.м.н., проф.^{1,5}, А.А. Хотко, к.м.н.^{1,6}, Е.М. Серединина, к.м.н.⁵, Е.П. Павликова, д.м.н., проф.⁵, И.Г. Егошина⁷, А.С. Бридан-Ростовская¹, Н.О. Переверзина, к.м.н.⁸

Адрес для переписки: Наталья Сергеевна Руднева, natalya.rudneva@tularegion.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Руднева Н.С., Зиганшин О.Р. и др. Долгосрочная эффективность нетакимаба при лечении пациентов с псориазом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 44–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-44-52

В результате исследования был получен датасет с данными по показателям индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) с включением 241 пациента, находящихся под наблюдением на протяжении 156 недель, в т.ч. в зависимости от наличия избыточной массы тела. По результатам многоцентрового наблюдательного исследования была показана высокая эффективность отечественного препарата нетакимаб у пациентов с бляшечным псориазом в условиях реальной клинической практики в долгосрочном (156 недель) периоде наблюдений. Динамика индекса тяжести псориаза за 104 недели терапии нетакимабом показала, что количество пациентов с сохраненным эффектом по PASI 75, PASI 90 и PASI 100 составило 88,8; 78,0 и 54,8% соответственно, в контрольной точке 156 недель – 87,1; 77,6 и 54,4% соответственно. Таким образом, у пациентов, находившихся под наблюдением и продолжающих терапию в течение трех лет, по PASI 100 достоверно значимая отрицательная динамика отсутствовала, по PASI 90 и PASI 75 снизилось количество ответчиков на 10%. В зависимости от массы тела в контрольной точке 52 недели только по показателю PASI 100 группы достоверно значимо отличались ($p = 0,027$). В контрольной точке 104 недели группы достоверно значимо отличались по показателям PASI 90 ($p = 0,038$) и PASI 100 ($p = 0,041$). В контрольной точке 156 недель статистически значимо группы отличались по показателям PASI 75 ($p = 0,031$), PASI 90 ($p = 0,026$) и PASI 100 ($p = 0,019$). Данные динамики показателей PASI коррелировали с показателями ДИКЖ. В целом по группе в контрольной точке 52 недели 93,8% пациентов отметили отсутствие отрицательного влияния или незначительное влияние на качество жизни (ДИКЖ ≤ 5 баллов). В контрольных точках 104 и 156 недель количество пациентов с ДИКЖ ≤ 5 баллов составило 92,5 и 84,6% соответственно. Анализ динамики показателя ДИКЖ в группах пациентов в зависимости от массы тела показал следующее: в контрольной точке 52 недели по показателю ДИКЖ (отсутствие влияния или незначительное на качество жизни) группы достоверно значимо отличались ($p = 0,025$ и $p = 0,033$). В то же время по совокупному показателю (ДИКЖ ≤ 5 баллов) группы достоверно значимо не отличались ($p = 0,487$). В контрольных точках 104 и 156 недель по показателю ДИКЖ 0–1 балл и ДИКЖ > 5 баллов группы достоверно значимо различались ($p = 0,019/ p = 0,031$ и $p = 0,028/ p = 0,015$).

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, нетакимаб, Эфлейра, долгосрочная эффективность, метаболический синдром, PASI, ДИКЖ

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

² Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер

³ Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер

⁴ Кожно-венерологический диспансер № 10, Клиника дерматологии и венерологии, Санкт-Петербург

⁵ Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва

⁶ Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар

⁷ Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер, Новокузнецк

⁸ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии, Москва



Введение

Псориаз – хроническое воспалительное и генетически детерминированное заболевание с распространенностью около 2–3% в мире [1]. Наличие коморбидных патологий, включая воспалительные заболевания кишечника, ангиопатии и ишемическую болезнь сердца, метаболический синдром, лимфому, депрессивные расстройства, влияет на физическое и эмоциональное состояние пациента, а также приверженность к лечению [2]. Негативное влияние псориаза на качество жизни пациентов сопоставимо с влиянием патологий сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний [3]. С каждым годом данные о патогенезе псориаза расширяются. Теперь механизмы развития заболевания не ограничиваются расстройством пролиферации кератиноцитов. Его клинические проявления являются вторичными по отношению к сложному взаимодействию между иммунными клетками, клетками кожи и дермальным эндотелием, а также каскаду различных провоспалительных цитокинов и хемокинов [4, 5].

С учетом иммуноопосредованных механизмов развития и мультифакторной природы терапия псориаза кожи (ПсО) часто пожизненная и зависит от множества аспектов, таких как клинический фенотип, распространенность и тяжесть процесса, наличие псориатического артрита (ПсА), сопутствующих и коморбидных патологий. Стандартные системные базисные («традиционные») методы лечения не в полной мере отвечают потребностям пациентов и врачей из-за ограниченной эффективности, побочных эффектов и различных неудобств. Знание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития ПсО, позволяет сегодня избирательно воздействовать генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) на ключевые звенья иммунопатогенетического каскада, практически не влияя на защитные факторы иммунной системы пациента, в отличие от базисной противовоспалительной терапии. В настоящее время ГИБП все чаще используются при терапии псориаза и псориатического артрита ввиду хорошего профиля безопасности и эффективности [6, 7]. Несмотря на то что большинство данных об этих препаратах получены в результате относительно ограниченных краткосрочных наблюдений, в последнее время появляется все больше исследований о накопившемся опыте длительного применения ГИБП. Наиболее часто используемый параметр для оценки эффективности – это процент субъектов исследования, у которых наблюдается 75%-ное улучшение индекса площади и тяжести псориаза (дельта Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75), оцененное после 12 недель лечения [8]. Также при изучении эффективности терапии часто оценивается качество жизни пациентов согласно дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ). Все чаще в литературе упоминают термин «выживаемость терапии». Он отражает время от начала терапии ГИБП до ее прекращения по каким-либо причинам. Это интегральная характеристика препарата, отражающая его эффективность, переносимость и общую приемлемость для пациента и врача [9]. Опыт показывает, что в то время как у многих пациентов, принимавших ГИБП, наблюда-

ются отличные долгосрочные результаты, у некоторых пациентов первоначальное улучшение не сохраняется. Таким образом, необходимо полное понимание эффективности этих препаратов при более длительных курсах терапии.

На сегодняшний день одними из наиболее перспективных достижений фармакотерапии для лечения псориаза, псориатического артрита среди иммуносупрессивных средств являются ГИБП из группы ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 17А (анти-ИЛ-17А), так как считается, что данный цитокин является одной из ключевых молекул, участвующих в аутовоспалительных реакциях при ПсО и ПсА. В настоящее время накоплен опыт использования анти-ИЛ-17А для оценки не только краткосрочной эффективности, но и отдаленных результатов.

В исследовании U. Mrowietz и соавт. во время наблюдения в течение трех лет в когорте пациентов, получавших стандартную схему препарата анти-ИЛ-17А, устойчивый ответ на лечение в виде показателя PASI 90 отмечался у 63,8% больных, PASI 100 – у 42,6%. При использовании препарата анти-ИЛ-17А по мере требования PASI 90 и PASI 100 в группе лечения через три года составили 14,8 и 5,3% соответственно [10].

Практический и научный интерес представляют результаты проведенного клинического исследования SCULPTURE (n = 842 пациента), целью которого была оценка долгосрочной эффективности анти-ИЛ-17А у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. В течение 156 недель пациенты получали терапию по стандартной схеме (непрерывно с фиксированными промежутками), либо прерывистым курсом с возобновлением лечения только в случае рецидива псориаза. Результаты исследования показали, что при непрерывном фиксированном режиме введения не наблюдалось снижение терапевтического эффекта: через 52 недели дельта PASI 90 отмечали у 88,9% пациентов, через три года – у 83%. ДИКЖ держался на уровне 0/1 у 72,7% исследуемых в течение года и у 65,5% через три года. Профиль безопасности анти-ИЛ-17А оставался благоприятным на протяжении всех трех лет исследования [11].

При оценке более 2000 пациентов в исследованиях ERASURE и FIXTURE (n = 2042) было показано более быстрое достижение показателей ДИКЖ 0/1 на фоне терапии препаратом анти-ИЛ-17А по сравнению с другими ГИБП из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (анти-ФНО-α) на 12-й и 24-й неделе соответственно [12]. Максимальный терапевтический результат в отношении тяжести и распространенности псориатических высыпаний был зарегистрирован на 16-й неделе лечения. В этот срок значения индекса PASI 75 достигли 86,1% (ERASURE) и 86,7% (FIXTURE) пациентов на фоне лечения анти-ИЛ-17А. Через год непрерывного лечения отмечалась высокая эффективность, где терапевтический ответ по PASI 75 сохранялся у 74,3% (ERASURE) и 86,7% (FIXTURE) пациентов на фоне терапии анти-ИЛ-17А.

Согласно метаанализу J. Ryou и соавт. по результатам семи клинических исследований, посвященных оцен-



ке эффективности и безопасности анти-ИЛ-17А, большинство пациентов сохраняли ответ PASI 90 на 52-й неделе исследования [13].

В клиническом исследовании R. Ruiz-Villaverde и соавт. были ретроспективно проанализированы данные эффективности анти-ИЛ-17А у 171 пациента с бляшечным псориазом в течение 152 недель терапии. В общей сложности 171 пролеченный пациент был ретроспективно зарегистрирован и проанализирован в течение 152 недель (у 37,40% был диагностирован ПсА). Средняя выживаемость ГИБП у пациентов с ПсА составила 86% (расчетное среднее время выживаемости 130 недель) в сравнении с 88% (расчетное среднее время выживаемости 133 недели) у пациентов без ПсА [14].

S. Dastoli и соавт. также провели многоцентровое ретроспективное исследование с целью анализа долгосрочной эффективности анти-ИЛ-17А на протяжении 240 недель у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени. Лечение анти-ИЛ-17А привело к значительному снижению среднего балла PASI у всех пациентов в группе, на 4-й и 12-й неделе во всех других оцениваемых показателях ($p < 0,0001$), а также с 24-й до 48-й, 96-й, 144-й, 192-й и 240-й недели ($p \leq 0,0001$ для всех оценок, за исключением 192-й недели ($p = 0,024$), с 96-й по 192-ю неделю ($p = 0,018$) и с 144-й по 192-ю неделю ($p = 0,007$)). Отмечалось и снижение распространенности процесса согласно индексу BSA у всех пациентов от исходного уровня до 4-й, 12-й и 24-й недели ($p < 0,0001$) и с 48-й до 96-й, 144-й, 240-й недели ($p = 0,001$; $p = 0,0001$ и $p = 0,008$ соответственно). К 4-й неделе только 22,5% пациентов остались в группе с тяжелой BSA, а остальные – в группе со средней (62,7%) или легкой (14,8%) степенью. Улучшения по BSA продолжались с течением времени, и к 24-й неделе только у 1,5% пациентов отмечалась BSA > 10. Доля пациентов с BSA > 10 оставалась очень низкой при продолжении лечения анти-ИЛ-17А, и от 83,0 до 93,6% пациентов находились в группе BSA < 5 к 24-й неделе. Кроме того, отмечалось выраженное и устойчивое улучшение качества жизни пациентов согласно ДИКЖ [15].

Исследование GESTURE показало, что анти-ИЛ-17А обеспечивают выраженный и устойчивый ответ в течение 2,5 лет при трудно поддающемся лечению ладонно-подошвенного псориаза. Первичная конечная точка, оценка ppIGA (Palmoplantar Investigator's Global Assessment) 0 или 1, была достигнута на 16-й неделе. Эффект сохранялся в течение 2,5 лет, при этом около 60% пациентов достигли чистой или почти чистой кожи ладоней и подошв (ppIGA 0 или 1). Через 2,5 года средний процент ладонно-подошвенного псориаза также снизился (-74,7%). В общей сложности около 18% пациентов не испытывали проблем с двигательными функциями рук и ног [16].

По данным ретроспективного исследования M. Burlando и соавт., также отмечалась эффективность и безопасность анти-ИЛ-17А в течение 156 недель терапии. Клинический ответ, который был достигнут уже к 12-й неделе, сохранялся в течение следующих трех лет у большинства пациентов. Не было обнаружено статистически значимой разницы между био-наивными

и био-переключаемыми пациентами, а масса тела и продолжительность заболевания не влияли на эффективность препарата [17].

Кроме того, по данным других исследований и собственного опыта, была отмечена не только высокая эффективность анти-ИЛ-17А при псориазе кожи, но и при поражениях костно-суставной системы [18].

Согласно недавнему исследованию [20], к 52-й неделе 100% пациентов достигли уровня PASI 75, 90,5% – PASI 90 и 85,7% – PASI 100, NAPS1 100 (Nail Psoriasis Severity Index, индекс тяжести псориазического поражения ногтей пластинок) отмечалось у 71,4% пациентов на фоне терапии анти-ИЛ-17А. Все пациенты отметили уменьшение интенсивности воспалительной боли на 12-й, 24-й и 52-й неделе со средним значением BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита) 5,9 (SD = 2,3); 4,1 (SD = 1,3) и 2,7 (SD = 0,9) соответственно. Установлено, что 90,5% пациентов достигли ACR20 (American College of Rheumatology – Консенсус Американской коллегии ревматологов) к концу исследования на 52-й неделе. При этом большинство пациентов (85,7%) достигли ремиссии или низкой активности заболевания по DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis – Индекс активности псориазического артрита) через 24 недели терапии. Среднее значение ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – Индекс активности анкилозирующего спондилита) на 12-й, 24-й, 52-й неделях составило 3,07 (0,9); 2,2 (1,0) и 2,3 (0,9) соответственно [19–21].

В исследовании Л.С. Кругловой и соавт. была проанализирована долгосрочная эффективность (52 недели) анти-ИЛ-17А у пациентов с небольшим сроком заболевания (менее одного года). К четвертой неделе 68,75% пациентов достигли уровня PASI 75, 37,5% – PASI 90 и 18,75% – PASI 100. К восьмой неделе дельта PASI 75 отмечена у 87,5% пациентов, у 68,75% – PASI 90 и у 50% – PASI 100. К 24-й неделе 100% пациентов достигли уровня PASI 75, 81,25% – PASI 90 и 68,75% – PASI 100. К 52-й неделе дельта PASI 75 отмечена у 100% пациентов, у 100% – PASI 90 и у 87,5% – PASI 100. Пациенты с меньшим стажем заболевания на фоне терапии анти-ИЛ-17А достигают PASI 75, PASI 90, PASI 100 в более короткие сроки (сравнение с данными клинических исследований) [22].

В международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании PLANETA также показана долгосрочная эффективность анти-ИЛ-17А на протяжении 56 недель терапии. В общей сложности 77,7; 83,3 и 0% пациентов имели ответ PASI 75 на 12-й неделе при терапии анти-ИЛ-17А один раз в две недели, один раз в четыре недели и контрольной группе (плацебо) соответственно. Эффект сохранялся в течение всего однолетнего периода терапии [23].

Длительный устойчивый ответ на терапию анти-ИЛ-17А отмечался и при терапии псориаза у детей (средний возраст – 13,5 лет) в течение 108 недель. Достижение дельта PASI 75 отмечалось у 91,7% пациентов, PASI 90 – у 79,0%, PASI 100 – у 55,1%, sPGA (Static Physician Global Assessment, статическая глобальная оценка врача) 0 или



1 у 78,3% и sPGA 0 у 52,4%. Улучшения со стороны ногтей пластин отмечались у 68,1% пациентов, со стороны поражений на ладонях и стопах – у 90,0%, волосистой части головы – у 76,2%, в паховой области – у 87,5% [24]. Последние исследования показывают, что ИЛ-17А также играет важную роль в патогенезе ожирения и метаболического синдрома, а применение препаратов анти-ИЛ-17А обосновано при наличии данных коморбидных состояний [25]. Согласно исследованиям при анализе выживаемости ГИБП было показано, что индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² отрицательно влиял на выживаемость терапии, однако в меньшей степени для анти-ИЛ-17А по сравнению с другими ГИБП [26]. Большинство исследований описывают положительную корреляцию терапии анти-ИЛ-17А и высокого ИМТ в виде отсутствия увеличения индекса (возрастания массы тела). Сравнительное исследование, проведенное Такатуга и соавт., впервые показало, что лечение анти-ИЛ-17А не влияет на массу тела, сообщалось о постоянных уровнях ИМТ после семи месяцев терапии [27]. Их семилетнее ретроспективное исследование также показало, что по сравнению с инфликсимабом (где средний ИМТ увеличился с 24,7 до 25,7 кг/м² после семи месяцев) лечение анти-ИЛ-17А поддерживало средние уровни ИМТ на постоянном уровне [26]. Аналогичным образом, результаты 12-недельного клинического исследования (UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3) показали, что анти-ИЛ-17А не оказали влияние как на показатели сердечно-сосудистой системы, так и на массу тела [28].

К. Reich и соавт. в своих работах указывают, что как профили эффективности, так и безопасности анти-ИЛ-17А были схожи независимо от веса тела пациентов. Кроме того, не наблюдалось существенных различий в показателях ответа PASI 75 между степенью ИМТ [29]. Эти данные подтверждаются и в других исследованиях [30, 31]. В ряде работ сообщается, что у пациентов, получавших лечение анти-ИЛ-17А в течение 52 недель, отмечалась не только выраженная положительная динамика от проведенной терапии в виде регресса высыпаний, но также стойко снижался индекс массы тела [25].

У пациентов с псориазом, которые находятся на терапии ГИБП, в т.ч. анти-ИЛ-17А, могут возникать обострения псориаза (вторичная неэффективность или ускользание эффекта). Тем не менее в ряде случаев обострения заболевания целесообразно не прерывать сразу терапию, а вместо этого использовать местные кортикостероиды, УФВ 311 нм, что позволяет вернуть контроль над псориазом.

Несмотря на то что к настоящему времени не опубликовано результатов прямых сравнительных исследований долгосрочной терапии анти-ИЛ-17А и другими биологическими препаратами, полученные данные по непрерывному лечению анти-ИЛ-17А больных псориазом выглядят весьма впечатляющими, так как позволяют добиться у подавляющего числа больных уменьшения значений PASI не только на 75%, но и на 90%, 100%, что в полной мере соответствует стратегии «лечение до достижения цели» (T2T). В этой связи именно значения индекса PASI 90, а не традиционный ответ

на терапию PASI 75, могут быть рассмотрены в качестве новой глобальной цели по эффективности терапии больных псориазом, к которой следует стремиться в реальной клинической практике. Ранее недостижимое у большинства пациентов стойкое и долгосрочное уменьшение абсолютных значений индекса PASI 90 в настоящий момент несет определяющее значение для устойчивости терапии ГИБП при псориазе и повышения качества жизни пациентов с данным дерматозом.

Цель анализа обобщенных данных длительного применения отечественного препарата нетакимаб (Эфлейра) – исследование долгосрочной эффективности и влияния на качество жизни в целом в когорте пациентов, а также в зависимости от наличия избыточной массы тела у пациентов.

Материал и методы

В наблюдательное многоцентровое исследование были включены данные пациентов, которые ответили на терапию нетакимабом как минимум по PASI 75 в сроки 52 недели и продолжали лечение на протяжении 156 недель.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 (включительно) и младше 65 лет, пациенты с установленным диагнозом вульгарный псориаз, исходный индекс PASI более 10 баллов, достижение PASI 75 в контрольной точке 52 недели, соблюдение режима введения нетакимаба, высокая комплаентность, наблюдение в течение трех лет, подписание информированного согласия.

Критерии невключения в исследование: возраст младше 18 и старше 65 лет, отличные от вульгарного фенотипы псориаза, низкая комплаентность пациентов.

Для статистического анализа отдаленных результатов наблюдений применения ГИБП нетакимаб (анти-ИЛ-17А) отобрали 241 пациента с диагнозом бляшечный (вульгарный) псориаз, находившегося на терапии данным препаратом в течение трех лет. Среди них 132 (54,8%) женщины и 109 (45,2%) мужчин. Средний возраст – 43,6 \pm 5,9 лет (минимальный возраст – 24 года, максимальный возраст – 60 лет). Длительность заболевания варьировала от 2 до 37 лет и в среднем составила 12,4 \pm 3,7 лет. Все пациенты получали препарат нетакимаб 120 мг в виде 2 п/к инъекций на 0-й, 1-й, 2-й неделях и затем один раз в четыре недели.

В результате исследования был получен датасет с данными по показателям PASI и ДИКЖ с включением 241 пациента, находящегося под наблюдением на протяжении

Таблица 1. Динамика достижения PASI в общей популяции пациентов, находившихся под наблюдением

Неделя	PASI 100	PASI 90	PASI 75
12	17,8% [13,2; 23,3]	18,7% [14,0; 24,2]	72,2% [66,1; 77,8]
24	34,9% [28,9; 41,2]	39,0% [32,8; 45,5]	95,4% [92,0; 97,7]
36	50,6% [44,1; 57,1]	69,3% [63,1; 75,1]	98,8% [96,4; 99,7]
52	58,9% [52,4; 65,2]	89,6% [85,1; 93,2]	100,0% [97,2; 100,0]
104	54,8% [48,3; 61,2]	78,0% [72,2; 83,1]	88,8% [84,1; 92,5]
156	54,4% [47,8; 60,8]	77,6% [71,8; 82,7]	87,1% [82,2; 91,1]



Таблица 2. Данные по количеству пациентов с достижением PASI 75, PASI 90 и PASI 100 в группах пациентов в зависимости от массы тела

Неделя	Избыток МТ	PASI 100	PASI 90	PASI 75
12	Нет	19,3% [13,1; 26,8]	20,0% [13,7; 27,6]	70,0% [61,7; 77,4]
24	Нет	40,7% [32,5; 49,3]	45,7% [37,3; 54,3]	96,4% [91,9; 98,8]
36	Нет	57,1% [48,5; 65,5]	74,3% [66,2; 81,3]	99,3% [96,1; 100,0]
52	Нет	67,9% [59,4; 75,5]	91,4% [85,5; 95,5]	100,0% [97,4; 100,0]
104	Нет	64,3% [55,8; 72,2]	83,6% [76,4; 89,3]	92,9% [87,3; 96,5]
156	Нет	63,6% [55,0; 71,5]	82,1% [74,8; 88,1]	90,7% [84,6; 95,0]
12	Да	15,8% [9,3; 24,4]	16,8% [10,1; 25,6]	75,2% [65,7; 83,3]
24	Да	26,7% [18,4%; 36,5%]	29,7% [21,0; 39,6]	94,1% [87,5; 97,8]
36	Да	41,6% [31,9%; 51,8%]	62,4% [52,2; 71,8]	98,0% [93,0; 99,8]
52	Да	46,5% [36,5%; 56,7%]	87,1% [79,0; 93,0]	100,0% [93,0; 100,0]
104	Да	41,6% [31,9%; 51,8%]	70,3% [60,4; 79,0]	83,2% [74,4; 89,9]
156	Да	41,6% [31,9%; 51,8%]	71,3% [61,4; 79,9]	82,2% [73,3; 89,1]

Таблица 3. Динамика ДИКЖ в общей популяции пациентов, находившихся под наблюдением (количество пациентов)

Неделя	ДИКЖ 0–1	ДИКЖ 2–5	ДИКЖ 6–10	ДИКЖ 11–20	ДИКЖ 21–30
12	14,1% [10,0; 19,2]	37,8% [31,6; 44,2]	29,9% [24,2; 36,1]	3,3% [1,4; 6,4]	0,0% [0,0; 1,5]
24	30,7% [24,9; 36,9]	35,7% [29,6; 42,1]	25,3% [19,9; 31,3]	0,0% [0,0; 1,5]	0,0% [0,0; 1,5]
36	42,7% [36,4; 49,2]	34,0% [28,1; 40,4]	14,5% [10,3; 19,6]	0,0% [0,0; 1,5]	0,0% [0,0; 1,5]
52	57,7% [51,2; 64,0]	29,5% [23,8; 35,7]	6,2% [3,5; 10,1]	0,0% [0,0; 1,5]	0,0% [0,0; 1,5]
104	61,0% [54,5; 67,2]	21,6% [16,6; 27,3]	7,5% [4,5; 11,5]	0,4% [0,0; 2,3]	0,0% [0,0; 1,5]
156	57,3% [50,8; 63,6]	22,8% [17,7; 28,6]	10,8% [7,2; 15,4]	0,4% [0,0; 2,3]	0,0% [0,0; 1,5]

Таблица 4. Данные по количеству пациентов с достижением ДИКЖ 0–1, ДИКЖ 2–5 и ДИКЖ > 5 баллов в группах пациентов в зависимости от массы тела

Неделя	Избыток МТ	0–1 балл	2–5 баллов	6–10 баллов	11–20 баллов	21–30 баллов
12	Нет	14,3% [8,9; 21,2]	42,1% [33,9; 50,8]	26,4% [19,3; 34,5]	2,9% [0,8; 7,2]	0,0% [0,0; 2,6]
24	Нет	35,7% [27,8; 44,2]	37,9% [29,8; 46,4]	22,1% [15,6; 29,9]	0,0% [0,0; 2,6]	0,0% [0,0; 2,6]
36	Нет	50,7% [42,1; 59,3]	30,0% [22,6; 38,3]	12,9% [7,8; 19,6]	0,0% [0,0; 2,6]	0,0% [0,0; 2,6]
52	Нет	66,4% [58,0; 74,2]	22,9% [16,2; 30,7]	5,7% [2,5; 10,9]	0,0% [0,0; 2,6]	0,0% [0,0; 2,6]
104	Нет	69,3% [60,9; 76,8]	20,0% [13,7; 27,6]	3,6% [1,2; 8,1]	0,0% [0,0; 2,6]	0,0% [0,0; 2,6]
156	Нет	64,3% [55,8; 72,2]	21,4% [14,9; 29,2]	8,6% [4,5; 14,5]	0,0% [0,0; 2,6]	0,0% [0,0; 2,6]
12	Да	13,9% [7,8; 22,2]	31,7% [22,8; 41,7]	34,7% [25,5; 44,8]	4,0% [1,1; 9,8]	0,0% [0,0; 3,6]
24	Да	23,8% [15,9; 33,3]	32,7% [23,7; 42,7]	29,7% [21,0; 39,6]	0,0% [0,0; 3,6]	0,0% [0,0; 3,6]
36	Да	31,7% [22,8; 41,7]	39,6% [30,0; 49,8]	16,8% [10,1; 25,6]	0,0% [0,0; 3,6]	0,0% [0,0; 3,6]
52	Да	45,5% [35,6; 55,8]	38,6% [29,1; 48,8]	6,9% [2,8; 13,8]	0,0% [0,0; 3,6]	0,0% [0,0; 3,6]
104	Да	49,5% [39,4; 59,6]	23,8% [15,9; 33,3]	12,9% [7,0; 21,0]	1,0% [0,0; 5,4]	0,0% [0,0; 3,6]
156	Да	47,5% [37,5; 57,7]	24,8% [16,7; 34,3]	13,9% [7,8; 22,2]	1,0% [0,0; 5,4]	0,0% [0,0; 3,6]

156 недель. Контрольные точки оценки показателей: 0-я, 12-я, 24-я, 36-я, 52-я, 78-я, 104-я, 156-я недели. Также было проведено исследование данных по показателям PASI и ДИКЖ у пациентов в зависимости от наличия избыточной массы тела (ИМТ > 25).

Статистическая обработка выполнена в среде R v. 4.3.1. Рассчитан процент достижения пациентами PASI 75, 90, 100 и ДИКЖ 0–1, 2–5, 6–10, 11–20, 21–30 на точках оценки. Рассчитаны проценты достигших и доверительные интервалы (по методу Клоппера – Пирсона). С учетом наличия информации о тяжести псориаза (PASI на 0-й

неделе более 20 баллов) дополнительно проведена оценка влияния тяжести процесса на достижение самого благоприятного исхода – PASI 100. Для этого была использована модель логистической регрессии с расчетом отношения шансов с 95% ДИ на каждой точке оценки. Сравнение среднего балла PASI на начало исследования у пациентов с избыточной и с нормальной массой тела проведено при помощи t-критерия Стьюдента – Уэлча, значение в группах представлены в виде среднего (стандартного отклонения). Сравнение долей пациентов, достигших того или иного PASI или степени качества



жизни по ДИКЖ, проведено при помощи точного критерия Фишера.

Результаты

В группу наблюдения были включены пациенты, достигшие PASI 75 и более в контрольной точке 52 недели. Динамика индекса тяжести псориаза в сроки до 52 недель включительно была следующей: через 12 недель наблюдений количество пациентов, достигших PASI 75, PASI 90 и PASI 100, составило 72,2; 18,7 и 17,8% соответственно. Через год (контрольная точка 52 недели) терапии натакимабом количество пациентов, достигших PASI 75, PASI 90 и PASI 100, составило 100,0; 89,6 и 58,9% соответственно. Через два года (контрольная точка 104 недели) терапии натакимабом количество пациентов с сохраненным эффектом по PASI 75, PASI 90 и PASI 100 составило 88,8; 78,0 и 54,8% соответственно. Через три года (контрольная точка 156 недель) терапии натакимабом количество пациентов с сохраненным эффектом по PASI 75, PASI 90 и PASI 100 составило 87,1; 77,6 и 54,4% соответственно (табл. 1). Таким образом, у пациентов, находившихся под наблюдением и продолжающих терапию в течение трех лет, по PASI 100 достоверно значимая отрицательная динамика отсутствовала, по PASI 90 и PASI 75 снизилось количество ответчиков на 10%.

В зависимости от массы тела (МТ) отмечалась следующая динамика: в контрольной точке 52 недели достижение PASI 75, PASI 90 и PASI 100 у пациентов с нормальной массой тела составило 100,0; 91,4 и 67,9% соответственно, у пациентов с избыточной массой тела – 100,0; 87,1 и 46,5%. Таким образом, только по показателю достижение чистой кожи (PASI 100) группы достоверно значимо отличались ($p = 0,027$). В контрольной точке 104 недели достижение PASI 75, PASI 90 и PASI 100 у пациентов с нормальной массой тела составило 92,9; 83,6 и 64,3% соответственно, у пациентов с избыточной массой тела – 83,2; 70,3 и 41,6%. Таким образом, через два года наблюдений статистически значимо группы отличались по показателям PASI 90 ($p = 0,038$) и PASI 100 ($p = 0,041$). В контрольной точке 156 недель достижение PASI 75, PASI 90 и PASI 100 у пациентов с нормальной массой тела составило 90,7; 82,1 и 63,6%, у пациентов с избыточной массой тела 82,2; 71,3 и 41,6% соответственно. Таким образом, через три года наблюдений статистически значимо группы отличались по показателям PASI 75 ($p = 0,031$), PASI 90 ($p = 0,026$) и PASI 100 ($p = 0,019$) (табл. 2). Динамика показателя качества жизни (ДИКЖ) коррелировала с динамикой показателя клинических симптомов (PASI) (табл. 3). В контрольной точке 52 недели 93,8% пациентов отметили отсутствие отрицательного влияния или незначительное влияние на качество жизни (ДИКЖ ≤ 5 баллов). В контрольных точках 104 и 156 недель количество пациентов с ДИКЖ ≤ 5 баллов составило 92,5 и 84,6%.

Анализ динамики показателя ДИКЖ в группах пациентов в зависимости от массы тела показал, что в контрольной точке 52 недели достижение ДИКЖ 0–1, ДИКЖ 2–5 и ДИКЖ > 5 у пациентов с нормальной массой тела составило 66,4; 22,9 и 5,7%, у пациен-

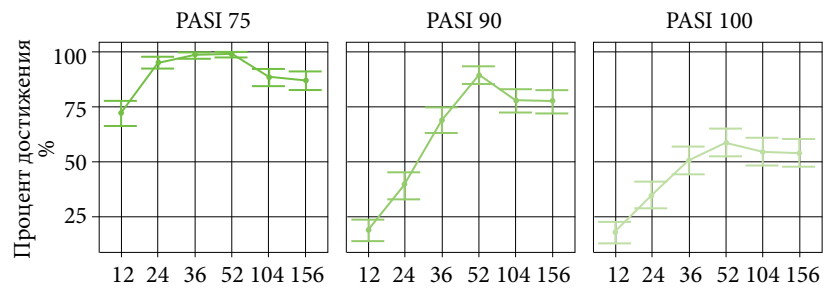


Рис. 1. Данные по количеству пациентов с достижением PASI 75, PASI 90 и PASI 100 в контрольных точках

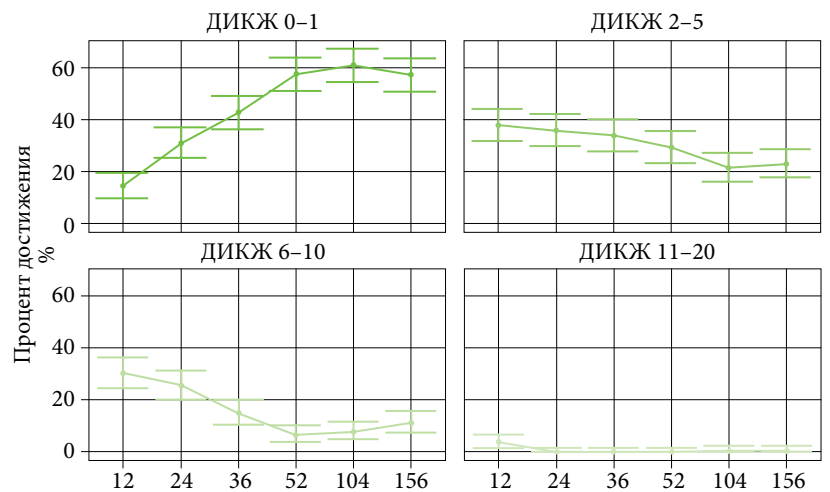


Рис. 2. Данные по количеству пациентов с достижением определенных показателей ДИКЖ в контрольных точках

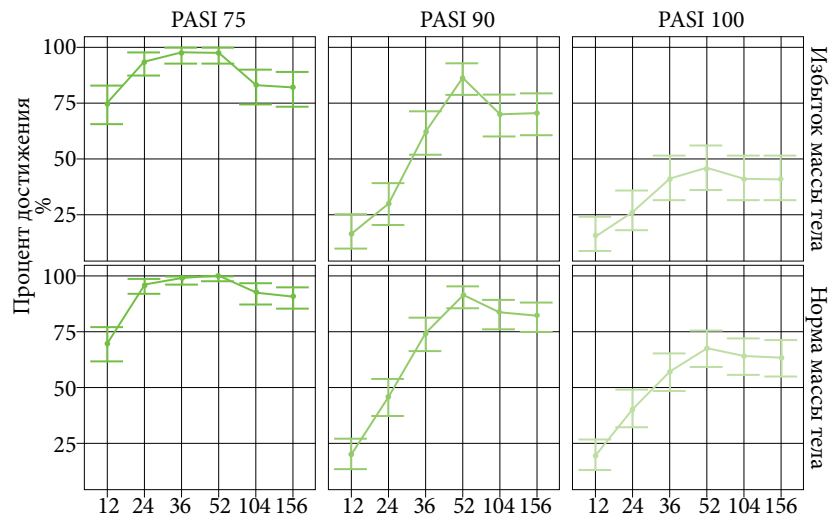


Рис. 3. Данные по количеству пациентов (группа с нормальной и избыточной массой тела) с достижением PASI 75, PASI 90 и PASI 100 в контрольных точках

тов с избыточной массой тела – 45,5; 38,6 и 6,9% соответственно. Таким образом, по показателю ДИКЖ (отсутствие влияния или незначительное влияние на качество жизни) группы достоверно значимо отличались ($p = 0,025$ и $p = 0,033$). В то же время по сово-

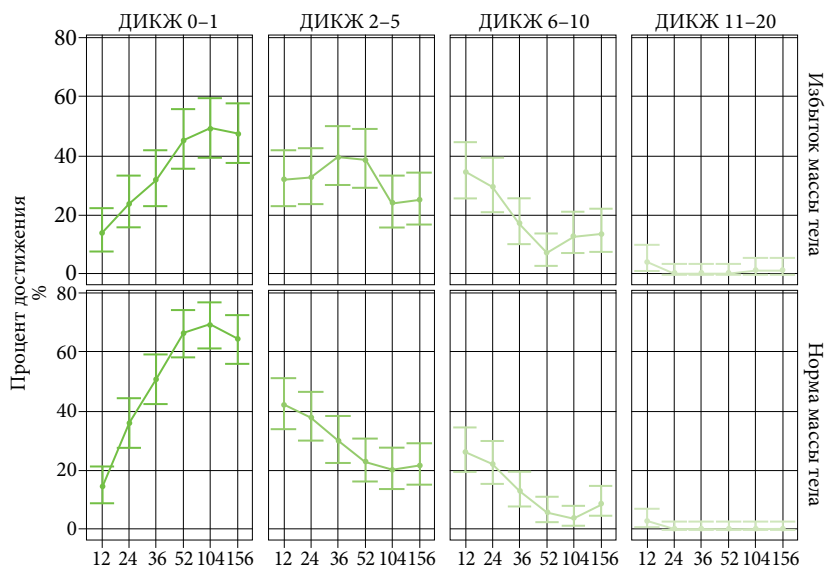


Рис. 4. Данные по количеству пациентов (группа с нормальной массой тела и избыточной массой тела) с достижением определенного показателя ДИКЖ в контрольных точках

купному показателю (ДИКЖ ≤ 5 баллам) группы достоверно значимо не отличались ($p = 0,487$) (табл. 4). В контрольной точке 104 недели достижение ДИКЖ 0–1, ДИКЖ 2–5 и ДИКЖ > 5 у пациентов с нормальной массой тела составило 69,3; 20,0 и 3,6%, у пациентов с избыточной массой тела – 49,5; 23,8 и 13,9% соответственно (табл. 4). Таким образом, по показателю ДИКЖ 0–1 (отсутствие отрицательного влияния на качество жизни) и ДИКЖ > 5 баллов группы достоверно значимо различались ($p = 0,069$ и $p = 0,078$). В контрольной точке 156 недель достижение ДИКЖ 0–1, ДИКЖ 2–5 и ДИКЖ > 5 баллов у пациентов с нормальной массой тела составило 64,3; 21,4 и 8,6% соответственно, у пациентов с избыточной массой тела – 47,5; 24,8 и 14,9% соответственно (табл. 4). Таким образом, по показателю ДИКЖ 0–1 (отсутствие отрицательного влияния на качество жизни) и ДИКЖ > 5 баллов группы достоверно значимо различались ($p = 0,031$ и $p = 0,015$).

Обсуждение

В результате анализа полученных данных при наблюдении в сроки 156 недель было показано, что 87,1% пациентов, ответивших на терапию нетакимабом в сроки до 52 недель, в дальнейшем удерживали ответ (рис. 1). Таким образом, вторичная неэффективность наблюдалась в 12,9% случаев. При этом количество пациентов с ответом по PASI 100 достоверно значимо не изменялось (58,9% на 52-й неделе и 54,4% на 156-й неделе), по PASI 90 количество пациентов снизилось на 12% (89,6% на 52-й неделе и 77,6% на 156-й неделе) (рис. 1). Полученные данные в реальной клинической практике показали хороший долгосрочный эффект применения нетакимаба, при этом пациенты, достигшие полного очищения кожи в сроки 52 недели, удерживали эффект на протяжении трех лет.

Изучение показателей качества жизни в контрольной точке 52 недели показало, что 93,8% пациентов отметили полное отсутствие отрицательного влияния или незначительное влияние на качество жизни (ДИКЖ ≤ 5 баллам). В контрольных точках 104 и 156 недель количество пациентов с ДИКЖ ≤ 5 баллам составило 92,1 и 88,8% (рис. 2). Таким образом, в целом по группе пациентов отсутствовала достоверно значимая отрицательная динамика по показателю ДИКЖ в сроки 104 ($p = 0,208$) и 156 недель ($p = 0,422$).

В зависимости от массы тела в контрольной точке 52 недели группы отличались по показателю достижение чистой кожи (PASI 100, $p = 0,027$). В контрольной точке 104 недели группы пациентов с нормальной или избыточной массой тела отличались по показателям PASI 90 ($p = 0,038$) и PASI 100 ($p = 0,041$). В контрольной точке 156 недель статистически значимо группы отличались по показателям PASI 75 ($p = 0,031$), PASI 90 ($p = 0,026$) и PASI 100 ($p = 0,019$) (рис. 3).

Анализ динамики показателя ДИКЖ в группах пациентов в зависимости от массы тела показал, что в контрольной точке 52 недели по показателю ДИКЖ (отсутствие влияния или незначительное влияние на качество жизни) группы достоверно значимо отличались ($p = 0,025$ и $p = 0,033$), в то же время по совокупному показателю (ДИКЖ ≤ 5 баллам) группы достоверно значимо не отличались ($p = 0,487$) (рис. 4). В контрольной точке 104 недели по показателю ДИКЖ 0–1 (отсутствие отрицательного влияния на качество жизни) и ДИКЖ > 5 баллов группы достоверно значимо различались ($p = 0,019$ и $p = 0,028$) (рис. 4). В контрольной точке 156 недель достижение по показателю ДИКЖ 0–1 (отсутствие отрицательного влияния на качество жизни) и ДИКЖ > 5 баллов группы достоверно значимо различались ($p = 0,031$ и $p = 0,015$) (рис. 4).

Выводы

1. В данном многоцентровом наблюдательном исследовании была показана высокая эффективность отечественного препарата нетакимаб у пациентов с бляшечным псориазом в условиях реальной клинической практики в долгосрочном (156 недель) периоде наблюдений.
2. Динамика индекса тяжести псориаза в сроки 104 недели терапии нетакимабом показала, что количество пациентов с сохранным эффектом по PASI 75, PASI 90 и PASI 100 составило 88,8; 78,0 и 54,8% соответственно, в контрольной точке 156 недель – 87,1; 77,6 и 54,4% соответственно. Таким образом, у пациентов, находившихся под наблюдением и продолжающих терапию в течение трех лет, по PASI 100 достоверно значимая отрицательная динамика отсутствовала, по PASI 90 и PASI 75 снизилось количество ответчиков на 10%.
3. В зависимости от массы тела в контрольной точке 52 недели различие наблюдалось только по показателю достижение чистой кожи (PASI 100, $p = 0,027$). В контрольной точке 104 недели группы достоверно значимо отличались по показателям PASI 90 ($p = 0,038$) и PASI 100 ($p = 0,041$). В контрольной точке 156 недель статистически значимо группы отличались по показателям PASI 75 ($p = 0,031$), PASI 90 ($p = 0,026$) и PASI 100 ($p = 0,019$).



4. Данные динамики показателей PASI коррелировали с показателями качества жизни (ДИКЖ). В целом по группе в контрольной точке 52 недели 93,8% пациентов отметили отсутствие отрицательного влияния или незначительное влияние на качество жизни (ДИКЖ ≤ 5 баллам). В контрольных точках 104 и 156 недель количество пациентов с ДИКЖ ≤ 5 баллам составило 92,5 и 84,6% соответственно.
5. Анализ динамики показателя ДИКЖ в группах пациентов в зависимости от массы тела показал следующее: в контрольной точке 52 недели по показателю ДИКЖ (отсутствие влияния или незначительное влияние на качество жизни) группы достоверно значимо отличались ($p = 0,025$ и $p = 0,033$). В то же время по совокупному показателю (ДИКЖ ≤ 5 баллам) группы достоверно значимо не отличались ($p = 0,487$). В контрольных точках 104 и 156 недель по показателю ДИКЖ 0–1 балл и ДИКЖ > 5 баллов группы достоверно значимо различались ($p = 0,019$ / $p = 0,031$ и $p = 0,028$ / $p = 0,015$). ●

Литература

- Hernandez-Nicols B.F, Robledo-Pulido J.J., Alvarado-Navarro A. Etiopathogenesis of Psoriasis: Integration of Proposed Theories. *Immunological Investigations*. 2024; 53 (3): 348–415.
- Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В. и др. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
- Самушия М.А., Рожкова Ю.И., Затеищиков Д.А. и др. Соматореактивная циклотимия. Вопросы конкурирующих за роль осциллятора ритма аффективной патологии соматических заболеваний: псориаз и легочная артериальная гипертензия (клинический случай). *Психиатрические расстройства в общей медицине*. 2018; 4: 21–26.
- Владимирова И.С., Круглова Л.С., Свиридов О.В., Самушия М.А. Возможности применения стандартизированных шкал самооценки тревоги и депрессии при обследовании больных псориазом: шкалы-опросники депрессии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 2: 23–29.
- Nickoloff B.J. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat. Med.* 2007; 13: 242–244.
- Nijsten T., Margolis D.J., Feldman S.R., et al. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 434–444.
- Van De Kerkhof P.C. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20: 639–650.
- Gordon K.B. Clinical outcomes measurements. In: K.B. Gordon, E.M. Ruderman, eds. *Psoriasis and psoriatic arthritis, an integral approach*. New York: Springer, 2005: 125–128.
- Лыткина К.А. и др. Выживаемость биологической терапии у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019; 3 (11–2): 86–89.
- Mrowietz U., de Jong E.M., Kragballe K., et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (4): 438–53.
- Bissonnette R., Luger T., Thaci D., et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (9): 1507–14.
- 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; 76 (4): 655–661.
- Ryoo J.Y., Yang H.J., Ji E., Yoo B.K. Meta-analysis of the efficacy and safety of secukinumab for the treatment of plaque psoriasis. *Ann. Pharmacother.* 2016; 50 (5): 341–351.
- Ruiz-Villaverde R., Rodriguez-Fernandez-Freire L., Galán-Gutierrez M., et al. Drug survival, discontinuation rates, and safety profile of secukinumab in real-world patients: a 152-week, multicenter, retrospective study. *Int. J. Dermatol.* 2020; 59 (5): 633–639.
- Dastoli S., Passante M., Loconsole F., et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in real life: a 240 weeks multicenter study from Southern Italy. *Journal of Dermatological Treatment*. 2023; 34 (1): 2200868.
- Gottlieb A.B., Kubanov A., van Doorn M., et al. Sustained efficacy of secukinumab in patients with moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: 2.5-year results from GESTURE, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (4): 889–899.
- Burlando M., Salvi I., Castelli R., et al. Long-term clinical efficacy and safety of ixekizumab for psoriatic patients: a single-center experience. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023; 27 (9): 4060–4064.
- Переверзина Н.О. Эффективность раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов при терапии аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи: дис. ... канд. мед. наук. М., 2023.
- Круглова Л.С., Переверзина Н.О. Эффективность раннего назначения блокаторов интерлейкина-17 в терапии аксиальных поражений при псориатическом артрите. *Фарматека*. 2021; 14: 22–26.
- Переверзина Н.О., Круглова Л.С., Коротаева Т.В. Эффективность и безопасность раннего назначения ингибиторов ИЛ-17А при терапии аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2023; 26 (1): 13–24.
- Переверзина Н.О., Круглова Л.С. Персонализированный подход к терапии пациентов с псориазом кожи и воспалительной болью в спине с учетом коморбидной патологии. *Фарматека*. 2023; 30 (13): 30–36.
- Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Руднева Н.С. Эффективность наталиума у пациентов с псориазом и длительностью заболевания до 1 года: реализация стратегии раннего назначения генно-инженерной биологической терапии. *Медицинский алфавит*. 2024; 9: 19–25.



23. Puig L., Bakulev A.L., Kokhan M.M., et al. Efficacy and safety of Netakimab, A novel anti-IL-17 Monoclonal antibody, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Results of a 54-week randomized double-blind placebo-controlled PLANETA clinical trial. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2021; 11: 1319–1332.
24. Paller A.S., Seyger M.M.B., Magariños G.A., et al. IXORA-PEDS Investigators. Long-term efficacy and safety of up to 108 weeks of Ixekizumab in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: the IXORA-PEDS randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2022; 158 (5): 533–541.
25. Xu C., Ji J., Su T., et al. The association of psoriasis and obesity: focusing on IL-17A-related immunological mechanisms. *Int. J. Dermatol. Venereol.* 2021; 4 (2): 116–121.
26. Pirro F., Caldarella G., Chiricozzi A., et al. Impact of body mass index on the efficacy of biological therapies in patients with psoriasis: a real-world study. *Clin. Drug. Investig.* 2021; 41: 917–925.
27. Takamura S., Takahashi A., Inoue Y., et al. Effects of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-23 and interleukin-17a inhibitors on bodyweight and body mass index in patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2018; 45: 1130–1134.
28. Egeberg A., Wu J.J., Korman N., et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 79: 104–109.
29. Reich K., Puig L., Mallbris L., et al. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: Results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31: 1196–1207.
30. Piros É.A., Szabó Á., Rencz F., et al. Anti-interleukin-17 therapy of severe psoriatic patients results in an improvement of serum lipid and inflammatory parameters' levels, but has no effect on body composition parameters. *Life.* 2021; 11 (6): 535.
31. Anghel F., Nitusca D., Cristodor P. Body mass index influence for the personalization of the monoclonal antibodies therapy for psoriasis. *Life.* 2021; 11 (12): 1316.

Long-Term Efficacy of Netakimab in the Treatment of Patients with Psoriasis

L.S. Kruglova, PhD, Prof.¹, N.S. Rudneva, PhD², O.R. Ziganshin, PhD, Prof.³, I.S. Vladimirova, PhD⁴, E.A. Shatokhina, PhD, Prof.^{1, 5}, A.A. Khotko, PhD^{1, 6}, E.M. Seredinina, PhD⁵, E.P. Pavlikova, PhD, Prof.⁵, I.G. Egoshina⁷, A.S. Bridan-Rostovskaya¹, N.O. Pereverzina, PhD⁸

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

² Tula Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary

³ Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary

⁴ Skin and Venereological dispensary No. 10, Clinic of Dermatology and Venereology, St. Petersburg

⁵ Medical Scientific and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow

⁶ Clinical Skin and Venereological dispensary, Krasnodar

⁷ Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, Novokuznetsk

⁸ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow

Contact person: Natalia S. Rudneva, natalya.rudneva@tularegion.ru

The study resulted in a dataset with data on Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and quality of life indicators (DLQI) indices, including 241 patients observed for 156 weeks, including depending on the presence of excess weight. Study results. This multicenter observational study demonstrated the high efficacy of the domestic drug netakimab in patients with plaque psoriasis in real clinical practice in the long-term (156 weeks) observation period. The dynamics of the psoriasis severity index during 104 weeks of netakimab therapy showed that the number of patients with a preserved effect on PASI 75, PASI 90 and PASI 100 was 88.8; 78.0 and 54.8%, respectively, at the control point of 156 weeks – 87.1; 77.6 and 54.4%, respectively. Thus, in patients who were under observation and continued therapy for 3 years, there was no significant negative dynamics according to PASI 100, the number of responders decreased by 10% according to PASI 90 and PASI 75. Depending on body weight, at the control point of 52 weeks, only according to the PASI 100 indicator the groups differed significantly ($p = 0.027$). At the control point of 104 weeks, the groups differed significantly according to PASI 90 ($p = 0.038$) and PASI 100 ($p = 0.041$). At the control point of 156 weeks, the groups differed statistically significantly according to PASI 75 ($p = 0.031$), PASI 90 ($p = 0.026$) and PASI 100 ($p = 0.019$). These dynamics of PASI indicators correlated with DLQI. In the group as a whole, at the control point of week 52, 93.8% of patients reported no negative impact or minor impact on quality of life ($DLQI \leq 5$ points). At the control points of weeks 104 and 156, the number of patients with $DLQI \leq 5$ points was 92.5 and 84.6%. Analysis of the dynamics of the DLQI indicator in the patient groups depending on body weight showed the following: at the control point of week 52, the groups differed significantly in the DLQI indicator (no impact or minor impact on quality of life) ($p = 0.025$ and $p = 0.033$). At the same time, the groups did not differ significantly in the total indicator ($DLQI \leq 5$ points) ($p = 0.487$). At the control point of 104 weeks and 156 weeks, the groups significantly differed in terms of the DLQI of 0-1 point and DLQI of more than 5 points ($p = 0.019/p = 0.031$ and $p = 0.028/p = 0.015$).

Keywords: psoriasis, biological therapy, netakimab, Efleira, long-term efficacy, metabolic syndrome, PASI, DLQI

ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА С ЗАБОТОЙ О БУДУЩЕМ ПАЦИЕНТА

- **Доказанная эффективность** в отношении кожных и суставных проявлений псориаза¹
- **Снижение риска развития** псориатического артрита^{1,2}
- **Более 3000 пациентов в России** уже получили терапию препаратом Эфлейра®³

Реклама

¹ Препарат нетакимаб продемонстрировал эффективность в терапии проявлений псориаза в рамках международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы BCD-085-7/PLANETA. На данный момент представлены результаты основного плацебо-контролируемого периода исследования и открытого периода на протяжении 1 года. Так, к 12 неделе терапия нетакимабом в зарегистрированном режиме дозирования позволяет достигнуть ответа PASI75 у 83%, полного очищения кожи – у 33%. К году терапии доля пациентов, достигших PASI75, PASI90, PASI100, составила 93%, 77% и 56%, соответственно. Проведения онкохистологии по индексу NAPSI снизились в среднем на 90% к году терапии нетакимабом Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрулдинов В. Р., Соколовский Е. В., Кохан М. М., Артемьева А. В., Чернышева Е. В., Иванова Р. А., Вестник дерматологии и венерологии 2019; 95(2):15–28, <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

² O'Riordan B, Khalouf E. Efficacy and safety of BCD-085, a novel IL-17 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Data presented at 28th EADV Congress, 9–13 October 2019, Madrid, Spain

³ У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (BSA>3) вероятность развития псориатического артрита в 2 раза выше, чем при отсутствии кожных проявлений (OR 2,27, 95% CI 1,73–3,01). Нетакимаб обеспечивает снижение тяжести псориатического поражения, тем самым снижает риск прогрессирования псориаза и развития псориатического артрита. Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: experience from the Corona Registry. RMD Open 2019; 5:e000867. doi:10.1136/rmdopen-2018-000866

⁴ Уже почти 2000 пациентов нашли возможность лечить псориаз с помощью препарата Эфлейра® (Data of Patient Recruitment Tracker Biccad). Согласно проведенному фармакоэкономическому анализу нетакимаб является наиболее доступным и оптимальным с фармакоэкономической точки зрения препаратом в терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра® ЗАО «БИОКАД», Россия. Краткое описание препарата Эфлейра® Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439. Показания к применению: Лечение блаженного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия, лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию, лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию. Противопоказания: Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез, детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность; грудное вскармливание. С осторожностью: Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами, в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы, в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом. Режим дозирования: Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели. Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели. Особые указания: Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба. Перед назначением препарата Эфлейра® в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®. При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию. Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью. Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышенные активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis. Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было. Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенной от света емкости. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.



¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

² Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва

³ Международный институт психосоматического здоровья, Москва

⁴ Институт пластической хирургии и косметологии, Москва

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

⁶ Кожно-венерологический диспансер № 9, Санкт-Петербург

⁷ Московская городская онкологическая больница № 62

Первичный и вторичный лекарственный буллезный пемфигOID у пациентов с меланомой: семиотика высыпаний, характеристика зуда, патоморфологических и лабораторных параметров

А.В. Миченко, к.м.н.^{1, 2, 3, 4}, Е.А. Шатохина, д.м.н., проф.^{1, 2}, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.¹, А.Н. Львов, д.м.н., проф.^{1, 2}, А.С. Алленова, к.м.н.⁵, А.Г. Царегородцева¹, А.Ю. Сырысева², О.Г. Пягай⁶, Н.В. Данилова, д.м.н.², Л.П. Вешкина⁷

Адрес для переписки: Анна Валентиновна Миченко, amichenko@mail.ru

Для цитирования: Миченко А.В., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. и др. Первичный и вторичный лекарственный буллезный пемфигOID у пациентов с меланомой: семиотика высыпаний, характеристика зуда, патоморфологических и лабораторных параметров. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 54–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-54-64

Буллезный пемфигOID (БП) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся образованием пузырей на коже и слизистых оболочках. Ассоциация БП и сопутствующих заболеваний, в частности злокачественных новообразований внутренних органов, изучалась с противоречивыми результатами, однако в литературе имеются описания четкой взаимосвязи развития БП как нежелательного иммуноопосредованного явления, наблюдаемого у пациентов, находящихся на терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Цель исследования – сравнительная характеристика клинических (зуд, сыпь), дерматоскопических, лабораторных (эозинофилы, антитела к BP180 и BP220), патоморфологических и конфокально-микроскопических особенностей буллезного пемфигOIDа у пациентов, получающих противоопухолевую терапию.

Материал и методы. Обследованы два пациента с буллезным пемфигOIDом, получающих лечение по поводу меланомы. Детально описаны и сопоставлены случаи первичного и вторичного лекарственного буллезного пемфигOIDа. Показаны особенности первичного лекарственного БП (более молодой возраст дебюта, ремиссия меланомы, клиническая картина невоспалительного БП с более слабым зудом, высыпания в виде папул с точечной или звездчатой эрозией в центре,



выявление антител VP180 и VP230, содержание эозинофилов в крови в норме, в биоптате снижено, более благоприятное течение после отмены спровоцировавшего препарата) и вторичного (в данном случае паранеопластического) лекарственного БП (более пожилой возраст дебюта, прогрессирование меланомы, клинически классические симптомы БП с более интенсивным зудом, папулами с гладкой поверхностью, выявление антител к VP180 в крови, повышение уровня эозинофилов в крови, умеренное содержание в инфильтрате, персистенция БП после отмены спровоцировавшего препарата).

Заключение. Подчеркивается возможная роль иммунотерапевтических препаратов в провокации или индукции БП. Таргетные противоопухолевые препараты маловероятно являются значимым провоцирующим или индуцирующим БП фактором, хотя можно ожидать их влияния на течение паранеопластического буллезного пемфигоида.

Ключевые слова: первичный лекарственный буллезный пемфигоид, вторичный лекарственный буллезный пемфигоид, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, меланома

Введение

Меланома является основной причиной смерти пациентов в структуре всех злокачественных новообразований кожи [1]. У большинства пациентов с локальными стадиями заболевания предпочтение отдается хирургическому иссечению опухоли, однако хирургический подход не является оптимальным при распространенном процессе. Не так давно для лечения метастатической меланомы (ММ) использовались только химиотерапевтические препараты, не обладающие достаточной эффективностью, но последние достижения в изучении патогенеза меланомы, а также внедрение иммунотерапии, таргетных терапевтических препаратов и комбинированных схем лечения привели революцию в лечении ММ, продемонстрировав многообещающие результаты с точки зрения эффективности и безопасности [2].

Одним из относительно новых методов терапии является применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) – нового класса препаратов, появление которого радикально изменило концепцию терапии онкологических больных. Однако, несмотря на общий благоприятный профиль безопасности, их применение ассоциировано с развитием специфических токсических реакций, которые потенциально могут повлиять на лечение. Так называемые иммуноопосредованные нежелательные явления (ИНЯ) в основном соответствуют иммунным реакциям, которые могут затрагивать практически все системы органов [3].

По данным ретроспективного когортного исследования G. Gullo и соавт., включавшего 286 пациентов с метастатической меланомой III или IV стадии, которые получали комбинированную терапию iBRAF + iMEK или иммунотерапию ИКТ, были получены эпидемиологические данные по спектру и частоте встречаемости дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений (табл. 1) [4]. Следует отметить, что в данное исследование не были вклю-

чены такие нежелательные явления, как синдром Стивенса – Джонсона / токсический эпидермальный некролиз и буллезный пемфигоид, ввиду их относительно редкой частоты встречаемости.

Дерматологические иммуноопосредованные нежелательные явления являются наиболее распространенными формами токсичности и поражают до 50% пациентов, проходящих иммунотерапию.

Таблица 1. Виды дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне противоопухолевой терапии, абс. (%)

Иммуноопосредованное нежелательное явление	Иммунотерапия (n = 146)	Таргетная терапия (n = 140)
Витилиго	27 (18)	2 (1,4)
Псориаз	16 (11)	0
Ксероз кожи	1 (0,6)	2 (1,4)
Зуд	5 (3)	0
Узловатое пруриго	1 (0,6)	0
Пятнисто-папулезная сыпь	2 (1,3)	6 (4,3)
Экзематозная сыпь	4 (2,7)	0
Дисгидротические высыпания	1 (0,6)	0
Пустулезная сыпь	1 (0,6)	5 (3,6)
Лихеноидные реакции	3 (2)	0
Уртикарные высыпания	1 (0,6)	2 (1,4)
Высыпания, напоминающие многоформную экссудативную эритему	1 (0,6)	0
Себорейный дерматит	0	1 (0,7)
Фотосенсибилизация	0	4 (2,8)
Плоскоклеточный рак	0	3 (2,1)
Кератоакантома	0	1 (0,7)
Гиперкератотические высыпания	0	3 (2,1)
Узловатая эритема	0	3 (2,1)



У пациентов, получающих лечение ИКТ, часто развиваются кожные реакции, но довольно редко они достигают степени тяжести ≥ 3 по СТСАЕ (общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений) версии 5.0. Кожная токсичность часто является самым ранним проявлением ИНЯ и возникает в среднем через пять недель от начала применения анти-PD-1, через три-четыре недели при применении анти-CTLA-4 и через две недели при использовании комбинации ипилидумаба и ниволумаба. Кожная токсичность, возникающая при комбинированной блокаде рецепторов PD-1/CTLA-4, как правило, протекает более тяжело и начинается раньше [5].

Среди буллезных дерматозов, ассоциированных с приемом анти-PD-1/PD-L1 препаратов, наиболее частым является буллезный пемфигоид (БП). В патогенезе БП принимают участие аутоантитела, нацеленные на два структурных белка дермо-эпидермального соединения: BP-1 (BPAG1 или антиген BP230) и BPAG2 (или антиген BP180) [6]. Частота развития БП как ИНЯ, развивающегося у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек, варьирует от 0,3 до 3,8% в различных исследованиях [7]. Развитие БП в основном ассоциировано с применением с анти-PD-1/PD-L1 препаратов, реже встречается при терапии анти-CTLA-4. В сравнении с другими ИНЯ, высыпания при буллезном пемфигоиде имеют более позднее начало, в среднем первые признаки развиваются только через 14 недель после начала лечения и проявляются продромальной небуллезной фазой зуда, за которой следует развитие генерализованных или локализованных напряженных пузырей с серозным или геморрагическим содержимым. Пузыри при БП обычно располагаются на коже сгибательных поверхностей, например в подмышечных впадинах, слизистая оболочка полости рта вовлекается в 10–30% случаев [5, 8].

R. Magi и соавт. описали случай БП, развившегося у пациента через четыре года после начала терапии ниволумабом и сохраняющегося даже после отмены ИКТ, что подчеркивает тот факт, что иммуноопосредованные нежелательные явления могут иметь отсроченный характер и, более того, могут длительно сохраняться, несмотря на отмену ИКТ [9].

Как следует из результатов национального итальянского многоцентрового ретроспективного обсервационного исследования, проведенного M. Merli и соавт., ассоциированный с приемом ИКТ буллезный пемфигоид у мужчин развивается чаще, чем у женщин (74%). Наиболее распространенными первичными опухолями у обследованных пациентов были меланома кожи (42%) и немелкоклеточный рак легких (25%). Терапия анти-PD-1 препаратами чаще ассоциировалась с БП, как наиболее часто встречающимся буллезным дерматозом, ассоциированным с терапией ИКТ, поскольку в 45% случаев (169 из 373) пациенты находились на терапии ниволумабом, а в 40% (148 из 373) – на терапии пембролизумабом.

Средний промежуток времени между началом приема ИКТ и развитием БП в данном исследовании составил 26 недель [10]. В исследование также были включены пациенты с другими иммуноопосредованными буллезными нежелательными явлениями.

Иммунотерапия была полностью отменена у 49% пациентов (182 из 373) по причине развития ИКТ-индуцированного БП, а в качестве лечения чаще всего использовались системные кортикостероиды (62%) и антибиотики тетрациклинового ряда (38%). Что касается исхода опухоли, то среди пациентов с БП ($n = 218$) 32% находились в стабильном состоянии, у 23% был достигнут полный ответ, в 22% случаев наблюдался частичный ответ на терапию ИКТ, у 23% наблюдалось прогрессирующее опухоль. После отмены ИКТ с медианным интервалом в девять недель проявления БП возобновились у 25 пациентов [10]. Кроме того, по-видимому, существует взаимосвязь между клиническим течением буллезного пемфигоида и злокачественных новообразований, в частности меланомы, вне зависимости от терапии ИКТ. В литературе описаны случаи острого начала БП с одновременным обнаружением метастатического процесса. Так, после иссечения меланомы в начальной стадии, а затем пораженного лимфатического узла, J.M. Marks и соавт. отметили параллельное улучшение клинического течения БП у женщины 61 года. После резекции лимфатического узла пациентке удалось снизить дозу преднизолона с требуемых для лечения БП 60 мг в сутки до 2,5–5 мг в сутки [11].

K.T. Amber и соавт. также описали случай быстрого разрешения клинических проявлений БП после иссечения меланомы кожи [12].

J. Siegel и соавт. провели ретроспективный анализ девяти случаев индуцированного иммунотерапией БП и во всех девяти случаях наблюдали либо первоначальный положительный ответ опухоли на терапию, либо стабильное течение заболевания, хотя в шести случаях в конечном итоге наблюдали прогрессирующее опухоль. При последующем наблюдении за пациентами пять из девяти пациентов были живы, а четверо умерли в результате осложнений, связанных с распространенной злокачественной опухолью [13]. Хотя появляется все больше свидетельств того, что развитие кожной токсичности на фоне иммунотерапии может быть связано с улучшением ответа опухоли на проводимую терапию и выживаемость, для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования [14].

В когортном исследовании с участием 2955 пациентов, находящихся на терапии ИКТ, J.T. Said и соавт. оценивали факторы риска развития БП. Авторами было обнаружено, что возраст 70 лет и старше и наличие злокачественных новообразований кожи были связаны с повышенным риском развития БП, ассоциированного с иммунотерапией. Согласно одновариантной модели логистического регрессионного анализа Firth, возраст 70 лет и старше ($p = 0,01$), мужской пол ($p = 0,05$) и наличие меланомы ($p < 0,01$) или немеланомного рака кожи (НМРК) ($p < 0,01$) были



ассоциированы с повышенным риском развития индуцированного иммунотерапией БП. В ходе анализа методом вложенной выборки было выявлено, что фактором риска развития БП на фоне иммунотерапии ($p = 0,01$) был первоначальный полный или частичный ответ на противоопухолевую терапию по сравнению со стабильным течением или прогрессированием опухоли [7].

Хотя механизм развития БП при лечении ИКТ у пациентов с вышеупомянутыми факторами риска все еще неясен, потенциальными триггерами могут являться, во-первых, повышенные уровни аутоантител к BP180 у пациентов с меланомой. Во-вторых, существует вариант человеческого лейкоцитарного антигена, ассоциированный как с меланомой, так и с БП HLA-DQB1*0301. Иммунная активация, вызванная ингибиторами контрольных точек, может усугубить этот базовый риск. На генетическом уровне полиморфизм человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) может обуславливать предрасположенность как к БП, так и к меланоме. Высокая экспрессия HLA-DQB1*0301 была обнаружена у лиц европеоидной расы с меланомой кожи, а также она является независимым предиктором рецидивов и метастазирования. Кроме того, HLA-DQB1*0301 тесно взаимодействует с BP180 и является наиболее изученным HLA-аллелем, ассоциированным с БП [7, 12, 14].

A.C. Vateman и соавт. было выявлено увеличение частоты генотипа HLA-DQB1*0303 среди пациентов с меланомой кожи по сравнению с контрольной группой (19,2 против 5,8%) в популяции Великобритании. Также было обнаружено, что HLA-DQB1*0301 ассоциировался с более распространенными первичными опухолями и, следовательно, с худшим прогнозом. Эти данные свидетельствуют о том, что локус HLA DQB1 и, в частности, аллели HLA DQB1*0303 и *0301 могут играть важную роль в определении риска развития и прогноза меланомы кожи [14].

В исследовании T. Krepacs и соавт. сообщалось об экспрессии эндодомена BP180 (коллагена XVII типа) при меланоме и ее отсутствии в доброкачественных меланоцитарных новообразованиях. Коллаген XVII типа представляет собой гемидесмосомальный трансмембранный белок недифференцированных кератиноцитов массой 180 кДа, который взаимодействует с ламинином 332 (ранее именуемым ламинином 5) базальной мембраны. Являясь мишенью для антител при БП, коллаген XVII типа также известен как BP180/BPAG2. Наличие эндодомена коллагена XVII типа было статистически связано с инвазивным фенотипом меланомы. Эти результаты позволяют предположить, что накопление эндодомена коллагена XVII типа в меланоцитарных опухолях связано с их злокачественной трансформацией [15].

Кроме того, в популяционном исследовании K. Kridin и соавт. с участием 3924 пациентов с БП было обнаружено, что наличие меланомы в анамнезе на 50% повышает риск развития БП. Риск развития БП был выше среди мужчин и лиц старше

80 и сохранялся даже после поправки на многочисленные искажающие факторы, включая терапию анти-PD-1/PDL-1. Что касается риска развития меланомы у пациентов с БП, то он также был несколько повышен, но не достиг уровня статистической значимости. Согласно этому исследованию, наличие меланомы в анамнезе ассоциировано с 50% увеличением риска развития БП. Практикующие врачи, ведущие пациентов с обоими заболеваниями, должны быть осведомлены об этой связи [16]. Кроме того, необходимо помнить, что у пациентов старше 60 лет повышается риск развития аутоиммунных буллезных дерматозов в целом и БП в частности. Также у пациентов с онкологическим процессом заболеванием в анамнезе нужно учитывать возможность развития паранеопластических процессов, к которым также относится БП. Взаимосвязь механизмов развития потенциального паранеопластического процесса и ИНЯ до конца не ясна и требует дальнейшего изучения.

Высыпания при БП могут либо изначально быть представлены преимущественно пузырями, либо пузыри могут прогрессивно изменяться в течение нескольких недель и месяцев. В исследовании M. Liu и соавт., включавшем 60 пациентов с ИКТ-индуцированным БП со средним возрастом 71 год (диапазон от 30 до 85 лет), среди которых преобладали мужчины (78,3%), наиболее частыми клиническими проявлениями были напряженные пузыри (93,3%), зуд (55,0%) и уртикарные высыпания (31,7%) [17].

Если у пациента, проходящего иммунотерапию, развивается зудящая сыпь, которая не разрешается при использовании топических стероидов, то следует заподозрить наличие буллезного пемфигоида. В таких случаях рекомендуется провести биопсию кожи. Биопсию следует проводить в непосредственной близости от очага поражения, в пределах 1 см от пузыря. Биоптат должен быть взят из видимо здорового участка кожи [18, 19]. По данным некоторых авторов, взятие для патоморфологического исследования самого пузыря и интактной кожи в отдаленных участках кожного покрова связано с более высокой частотой ложноотрицательных результатов при проведении прямой реакции иммунофлуоресценции (ПИФ). C. Sladden и соавт. при проведении ретроспективного анализа 1423 биоптатов обнаружили, что 50% биоптатов, взятых с небуллезных высыпаний при БП, были положительными при проведении ПИФ, но только 22% биоптатов, полученных из кожи вблизи очагов поражения, давали положительный результат. Эти данные указывают на то, что биоптаты, полученные из небуллезных высыпаний (в непосредственной близости от пузыря, в пределах 1 см), с большей вероятностью дадут положительный результат при ПИФ. Это открытие имеет большое клиническое значение, поскольку схемы лечения при ПИФ-положительных и ПИФ-отрицательных буллезных дерматозах различаются [20].



Имеются лишь единичные описания случаев развития БП, ассоциированного с таргетной терапией. Так, Н. Eriksson и соавт. описали три случая развития высыпаний, напоминающих таковые при БП, у пациентов, находящихся на терапии таргетными препаратами. На примере клинического случая авторы предполагают, что высыпания, напоминающие БП, обычно быстро разрешаются после отмены таргетного препарата (в данном случае вемурафениба). При БП, ассоциированном с приемом ИКТ, кожная токсичность часто сохраняется в течение нескольких месяцев после прекращения лечения [21]. Однако

в двух случаях из трех были соблюдены не все критерии для постановки диагноза БП, поскольку исследования методом прямой и непрямой РИФ не проводились [21].

R. Satta и соавт. описали случай развития пемфигоидоподобных высыпаний у 82-летнего пациента с метастатической меланомой, находящегося на терапии дабрафенибом, через шесть месяцев после старта терапии. Термин «пемфигоидоподобная сыпь/реакция» вместо «буллезный пемфигоид» применяется авторами по следующим причинам: развитие нежелательной реакции после начала таргетной терапии, улучшение после снижения дозы дабрафениба и специфическая патоморфологическая картина буллезного пемфигоида в сочетании с отрицательными результатами иммунофлуоресцентного анализа [22].

Потенциальная роль таргетной терапии в развитии БП все еще не определена, однако известно, что эти препараты могут модулировать иммунный ответ из-за повышения уровня антигенов, цитокинов и увеличения инфильтрации CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, характерных для меланомы. БП считается аутоиммунным заболеванием, однако в процесс могут быть вовлечены аутореактивные Т-клетки/регуляторные клетки. Экспрессия Vp180 выявляется вдоль базальной мембраны и на клетках меланомы [23]. В целом данный факт указывает на схожие пути патогенеза БП как изолированного заболевания, паранеопластического процесса, а также в рамках развития ИНЯ.

Ввиду высоких показателей эффективности иммунотерапии и таргетной терапии при метастатической меланоме, вполне вероятно, что данные виды терапевтического воздействия получают более масштабное распространение среди различных групп пациентов. Таким образом, осведомленность практикующих врачей о такой тяжелой иммуноопосредованной токсичности, как буллезный пемфигоид, может помочь в ранней диагностике и, следовательно, предупреждении прогрессирования высыпаний. В этой статье мы описаны и сопоставлены два случая первичного и вторичного лекарственного буллезного пемфигоида, ассоциированного с терапией ИКТ.

Клинический случай 1

Пациентка Т., 62 года. В 1998 г. была иссечена меланома кожи передней грудной стенки, с тех пор находится под наблюдением. В ноябре 2020 г. самостоятельно обнаружила уплотнение в правой надключичной области. Узел был иссечен, гистологически верифицирован метастаз меланомы, обнаружена мутация BRAF v600E. В НМИЦ онкологии им. Блохина был назначен ниволумаб, лечение проводилось с января 2021 по март 2022 г.: 22 инфузии ниволумаба (3 мг/кг в/в кап. 1 раз в 14 дней) с последующей отменой в связи с отсутствием метастатических очагов по результатам ПЭТ-КТ. Терапию перенесла хорошо, с единичным эпизодом зудящих высыпаний легкой степени тяжести, полностью разрешившихся

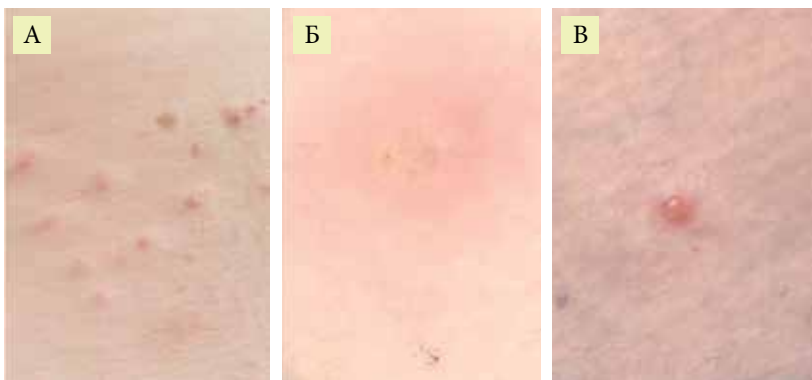


Рис. 1. Клиническая и дерматоскопическая картина первичного лекарственного буллезного пемфигоида у пациентки Т., 62 лет: А – сыпь представлена зудящими розовыми отечными папулами с точечной корочкой в центре, легко определяемой пальпаторно, и папуловезикулами диаметром до 0,5 см; Б – при дерматоскопии в центре папулы определяется звездчатая микроэрозия (Fotofinder dermatoscope, × 20); В – пузырек на коже области декольте

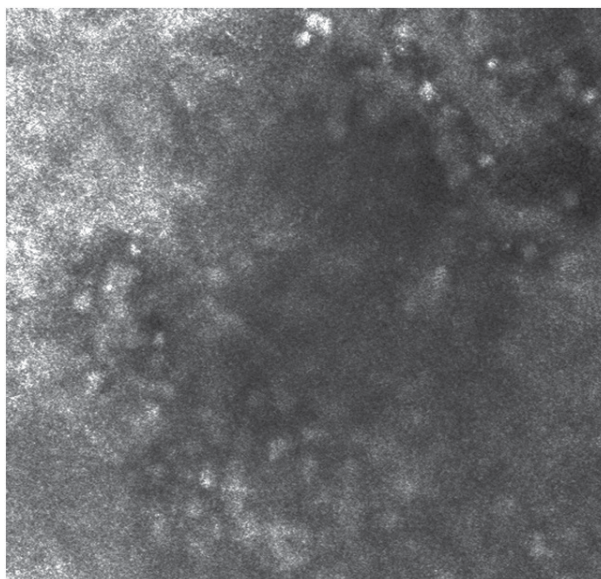


Рис. 2. Конфокальная микроскопия in vivo: на уровне эпидермиса и дермы нарушение нормальной структуры слоев; гиперкератоз; субэпидермальная полость, содержащая среднее количество крупных клеток преимущественно округлой формы, а также воспалительные клетки и фибрин. В окружающих тканях признаки отека и воспалительный инфильтрат

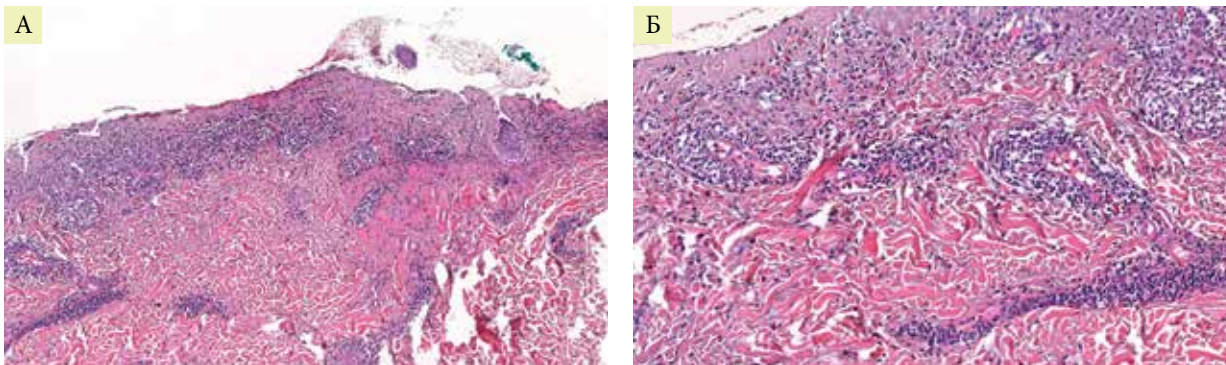


Рис. 3. Патоморфологическая картина буллезного пемфигоида: А – полное отсутствие многослойного плоского неороговевающего эпителия, сосочковый слой дермы отечен, строма поверхностных слоев дермы гомогенизирована с очагами фибриноидного некроза пемфигоида (гематоксилин – эозин, $\times 20$); Б – в верхних слоях дермы определяется воспалительная лимфоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов, полнокровные кровеносные сосуды пемфигоида (гематоксилин – эозин, $\times 10$)

на фоне терапии наружными глюкокортикостероидными препаратами.

Спустя шесть месяцев после завершения терапии ниволумабом, в октябре 2022 г., пациентка обратилась к дерматологу с жалобами на зудящие высыпания на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей. При осмотре наблюдалась распространенная сыпь воспалительного характера, представленная немногочисленными зудящими бледно-розовыми уртикарноподобными папулами диаметром до 0,5 см, в центре подавляющего большинства которых имелись точечные серозные корочки со звездчатыми очертаниями при дерматоскопии либо везикулы до 1 мм в диаметре. Элементы сыпи не сливались и не были сгруппированы, располагались на чистой коже, преимущественно на коже живота, груди, поясницы, единичные очаги отмечались на коже межлопаточной области (рис. 1).

Было проведено гистологическое исследование уртикарного элемента с везикулой в центре, расположенного на коже живота. Выявлен ортогиперкератоз, акантоз, спонгиоз, отек сосочкового слоя дермы, выраженная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Заключение: картина спонгиозического дерматита.

Назначена системная противозудная терапия (цетиризина дигидрохлорид, 10 мг в сутки), наружная терапия глюкокортикостероидными препаратами (мазь клобетазола пропионата один раз в день с последующим постепенным переходом на крем локоид два раза в сутки), на фоне чего отмечалось практически полное исчезновение элементов. Однако после короткого периода почти полной ремиссии пациентка отметила приступообразное появление аналогичных элементов. В последующем аналогичные приступообразные рецидивы повторялись после непродолжительных периодов почти полной ремиссии. В декабре 2022 г. в момент очередного обострения отметила появление на коже груди единичного пузыря около 5 мм с напряженной толстой покрывкой, узким бледно-розовым эритематозным венчиком

в основании. С целью уточнения диагноза и получения дополнительных данных о морфологии была выполнена конфокальная микроскопия *in vivo* (рис. 2). Проведено патоморфологическое исследование пузыря (рис. 3) и иммуногистохимическое исследование видимо неповрежденной кожи вблизи пузыря. Заключение: патоморфологические изменения более всего соответствуют буллезному пемфигоиду. Иммуногистохимическое исследование: иммуноморфологическая картина может наблюдаться при буллезном пемфигоиде с лечебным патоморфозом. Проведено исследование сыворотки крови методом непрямой иммунофлуоресценции, антител к десмоглеинам первого и третьего типов не обнаружено, выявлены антитела к белкам BP180 (116,08 RU/мл) и BP230 (102,40 RU/мл).

Поставлен диагноз «буллезный пемфигоид, легкая степень тяжести по СТСАЕ v 5.0». Продолжена наружная терапия глюкокортикостероидными препаратами и системная терапия антигистаминными препаратами. В течение следующих нескольких месяцев отмечено постепенное нарастание степени тяжести эпизодов обострений и некоторое увеличение количества пузырей (до трех – пяти штук), в связи с чем после получения результатов общего и биохимического анализов крови (все показатели в пределах нормы) был назначен дапсон в дозе 50 мг/сут с повышением дозы через неделю до 100 мг/сут. Спустя месяц прием препарата был отменен в связи с развитием полного клинического эффекта и изменениями в лабораторных анализах, которые нормализовались спустя неделю после отмены лечения. В течение последующих 12 месяцев пузыри отсутствовали, сохранялось периодическое появление единичных уртикарноподобных элементов плоских папул.

Клинический случай 2

Пациент С., 87 лет, обратился с жалобами на зуд и высыпания на коже туловища и конечностей, возникшие в период лечения по поводу меланомы.



Рис. 4. Клиническая картина вторичного лекарственного буллезного пемфигоида у пациента С., 87 лет: А – патологический процесс представлен пузырями до 8 см в диаметре, очагами изъязвления и геморрагическими корками на поверхности; Б – область взятия биопсии – пузырь на задней поверхности плеча (отмечена кругом)

Из анамнеза известно, что в июле 2022 г. отметил быстрый рост новообразования на коже передней поверхности грудной клетки слева с изъязвлением, а также обнаружил появление опухолевого образования в толще мягких тканей левой подмышечной области. Проведено цитологическое исследование (мазок-отпечаток) образования на коже грудной клетки: картина соответствует пигментной меланоме. По результатам тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии цитологическая картина образования левой подмышечной области соответствует метастазу пигментной меланомы в лимфоузел. При ПЭТ-КТ (от 18.08.2022 г.) обнаружено гиперметаболическое образование на коже передней поверхности грудной клетки слева, метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов

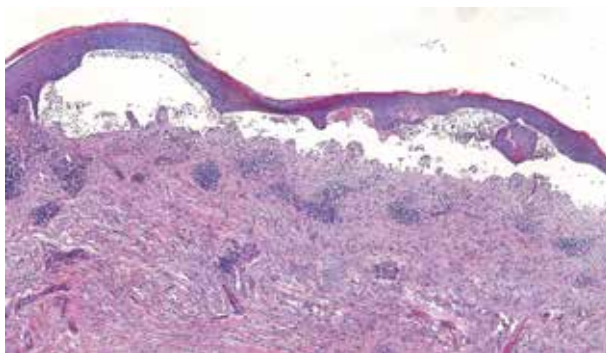


Рис. 5. Патоморфологическая картина буллезного пемфигоида: плоский многослойный ороговевающий эпителий с неравномерной гиперплазией, в эпидермисе умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов в акантотических тяжах. Зернистый слой сохранен. Визуализируется субэпидермальный пузырь, в полости которого определяются эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, гистиоциты, фибрин. В верхних слоях дермы – воспалительный инфильтрат, преимущественно лимфоцитарный с примесью большого числа эозинофилов и нейтрофилов, отмечаются внутридермальные кровоизлияния (гематоксилин – эозин, $\times 10$)

слева, умеренное повышение метаболической активности в надключичном лимфоузле слева, вероятно, метастатического генеза.

Проведено широкое иссечение опухоли кожи передней грудной стенки и подмышечная лимфодиссекция слева. При патоморфологическом исследовании верифицирована эпителиоидноклеточная пигментная меланوما кожи (уровень инвазии по Кларку IV, толщина по Бреслоу 5,2 мм) с фокусами лимфоваскулярной инвазии (bv1), изъязвлением эпидермиса, pT4bN3b. Выявлена мутация *BRAF V600E*.

С октября по декабрь 2022 г. проведено четыре курса терапии препаратом ниволумаб по 240 мг внутривенно один раз в 14 дней. В связи с мутационным статусом опухоли, прогрессированием заболевания на фоне иммунотерапии пациент был переведен на таргетную терапию дабрафенибом в дозе 150 мг/сут и траметинибом в дозе 2 мг/сут с 16.12.2022 г.

В январе 2023 г. в связи с эпизодами судорог в мышцах рук и ног, развитием общей слабости и головокружения терапия была приостановлена на один месяц. С 09.02.2023 по 27.02.2023 г. возобновление таргетной терапии дабрафенибом в дозе 150 мг/сут и траметинибом в дозе 2 мг/сут. 28.02.23 г. повторный приступ судорог в мышцах и слабость, в связи с чем пациент самостоятельно отменил прием препаратов, побочные эффекты разрешились. С 10.03.2023 г. отмена траметиниба, монотерапия дабрафенибом с постепенным увеличением суточной дозы до 300 мг/сут.

Вскоре после отмены траметиниба, в марте 2023 г., отметил появление пузырей на коже передних поверхностей бедер, в связи с чем терапия дабрафенибом была прервана. При ПЭТ-КТ от 29.04.2023 г. в

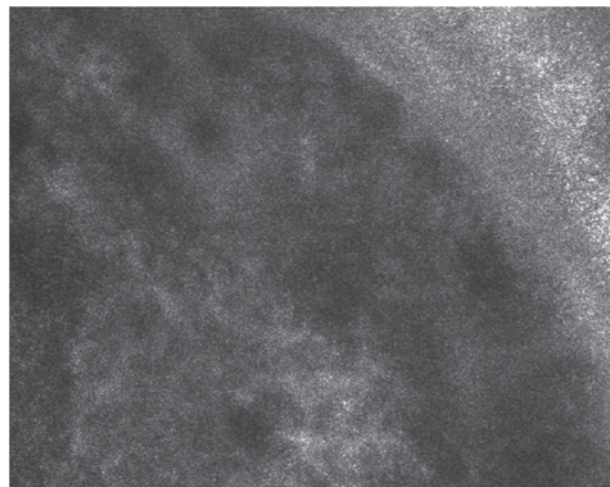


Рис. 6. Конфокальная микроскопия *in vivo*: на уровне дермы наблюдается нарушение нормальной структуры слоев; видна субэпидермальная полость, в которой содержится значительное количество волокнистых структур, воспалительный инфильтрат, среднее количество крупных клеток преимущественно округлой формы. Вокруг полости – признаки отека и воспалительной инфильтрации, расширенные сосуды



сравнении с ПЭТ-КТ от 01.12.2022 г.: значительное уменьшение размеров, количества и уровня метаболической активности большинства очагов в костях скелета, печени, лимфоузлов (мезентериальных, внутригрудных, надключичного слева, подмышечных слева), регресс участков тяжистого уплотнения в легких с обеих сторон, повышение уровня метаболической активности очага в S7 печени, крестце и левой подвздошной кости – контроль в динамике, появление участков утолщения на коже с низким уровнем метаболической активности.

При обращении к дерматовенерологу 04.05.2023 г. жалобы на образование пузырей на коже туловища и конечностей, которые постепенно эрозивровались и сопровождалась выраженным болевым синдромом. При осмотре кожный патологический процесс носит распространенный симметричный островоспалительный характер, локализуется на коже туловища и конечностей, представлен эритемой, на фоне которой располагаются пузыри округлой формы с плотной покрывкой и серозно-геморрагическим содержимым, с дальнейшим образованием эрозий с серозно-геморрагическими корками на поверхности (рис. 4 А). Одновременно на коже правой над-ушной области выявлен метастаз меланомы, возникший, со слов пациента, незадолго до осмотра, и увеличивающийся в размере. Рекомендована консультация онколога.

Для верификации диагноза произведена биопсия пузыря с сохранением дна, покрывки и содержимого с задней поверхности плеча (рис. 4 Б). Проведено патоморфологическое исследование (рис. 5). Обнаруженные признаки коррелировали с изменениями, выявленными при конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (рис. 6). Проведено исследование сыворотки крови методом непрямой иммунофлуоресценции, антител к десмоглеинам первого и третьего типов не обнаружено, выявлены антитела к белкам BP180 (> 200,0 RU/мл), содержание антител к BP230 было диагностически не значимым (9,13 RU/мл при норме < 20 RU/мл).

Пациенту рекомендована приостановка противоопухолевой терапии, назначен преднизолон в дозе 40 мг в сутки семь дней, наружно – мазь клобетазола пропионата один раз в день, обработка пузырей местными антисептиками, с полным регрессом высыпаний и последующим переводом на системную терапию дапсоном в дозе 50 мг/сут с последующим повышением через неделю до 100 мг/сут. Был возобновлен прием таргетных препаратов, на фоне чего в последующем отмечалось появление небольшого количества пузырей, купированное наружным применением клобетазола пропионата и дапсона 100 мг/сут.

Обсуждение

В последние годы ингибиторы иммунных контрольных точек и таргетные препараты произвели революцию в лечении метастатической меланомы и в настоящее время одобрены или проходят клиниче-

ские исследования при других злокачественных новообразованиях. Было показано, что ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб увеличивают общую выживаемость, а комбинация ипилимумаба с ниволумабом может помочь в достижении уровня ответа опухоли на терапию до 60% у пациентов с метастатической меланомой [24]. Однако применение иммунотерапии и таргетной терапии в некоторых случаях сопровождается развитием различных специфических кожных токсических реакций, а также дерматозов, степень тяжести которых может варьировать от легкой до угрожающей жизни. В числе дерматозов, спровоцированных иммунотерапевтическими препаратами, описан и буллезный пемфигоид. Его развитие приводит к снижению качества жизни пациентов и в некоторых случаях – к прекращению противоопухолевой терапии.

Манифестация БП более характерна для пациентов, получающих терапию ИКТ, нежели таргетную терапию. Развитие ИКТ-индуцированного БП, как правило, имеет отсроченный характер, в среднем первые проявления нежелательного явления манифестируют через четыре месяца после начала терапии ИКТ, а в некоторых случаях развиваются через полтора года терапии или даже после отмены ИКТ. Продромальные явления могут включать генерализованный зуд, за которым следует образование пятен или уртикарноподобных папул, а затем напряженных пузырей на коже конечностей и туловища, заполненных серозной или геморрагической жидкостью. Вероятность вовлечения слизистой оболочки полости рта при ИКТ-индуцированном БП составляет, по разным данным, до 40%, в отличие от БП, не ассоциированного с приемом лекарственных средства, при котором слизистая оболочка вовлекается в патологический процесс только у 19% пациентов [25]. Вместе с тем необходимо учитывать возможность развития БП в рамках паранеопластического процесса, который может проявляться именно в виде одного из вариантов аутоиммунного буллезного дерматоза, в том числе БП. В литературе описано довольно много случаев паранеопластического БП при различных видах опухолей. Одной из особенностей развития такого паранеопластического дерматоза является взаимосвязь с активностью опухоли, таким образом активность аутоиммунного процесса может служить косвенным маркером прогрессирования или регресса опухоли [26]. Ряд исследователей при описании сложных случаев сочетания опухолей и паранеоплазий придерживаются концепции так называемого паранеопластического аутоиммунного мультиорганного синдрома (PAMS), в которой оценка патологических реакций и подход к лечению основаны на комплексном анализе аутоиммунных реакций [27]. В случае развития ИКТ-индуцированного БП для дифференциальной диагностики и понимания генеза БП и, следовательно, его эффективной терапии большое значение имеют анамнестические данные, иммунологическое обследование, а также анализ взаимо-



связи с проводимой терапией опухоли. Понимание закономерностей развития аутоиммунных реакций, возникающих как следствие онкологического процесса или как следствие проводимой терапии опухоли, может не только помочь в выборе правильного подхода к лечению, но и в определении прогноза течения опухолевого процесса.

Несмотря на обширные исследования, специфические антигены при лекарственно-индуцированном БП так и не были выявлены. Поэтому считается, что аутоантигены, вовлеченные в патологический процесс, могут совпадать с антигенами при идиопатическом БП. Результаты исследований прямой и непрямой иммунофлуоресценции, как правило, схожи при лекарственно-индуцированном и идиопатическом БП. Типичные признаки, наблюдаемые при патоморфологическом исследовании биоптатов с очагов поражения лекарственно-индуцированного БП, включают наличие внутриэпидермальных пузырьков,

некротизированных кератиноцитов и выраженного эозинофильного инфильтрата, иногда с образованием тромбов. Однако при идиопатическом БП обычно отсутствуют внутриэпидермальные пузырьки, некротизированные кератиноциты и тромбы, а эозинофильный инфильтрат обычно выражен слабее. Выраженная эозинофилия в сыворотке крови часто наблюдается в случаях лекарственно-индуцированного БП [28, 29].

В то же время следует подчеркнуть, что буллезный пемфигоид, развивающийся на фоне противоопухолевой терапии, может иметь двойную природу, которую иллюстрируют описанные случаи. Так, представлены наблюдения БП у женщины относительно молодого возраста с ремиссией меланомы, без других факторов риска развития БП, и БП у пациента пожилого возраста с прогрессирующей меланомой, находящегося в группе риска развития паранеопластического БП, который потенциально был запущен иммунотерапией. Это наблюдение позволило различить первичный лекарственный буллезный пемфигоид (истинно лекарственно-индуцированный БП, у пациентов без факторов риска развития БП, обусловленный иммунотерапией) и вторичный лекарственный буллезный пемфигоид (БП у пациентов с высоким риском развития БП, у которых иммунотерапия послужила лишь дополнительным пусковым фактором). Сопоставление клинико-лабораторных особенностей данных форм заболевания обнаружило отличия по клиническим и лабораторным характеристикам (табл. 2).

Также обращает внимание тот факт, что провокация БП на фоне таргетной терапии отмечается крайне редко, что соотносится и с представленным наблюдением. В описанном случае буллезный пемфигоид дебютировал уже после редукции таргетной терапии в виде отмены траметиниба и перехода на монотерапию дабрафенибом (что делает маловероятной провоцирующую роль таргетных препаратов), спустя пять месяцев от начала иммунотерапии (что соответствует срокам развития БП, вызванного иммунотерапией, согласно данным литературы, и указывает на возможную провоцирующую роль иммунотерапии), и совпал с появлением нового метастаза меланомы на коже волосистой части головы (что свидетельствует в пользу паранеопластического генеза БП). Однако затем в описанном случае наблюдалось негативное влияние на течение уже имеющегося вторичного (паранеопластического) лекарственного БП. Возможно, негативное влияние связано с усилением выделения антигенов опухолью на фоне противоопухолевой терапии.

Заключение

Буллезный пемфигоид, ассоциированный с применением новейших представителей противоопухолевых препаратов, – довольно редкое явление, поражающее, по разным данным, до 3,8% пациен-

Таблица 2. Сопоставление клинических и лабораторных особенностей первичного и вторичного лекарственного буллезного пемфигоида

Оцениваемый параметр	Первичный лекарственный БП	Вторичный лекарственный БП
Возраст дебюта	Более молодой	Более пожилой
Клинические проявления	Уртикарноподобные папулы с точечными пузырьками или звездчатыми эрозиями в центре, расположенные на неизменной коже. Постепенно присоединяются небольшие немногочисленные пузырьки с напряженной крышкой	Классические симптомы БП
Зуд	Более слабый	Более интенсивный
Дерматоскопические проявления	В области папул – бесструктурная розовая зона с точечной или звездчатой оранжевой зоной в центре, в области пузырей – бесструктурная розовая/оранжевая зона	В области папул – бесструктурная розовая зона, в области пузырей – бесструктурная розовая/оранжевая зона
Патоморфологическая картина	Классические признаки БП	
Антитела	К BP180 и BP230	К BP180
Эозинофилы в крови	В норме	Повышены
Эозинофилы в биоптате	Снижены	Умеренный инфильтрат
Прогноз	После отмены препарата более вероятно благоприятное течение с регрессом клинических проявлений или значительным уменьшением степени тяжести	После отмены препарата более вероятно персистенция буллезного пемфигоида



тов, находящихся на терапии ИКТ. По сравнению с другими дерматологическими иммуноопосредованными нежелательными явлениями БП имеет более позднее начало, кроме того, БП может возникнуть даже после прекращения противоопухолевой терапии. Своевременное распознавание признаков БП, ассоциированного с противоопухолевыми препаратами, необходимо для оптимизации лечения и улучшения результатов ответа опухоли на терапию. Дифференциация первичного и вторичного лекарственного БП позволит оптимизировать тактику ведения пациента, обеспечить индивидуальный подход и прогнозировать последующее течение заболевания кожи. ●

Дополнительная информация

Пациенты добровольно подписали форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме, а также на передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Литература

- Giblin A.-V., Thomas J.M. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2007; 60: 32–40.
- Villani A., Potestio L., Fabbrocini G., et al. The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (12): 6388.
- Apalla Z., Rapoport B., Sibaud V. Dermatologic immune-related adverse events: the toxicity spectrum and recommendations for management. *Int. J. Womens Dermatol.* 2021; 7 (5 Part A): 625–635.
- Gullo G., Rubatto M., Fava P., et al. Cutaneous side effects and types of dermatological reactions in metastatic melanoma patients treated by immunotherapies or targeted therapies: A retrospective single center study. *Dermatol. Ther.* 2022; 35 (6): e15492.
- Brahmer J.R., Abu-Sbeih H., et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9 (6): e002435.
- Liu S.D., Chen W.T., Chi C.C. Association between medication use and bullous pemphigoid: a systematic review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020; 156: 891–900.
- Said J.T., Liu M., Talia J., et al. Risk factors for the development of bullous pemphigoid in US patients receiving immune checkpoint inhibitors. *JAMA Dermatol.* 2022; 158: 552–557.
- Geisler A.N., Phillips G.S., Barrios D.M., et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83 (5): 1255–1268.
- Mari R., Guerin M., Vicier C., et al. Durable disease control and refractory bullous pemphigoid after immune checkpoint inhibitor discontinuation in metastatic renal cell carcinoma: a case report. *Front. Immunol.* 2022; 13: 984132.
- Merli M., Accorinti M., Romagnuolo M., et al. Autoimmune bullous dermatoses in cancer patients treated by immunotherapy: a literature review and Italian multicentric experience. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1208418.
- Marks J.M. Pemphigoid with malignant melanoma. *Proc. R. Soc. Med.* 1961; 54: 225–226.
- Amber K.T., Panganiban C.M., Korta D., et al. A case report of bullous pemphigoid associated with a melanoma and review of the literature. *Melanoma Res.* 2017; 27 (1): 65–67.
- Siegel J., Totonchy M., Damsky W., et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: a retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 79: 1081–1088.
- Bateman A.C., Turner S.J., Theaker J.M., Howell W.M. HLA-DQB1*0303 and *0301 alleles influence susceptibility to and prognosis in cutaneous malignant melanoma in the British Caucasian population. *Tissue Antigens.* 1998; 52 (1): 67–73.
- Krenacs T., Kiszner G., Stelkovic E., et al. Collagen XVII is expressed in malignant but not in benign melanocytic tumors and it can mediate antibody induced melanoma apoptosis. *Histochem. Cell. Biol.* 2012; 138: 653–667.
- Kridin K., Hundt J.E., Ludwig R.J., et al. Melanoma is associated with an increased risk of bullous pemphigoid: a large population-based longitudinal study. *Arch. Dermatol. Res.* 2022; 314 (1): 77–83.
- Liu M., Yuan M., Sun W., et al. Clinical characterization, treatment, and outcome of nivolumab-induced bullous pemphigoid. *Invest. New Drugs.* 2023; 41 (6): 802–807.
- Wesolow J.T., Jalali S., Clark L.D. A rare case of bullous pemphigoid secondary to checkpoint inhibitor immunotherapy: a tense situation. *Cureus.* 2021; 13 (7): e16169.
- Elston D.M., Stratman E.J., Miller S.J. Skin biopsy: biopsy issues in specific diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74: 1–16.
- Sladden C., Kirchhof M.G., Crawford R.I. Biopsy location for direct immunofluorescence in patients with suspected bullous pemphigoid impacts probability of a positive test result. *J. Cutan. Med. Surg.* 2014; 18 (6): 392–396.



21. Eriksson H., Hansson J., Krynitz B., et al. Bullous Pemphigoid-like Eruption Triggered by Targeted Therapy for Metastatic Melanoma. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (18): adv00334.
22. Satta R., Onnis G., Gunnella S., et al. Dabrafenib-induced pemphigoid-like reaction. *Clin. Exp. Dermatol.* 2018; 43 (2): 222–224.
23. Wilmott J.S., Long G.V., Howle J.R., et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 1386–1394.
24. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2521.
25. Parisi R., Shah H., Shear N.H., et al. A review of bullous dermatologic adverse events associated with anti-cancer therapy. *Biomedicines.* 2023; 11 (2): 323.
26. Allenova A., Lepekhova A., Olisova O., et al. Paraneoplastic pemphigus in Russian patients: a single center case series. *Int. J. Dermatol.* 2018; 57 (8): e44–e46.
27. Czernik A., Camilleri M., Pittelkow M.R., Grand S.A. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50 (8): 905–914.
28. Verheyden M., Bilgic A., Murrell D. A systematic review of drug-induced pemphigoid. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100: 1–9.
29. Stavropoulos P.G., Soura E., Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28: 1133–1140.

Primary and Secondary Drug-Induced Bullous Pemphigoid in Patients with Melanoma: Semiotics of Rashes, Characteristics of Itching, Pathomorphological and Laboratory Parameters

A.V. Michenko, PhD, E.A. Shatokhina, PhD, Prof., L.S. Kruglova, PhD, Prof., A.N. Lvov, PhD, Prof., A.S. Allenova, PhD, A.G. Tsaregorodtseva, A.Yu. Syryseva, O.G. Pyagay, N.V. Danilova, PhD, L.P. Veshkina

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

² Medical Scientific and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow

³ International Institute of Psychosomatic Health, Moscow

⁴ Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁶ Skin and Venereological Dispensary No 9, St. Petersburg

⁷ Moscow City Oncological Hospital No 62

Contact person: Anna Valentinovna Michenko, amichenko@mail.ru

Bullous pemphigoid (BP) is a chronic bullous disease characterized by the formation of blisters on the skin and mucous membranes. The association of PD and concomitant diseases, in particular internal malignancies, has been studied with conflicting results. However, in the literature there is a clear relationship between the development of PD as an adverse immune-mediated phenomenon observed in patients treated with immune checkpoint inhibitors.

Aim. This work was a comparative description of clinical (itching, rash), dermatoscopic, laboratory (eosinophils, antibodies to BP180 and BP220), pathomorphological and confocal microscopic features of bullous pemphigoid in patients receiving antitumor therapy.

Material and methods. Two patients with bullous pemphigoid receiving treatment for melanoma are presented. Primary and secondary drug-induced bullous pemphigoid are identified, described in detail and compared. The features of primary drug-induced PD are shown (younger age of onset, remission of melanoma, clinical picture of non-inflammatory PD with milder itching, rashes in the form of papules with punctate or stellate erosion in the center, detection of antibodies BP180 and BP230, normal content of eosinophils in the blood, reduced eosinophils in the biopsy specimen, more favorable course after discontinuation of the triggering drug) and drug-induced (paraneoplastic in our case) PD (older age of onset, progression of melanoma, clinically classic symptoms of PD with more intense itching, papules with a smooth surface, detection of antibodies to BP180 in the blood, increased levels of eosinophils in the blood, moderate eosinophil content in the infiltrate, persistence of PD after discontinuation of the triggering drug).

Conclusion. It is emphasized that the most likely trigger of PD was immunotherapeutic drugs. Targeted antitumor therapy was unlikely to be a significant provoking or inducing factor for PD, although one can expect their influence on the course of paraneoplastic bullous pemphigoid, possibly due to increased release of antigens by the tumor during antitumor therapy.

Keywords: primary drug-induced bullous pemphigoid, secondary drug-induced bullous pemphigoid, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, melanoma



VII Всероссийский форум «Россия – территория заботы»

24–25 октября 2024 года

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



ru-care.ru



¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

² Институт пластической хирургии и косметологии, Москва

Эффективность применения топических средств на основе силикона при ведении пациентов с рубцовыми поражениями: клинические наблюдения

Л.С. Круглова, д.м.н., проф.¹, А.Г. Стенько, д.м.н., проф.^{1,2}, Л.А. Рубцова^{1,2}

Автор для связи: Любовь Алексеевна Рубцова, lubovrubtz@gmail.com

Для цитирования: Круглова Л.С., Стенько А.Г., Рубцова Л.А. Эффективность применения топических средств на основе силикона при ведении пациентов с рубцовыми поражениями: клинические наблюдения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 66–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-66-72

В настоящее время применение средств на основе силикона является золотым стандартом профилактики, а также неинвазивного лечения келоидных и гипертрофических рубцов на ранних сроках развития. Результаты исследования продемонстрировали, что терапия с помощью силиконовых гелей эффективно уменьшает выраженность эритемы, толщину и плотность патологического рубца. Такие средства можно использовать на раннем этапе заживления ран и во время формирования рубцовой ткани в качестве монотерапии, а также в качестве комбинации с другими инвазивными и неинвазивными методами коррекции.

Ключевые слова: силиконовый гель, патологические рубцы, гипертрофические рубцы, келоидные рубцы

Введение

Келоидные и гипертрофические рубцы являются фибропролиферативными нарушениями структуры кожи. Такие поражения формируются ввиду избыточного отложения коллагена фибробластами и миофибробластами, активности воспалительных процессов, натяжения тканей, наличия предрасполагающих генетических и других факторов [1].

Эпителий выполняет важную барьерную функцию. Потеря воды через кожу ограничена целостным роговым слоем, а нарушение барьерной функции при многих дерматологических состояниях связано с воспалением, индуцированным специфическими медиаторами и факторами роста, вырабатываемыми эпидермальными клетками. Когда функция кожи как барьера нарушается ввиду по-

вреждения тканей, восстановление поверхностного рогового слоя отстает от общего процесса эпителизации, поскольку эпителиальные клетки быстро мигрируют, образуя тонкий слой на поверхности открытой раны, и уже впоследствии на этом месте восстанавливается многослойный роговой покров. Также есть доказательства того, что незрелый роговой покров не в полной мере функционален в отношении поддержания нормальных значений трансэпидермальной потери воды (TEWL) в течение нескольких недель и даже месяцев после перенесенного повреждения. Поэтому в данный промежуток времени происходит стимуляция восстановления функций гомеостатического барьера путем увеличения пролиферации эпителия с помощью изменения маркеров дифференцировки, усиления синтеза медиаторов



воспаления, что, в свою очередь, может приводить к увеличению активности клеток и толщины ткани [2].

Существуют исследования, проведенные в культурах клеток, в ходе которых было доказано, что предотвращение потери воды жидкой или влажной средой приводит к снижению количества растворимых медиаторов воспаления и, как следствие, к снижению синтеза коллагена в ко-культуре с фибробластами [3]. В других исследованиях на культурах клеток и в моделях на животных было доказано снижение экспрессии специфических генов, которые контролируются различными цитокинами, в т.ч. фактора роста опухоль бета (TGF- β), и снижении активности факторов воспаления, включающих интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-8 и Cox-2, в ответ на предупреждение трансэпидермальной потери воды с помощью применения специального покрытия [2, 3]. Таким образом, нанесение силиконового геля на свежий рубец, обладающий несформированным эпителиальным барьером ввиду незрелости рогового слоя, приводит к снижению трансэпидермальной потери воды (TEWL), а также уменьшению выраженности натяжения на границе рубца, влияя на процессы механотрансдукции [3, 4].

Помимо этого, применение силиконовых средств способствует достижению более эффективного заживления ран. По последним данным, ложе раневого дефекта должно оставаться влажным, поэтому для предупреждения чрезмерной гидратации покрывной материал должен обеспечивать влажную среду при сохранении некоторой проницаемости. Кроме того, способность силикона модулировать электрические заряды, в т.ч. стимулируя эпидермальную миграцию, а также его бактериостатические свойства способствуют достижению эффективного ранозаживления [5].

Применение топического силиконового гелевого покрытия может предотвращать патологическое рубцевание, ограничивая растяжение кожи во время репарации тканей. Так, в одном из исследований были выделены возможные механизмы воздействия силиконового эластомерного покрытия на ткани, которые включают повышение температуры, увеличение гидратации и оксигенации, прямое действие силиконового масла, воздействие поляризованного электрического заряда, приводящего к сокращению рубца, а также иммунологические эффекты, модулирующие фиброгенные цитокины. В другом исследовании было предположено, что ограничение растяжения кожи, окклюзия и гидратация могут объяснить профилактический эффект силиконового гелевого покрытия при патологическом рубцевании [1].

Силиконовые гели содержат длинноцепочечный силиконовый полимер (полисилоксан), диоксид кремния и летучий компонент. Длинноцепочечные силиконовые полимеры сшиваются с диоксидом кремния [6].

Таким образом, силиконовый гель обладает следующими преимуществами:

- увеличение гидратации рогового слоя, что способствует регуляции активности фибробластов и снижению выработки коллагена. Это приводит к размягчению и уплощению рубцовой ткани;
- защита несостоятельного рубца от бактериальной инвазии и предотвращение вызванной бактериями чрезмерной выработки коллагена в рубцовой ткани;
- модуляция экспрессии факторов роста, фактора роста фибробластов β (FGF- β) и TGF- β . TGF- β стимулирует фибробласты к синтезу коллагена и фибронектина. FGF- β нормализует синтез коллагена в патологическом рубце и повышает уровень активности коллагеназ, которые расщепляют избыток коллагена. Таким образом, достигается восстановление баланса фиброгенеза и фибролиза;
- уменьшение зуда и дискомфорта, связанного с рубцовым изменением кожи [6].

Согласно современным международным клиническим рекомендациям, средства на основе силикона признаны терапией первой линии в профилактике и лечении патологических рубцов с целью уменьшения субъективной симптоматики, уменьшения толщины и плотности рубцовой ткани, уменьшения степени эритемы пораженных областей; доказана эффективность и безопасность их применения как в качестве монотерапии, так и в качестве метода, назначаемого при комплексном лечении [7–10]. Основной терапевтический эффект от использования подобных средств при коррекции свежих рубцовых поражений связан с окклюзией и гидратацией [10].

Силиконовые гели можно наносить на пораженные участки один или два раза в день, с экспозицией 12–20 часов в течение периода от трех до 12 месяцев. Преимущества средств на основе силикона в форме геля заключаются в том, что топический силиконовый гель неокклюзионный, водонепроницаемый и газопроницаемый, а также прост в применении. Его можно наносить даже на чувствительную кожу, в т.ч. пациентам педиатрического профиля, на любые неровные поверхности кожи, в т.ч. на лицо, подвижные части тела (суставы и сгибы) и на рубцовые поражения любого размера [6].

Сообщается, что силиконовый гель эффективен в коррекции патологических рубцовых деформаций и обеспечивает уменьшение плотности рубца в среднем на 86%, изменение его цвета в среднем на 84%, уменьшение высоты стояния рубцовой ткани в среднем на 68% [6].

Так, в одном из исследований была доказана эффективность использования специального геля на силиконовой основе с целью уменьшения выраженности симптомов у пациентов как со старыми, так и со свежими рубцами. В многоцентровую оценку были включены 111 пациентов, получав-



ших лечение в дерматологических центрах Австрии, Швейцарии и Германии. Большинство рубцов были образованы в результате хирургического вмешательства, пятая часть – в результате несчастных случаев или ожогов. Возраст 75% рубцов не превышал двух лет. Силиконовый гель применяли в среднем в течение двух-трех месяцев. Большая часть испытуемых (80,1%) оценили эффективность как «хорошую» или «очень хорошую». При этом 75,7% врачей-дерматологов оценили эффективность средства в уменьшении покраснения, боли, уплотнения, возвышения и зуда исследуемых рубцовых поражений в течение трех месяцев как «хорошую» или «очень хорошую». Эффективность оценивалась одинаково при зрелых и незрелых рубцах и была «хорошей» или «очень хорошей» в 75% случаев при зрелых и в 88,9% случаев при незрелых рубцах. Эти результаты обосновывают интерес к раннему началу лечения. Врачи-дерматологи оценили эффективность как «хорошую» или «очень хорошую» в 80% случаях при гипертрофических рубцах, как «хорошую» или «очень хорошую» в 82,3% случаев при небольших келоидных рубцах и как «хорошую» в 70% случаев при крупных келоидных рубцах [11].

В другом исследовании с участием 128 пациентов с патологическими рубцами эффективность лечения с помощью силиконового геля того же производителя была признана отличной у 62% (n = 42), хорошей – у 28% (n = 19), удовлетворительной – у 7% (n = 6) и неудовлетворительной – у 3% (n = 2) пациентов. Клинический мониторинг пациентов с рубцовыми поражениями после косметических и хирургических вмешательств, продлившийся в течение трех-шести месяцев, выявил значимое улучшение по таким показателям, как зуд, «стягивание», жесткость, возвышение и покраснение рубцов при их обработке быстросохнущим гелем на основе силикона. Эмпирическое сравнение по-

лученных результатов пациентов, использовавших силиконовый гель, с теми, кто его не применял, продемонстрировало, что эти преимущества проявляются уже в первые недели использования. Средство продемонстрировало отличную переносимость, в редких случаях наблюдалось раздражение кожи. Быстросохнущий гель на основе силикона обладает теми же преимуществами, что и другие продукты на основе силикона, но его особенностью является более простое нанесение.

Результаты опубликованных исследований и метаанализов позволяют сделать вывод о том, что использование геля на основе силикона после косметических, хирургических вмешательств, травм и ожогов безопасно и эффективно для предотвращения образования патологических рубцов [11–13].

При сравнении двух форм силиконовых изделий – геля и пластыря – у пациентов с меланоцитарными невусами, перенесших хирургическое иссечение этих новообразований, выявилась значимо лучшая переносимость силиконового геля по сравнению с пластырем: 97,3% констатировали хорошую или очень хорошую переносимость, а соответствующий показатель в группе силиконового пластыря составил лишь 63,9% (p < 0,001). Респонденты наносили местно на рубцы силиконовые средства в форме геля (Dermatix®) или пластыря (Meriform®) два раза в сутки в течение как минимум одного месяца [14]. Силиконовый гель оказался предпочтительнее силиконового пластыря в профилактике рубцов [14].

В 1998 г. компании Advanced Bio-Technologies, Inc. (ABT) был выдан патент на оригинальную формулу силиконового геля. До 2007 г. этот гель продавался под марками «Кело-коут» от ABT и «Дерматикс» от Valeant, которые отличались лишь оформлением упаковки. Все исследования геля «Дерматикс» до 2007 г. касались его запатентованной формулы. С 2008 г. сотрудничество между компаниями прекратилось и единственным силиконовым средством с запатентованной формулой стал «Кело-коут». Его отличие от других гелей состоит в том, что в его основе лежат длинноцепочечные полимеры и диоксид кремния, в то время как другие гели часто содержат силиконовые масла, витамин С и другие добавки:

- силиконовые масла препятствуют сцеплению длинных цепочек полимеров, вследствие чего образуется менее прочная пленка;
- диоксид кремния образует поперечные связи между полимерами, создавая на коже самовысыхающий силиконовый слой;
- из-за отсутствия возможности самовысыхания у других гелей снижается их способность длительно оставаться на коже [15].

Клинический случай 1

Пациентка А., 29 лет (рис. 1). На момент первичной консультации 06.02.2024 г.: жалобы на формирую-



Рис. 1. Пациентка А., 29 лет, посттравматический рубец до (слева) и через 28 дней лечения (справа)



щуюся рубцовую деформацию на коже лица в области лба, полученную вследствие травмы 17.01.2024 г., субъективные ощущения в области поражения.

Кожный статус. На коже лица в области лба с переходом на волосистую часть головы – линейный формирующийся рубец плотноэластической консистенции, багрового цвета, размером 7,5 см, с четкими границами, резко западающий по отношению к окружающей здоровой коже на 0,2 см. Отмечаются выраженные субъективные ощущения в виде зуда, боли, стягивания. Оценка рубца по Ванкуверской шкале (VSS) – 7 баллов.

Клинический диагноз: «рубцовые состояния и фиброз кожи (L90.5)».

Динамика и исходы. Пациентке был назначен и проведен курс физиотерапевтического лечения, включающего процедуры с помощью монополярного радиочастотного аппарата CRET-терапии два раза в неделю № 8. Назначено применение топического средства на основе силикона два раза в день на постоянной основе до одного года.

После проведенного лечения отмечается уменьшение интенсивности окраски, размягчение, выравнивание рельефа рубцовой деформации, значительное уменьшение интенсивности субъективных ощущений. Оценка рубца по VSS – 2 балла. Достигнут выраженный положительный эффект. Пациентка продолжает применение топического средства на основе силикона на постоянной основе.

Клинический случай 2

Пациент П., 25 лет (рис. 2). На момент первичной консультации 11.03.2024 г. предъявлял жалобы на гипертрофическую рубцовую деформацию на коже внутренней поверхности верхней трети левого бедра, полученную вследствие ожога кипятком 24.10.2023 г., субъективные ощущения в области поражения.

Кожный статус. На коже внутренней поверхности верхней трети левого бедра – гипертрофический рубец плотной консистенции, багрового цвета, размером 5,3 × 3,7 см, с четкими границами, резко выступающий по отношению к окружающей здоровой коже на 0,6 см. Отмечаются выраженные субъективные ощущения в виде зуда, стягивания. Оценка рубца по VSS – 11 баллов.

Клинический диагноз: «гипертрофический рубец (L91.0)».

Динамика и исходы. Пациенту назначен и проведен курс физиотерапевтического лечения, включающего процедуры с помощью импульсного лазера на красителях один раз в две недели №8, близкофокусную рентгенотерапию один раз в месяц №6. Назначено применение топического средства на основе силикона два раза в день на постоянной основе до одного года.

После проведенного лечения отмечено уменьшение интенсивности окраски, размягчение, выравнивание рельефа рубцовой деформации,



Рис. 2. Пациент П., 25 лет, постожоговый рубец до (слева) и через шесть месяцев лечения (справа)



Рис. 3. Пациентка Ч., 37 лет, посттравматический рубец до (слева) и через шесть месяцев терапии (справа)

значительное уменьшение интенсивности субъективных ощущений. Оценка рубца по VSS – 3 балла. Достигнут выраженный положительный эффект. Пациент продолжает применение топического средства на основе силикона на постоянной основе.

Клинический случай 3

Пациентка Ч., 37 лет (рис. 3). На момент первичной консультации 24.01.2024 г. предъявляла жалобы на формирующуюся рубцовую деформацию на коже лица в периоральной области слева, полученную вследствие травмы 17.11.2023 г., субъективные ощущения в области поражения.

Кожный статус. На коже лица в периоральной области слева – формирующийся рубец плотной консистенции, размером до 1 см, красного цвета, с четкими границами, резко западающий по отношению к окружающей здоровой коже на 0,2 см. Отмечаются выраженные субъективные ощущения в виде стягивания. Оценка рубца по VSS – 7 баллов.

Клинический диагноз: «рубцовые состояния и фиброз кожи (L90.5)».

Динамика и исходы. Пациентке был назначен и проведен курс физиотерапевтического лечения, включающего процедуры с помощью фракционного фототермолиза один раз в месяц №2, пикосекундного лазера один раз в месяц №3. Было назначено применение топического средства на основе силикона два раза в день на постоянной основе до одного года.



Рис. 4. Пациентка Г., 50 лет, посттравматический рубец до (слева) и через 10 дней терапии (справа)



Рис. 5. Пациентка А., 25 лет, послеоперационный рубец до (сверху) и через 10 дней терапии (снизу)

После проведенного лечения отмечается уменьшение интенсивности окраски, размягчение, выравнивание рельефа рубцовой деформации, значительное уменьшение интенсивности субъективных ощущений. Оценка рубца по VSS – 1 балл. Достигнут выраженный положительный эффект. Пациентка продолжает применение топического средства на основе силикона на постоянной основе.

Клинический случай 4

Пациентка Г., 50 лет (рис. 4). На момент первичной консультации 25.07.2024 г. жалобы на формирующуюся рубцовую деформацию на коже лица

в области правой надбровной дуги, полученную вследствие травмы 10.07.2024 г., субъективные ощущения в области поражения.

Кожный статус. На коже лица в области правой надбровной дуги – линейный формирующийся рубец плотноэластической консистенции, размером 1,5 см, багрового цвета, с четкими границами, резко западающий по отношению к окружающей здоровой коже на 0,1 см, единичные серозно-геморрагические корки. Отмечаются выраженные субъективные ощущения в виде зуда, стягивания. Оценка рубца по VSS – 8 баллов.

Клинический диагноз: «рубцовые состояния и фиброз кожи (L90.5)».

Динамика и исходы. Пациентке было назначено применение топического средства на основе силикона два раза в день на постоянной основе до одного года.

Через 10 дней от начала лечения отмечается уменьшение интенсивности окраски, размягчение, выравнивание рельефа рубцовой деформации, разрешение серозно-геморрагических корок, значительное уменьшение интенсивности субъективных ощущений. Оценка рубца по VSS – 4 балла. Достигнут выраженный положительный эффект. Пациентка продолжает применение топического средства на основе силикона на постоянной основе.

Клинический случай 5

Пациентка Д., 25 лет (рис. 5). На момент первичной консультации 23.07.2024 г. жалобы на формирующуюся рубцовую деформацию на коже передней брюшной стенки, полученную после лапаротомии 20.06.2024 г., субъективные ощущения в области поражения.

Кожный статус. На коже передней брюшной стенки – линейный формирующийся рубец плотной консистенции, багрового цвета, размером 18 см, с четкими границами, местами возвышающийся по отношению к окружающей здоровой коже на 0,1 см, единичные серозно-геморрагические корки. Отмечаются выраженные субъективные ощущения в виде зуда, боли, стягивания, онемения. Оценка рубца по VSS – 10 баллов.

Клинический диагноз: «рубцовые состояния и фиброз кожи (L90.5)».

Динамика и исходы. Пациентке было назначено применение топического средства на основе силикона два раза в день на постоянной основе до одного года.

Через 10 дней от начала лечения отмечается уменьшение интенсивности окраски, размягчение, выравнивание рельефа рубцовой деформации, разрешение серозно-геморрагических корок, значительное уменьшение интенсивности субъективных ощущений. Оценка рубца по VSS – 5 баллов. Достигнут выраженный положительный эффект. Пациентка продолжает применение топического средства на основе силикона на постоянной основе.

KELO-COTE®

СПОСОБСТВУЕТ
УМЕНЬШЕНИЮ
ВЫРАЖЕННОСТИ
ШРАМОВ И РУБЦОВ



Уменьшает зуд
и дискомфорт¹



Создает эластичную
пленку для защиты
шрама на 24 часа¹



Подходит
для взрослых
и детей¹



Улучшает
внешний
вид шрама¹



Способствует
восстановлению
цвета кожи¹

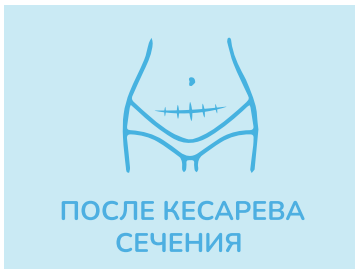


Нормализует
процессы синтеза
коллагена¹

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ



ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ОПЕРАЦИЙ



ПОСЛЕ КЕСАРЕВА
СЕЧЕНИЯ



ПОСЛЕ ОЖОГОВ

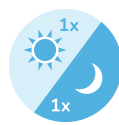


ПОСЛЕ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ
ХИРУРГИИ

КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ KELO-COTE®²



Начните использовать гель KELO-COTE®
как только рана затянется, или будут сняты
швы. Убедитесь, что область раны чистая
и сухая



Наносите гель очень тонким слоем
на область раны дважды в день.
Не втирайте гель в кожу



Дайте гелю высохнуть
в течение 4-5 минут



Рекомендуемый срок лечения —
60-90 дней

1. Инструкция по медицинскому применению средства Kelo-Cote®, Рег. уд. № ФСЗ 2009/04453 от 26.10.2017 г.

2. Сокращенная инструкция по медицинскому применению геля Kelo-Cote®

Вид изделия*: Средство Kelo-Cote® на основе силикона для рассасывания келоидных и гипертрофических рубцов. Состав: полисилоксан, диоксид кремния. Форма выпуска: гель, 6 г или 15 г в тубе. Показания к применению*: для предотвращения образования, уменьшения выраженности и улучшения эстетического вида свежих и старых рубцов (включая гипертрофические и келоидные), полученных в результате хирургических вмешательств, травм, ран и ожогов. Особые указания*: не следует применять Kelo-Cote® при дерматологических заболеваниях, нарушающих целостность кожного покрова. Только наружно. Избегать попадания в глаза, на слизистые оболочки и открытые раны. В случае возникновения раздражения на коже прекратить использование геля и обратиться к врачу. Способ применения*: Наносить на чистую и сухую кожу пораженного участка сплошным тонким слоем и дать высохнуть. Для достижения максимального эффекта гель должен контактировать с кожей 24 часа в сутки. Рекомендованная продолжительность применения геля – не менее 60-90 дней. Срок годности: 4 года.

*Полная информация по медицинскому применению содержится в инструкции. Рег. уд. № ФСЗ 2009/04453 от 26.10.2017 г.

ПМ-RX-2024-09-148 от 06.09.2024



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама



Заключение

Силиконовые средства, такие как гель «Кело-коут», являясь золотым стандартом в профилактике и лечении келоидных и гипертрофических рубцов на ранних стадиях заживления. Клинические случаи, представленные в статье, наглядно демонстрируют высокую эффективность геля «Кело-коут» в лечении рубцов, возникающих вследствие различных причин (порезов, ожогов и травм). Наблюдаются значительные улучшения

состояния пациентов уже на ранних сроках (через 10 дней терапии и 1 месяц от начала лечения) и положительные изменения в характеристиках рубцовой ткани. Примеры включают разнообразные клинические ситуации, в которых гель использовали как в монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения, что подчеркивает его универсальность и адаптивность в практике. Авторы надеются, что представленные данные станут полезными для практикующих врачей. ●

Литература

1. Hsu K.C., Luan C.W., Tsai Y.W. Review of silicone gel sheeting and silicone gel for the prevention of hypertrophic scars and keloids. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*. 2017; 29 (5): 154–158.
2. Mustoe T.A. Silicone GEL for scar prevention. *Textbook on scar management: state of the art management and emerging technologies*. 2020; 203–208.
3. Xu W. et al. Hydration status regulates sodium flux and inflammatory pathways through epithelial sodium channel (ENaC) in the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135 (3): 796–806.
4. Wiseman J., Ware R.S., Simons M., et al. Effectiveness of topical silicone gel and pressure garment therapy for burn scar prevention and management in children: a randomized controlled. *Clin. Rehab.* 2020; 34 (1): 120–131.
5. Zulkiflee I., Masri S., Zawani M., et al. Silicon-based scaffold for wound healing skin regeneration applications: a concise review. *Polymers*. 2022; 14 (19): 4219.
6. Bains P., Kaur S. Silicone in dermatology: an update. *J. Cutan. Aesth. Surg.* 2023; 16 (1): 14–20.
7. Мангурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
8. Ogawa R., Akita S., Akaishi S., et al. Diagnosis and treatment of keloids and hypertrophic scars – Japan scar workshop consensus document 2018. *Burns & trauma*. 2019; 7.
9. Oliveira G.V., Metsavaht L.D., Kadunc B.V., et al. Treatment of keloids and hypertrophic scars. Position statement of the Brazilian expert group GREMCIQ. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021; 35 (11): 2128–2142.
10. Elsaie M.L. Update on management of keloid and hypertrophic scars: a systemic review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20 (9): 2729–2738.
11. Sebastian G. Topical application of silicone gel in hypertrophic scars and keloids. *Dermatol.* 2004; 30: 450–451.
12. Radwanski H., Wanda E.C., Tiago J.R., Adilson F. Silicone gel in plastic surgery scars: clinical study. *Rev. Brasil. Cirurg. Pláscic.* 2010; 25 (3): 428–433.
13. Wang F., Li X., Wang X., Jiang X. Efficacy of topical silicone gel in scar management: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. Wound J.* 2020; 17 (3): 765–773.
14. Fonseca C.E., López B.E., Fernández V.J.M., et al. Prevención de secuelas cicatrizales de la extirpación de lesiones cutáneas benignas: estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y controlado que compara un gel de silicona y láminas de silicona en 131 pacientes con nevos melanocíticos. *Piel.* 2007.
15. Вольфсон С.Б. Лечение и профилактика патологических рубцов с использованием препаратов силикона. *Косметика и медицина*. 2015; 4: 80–88.

The Effectiveness of Topical Silicone-Based Products in the Management of Patients with Scarring: Clinical Observations

L.S. Kruglova, PhD, Prof.¹, A.G. Stenko, MD, Prof.^{1,2}, L.A. Rubtsova^{1,2}

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

² Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow

Contact person: Lyubov A. Rubtsova, lubovrubtz@gmail.com

Currently, the usage of silicone-based products is the gold standard for the prevention and non-invasive treatment of early keloids and hypertrophic scars. It has been shown that therapy with the help of silicone gels reduces the severity of erythema, thickness, and density of pathological scars effectively. These products can be used at early stages of wound healing and during formation of scar tissue not only as monotherapy, but also as a combination with other invasive and non-invasive correction methods.

Keywords: silicone gel, pathological scars, hypertrophic scars, keloids



Министерство здравоохранения РФ
Федеральное медико-биологическое агентство
Союз реабилитологов России



Российский конгресс с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

16–17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:
frmcongress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:
ООО «МЦРК»



Новые возможности наружной терапии акне: ретиноид четвертого поколения трифаротен

Акне – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, которое встречается преимущественно у подростков и лиц молодого возраста. Новым методам наружной терапии акне с применением инновационного лекарственного средства был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения. От болезни к здоровой коже» под председательством заведующего кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессора Евгения Владиславовича СОКОЛОВСКОГО. Ведущие эксперты в области дерматологии рассмотрели новые возможности наружной терапии акне с локализацией на коже лица и туловища при применении представителя четвертого поколения ретиноидов с селективным действием – наружного препарата Аклиф (трифаротен)*, характеризующегося выраженным клиническим эффектом и высоким профилем безопасности.

В своем вступительном докладе заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор Евгений

Владиславович СОКОЛОВСКИЙ отметил, что трифаротен – первая новая молекула ретиноида, разработанная за последние двадцать с лишним лет¹⁻³ (рис. 1). Трифаротен начал глубоко изучаться с 2010 г., пик публикаций пришелся на 2018–

2023 гг., на сегодня доступны 60 научных статей в PubMed⁴. У трифаротена – обширная клиническая доказательная база, включающая пять международных исследований третьей и четвертой фазы с участием около 3300 пациентов.

Акне на современном этапе. Трифаротен – инновационный ретиноид для наружного применения

Как отметила врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории, профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., Елена

Александровна АРАВИЙСКАЯ, последние годы ознаменовались новыми научными достижениями в изучении акне. Полученные научные данные позволили значительно расширить современные возможности лечения акне в реальной клинической практике.

Акне является первично-воспалительным дерматозом. По данным исследований, на самых ранних стадиях развития акне отмечается повышенная активность провоспалительных медиаторов на фоне видимо неизменной кожи. Воспаление при акне присутствует в доклинической стадии до этапа фолликулярной кератинизации^{1,5}(рис. 2). На сегодняшний день в ряде работ установлена ведущая роль инсу-

¹ Harvey A., Huynh T.T. Inflammation and acne: putting the pieces together. J. Drugs Dermatol. 2014; 13 (4): 459–463.

² Zhang H., Zhang Z. Genetic variants associated with acne vulgaris. Int. J. Gen. Med. 2023; 16: 3843–3856.

³ Del Rosso J.Q., Bikowski J.B., Baum E., et al. A closer look at truncal acne vulgaris: prevalence, severity, and clinical significance. J. Drugs Dermatol. 2007; 6 (6): 597–600.

⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=trifarotene>

⁵ Аравийская Е.Р., Самцов А.В. Акне и розацеа. М.: ООО «Фармтек», 2021.

* Для практического применения трифаротена 50 мкг/г в Российской Федерации следует руководствоваться Общей характеристикой лекарственного препарата Аклиф [Рег. удостоверение ЛП-№(001233)-(РГ-РУ) от 19.09.2022]. Крем Аклиф показан к применению пациентам в возрасте старше 12 лет и у взрослых пациентов для наружной терапии акне средней и тяжелой степени при наличии многочисленных комедонов, папул и пустул на коже лица и/или туловища. Крем следует наносить тонким слоем на всю пораженную утренней сыпью поверхность кожи лица (лоб, нос, подбородок, правая и левая щека) и/или туловища один раз в день, вечером, на чистую и сухую кожу. Продолжительность лечения трифаротеном должна устанавливаться лечащим врачом на основании клинического состояния пациента. Рекомендуется оценивать терапевтический эффект по состоянию пациента после трех месяцев лечения.



XII Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. От болезни к здоровой коже»

линоподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в патогенезе акне, также с различных позиций рассмотрены механизмы формирования комедона. В современных исследованиях подробно изучается роль провоспалительных филоитипов *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и *Staphylococcus epidermidis* в патогенезе акне. Кроме того, расширяются представления о роли наследования при акне⁶.

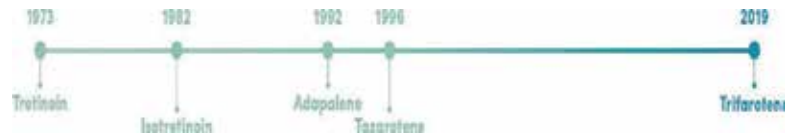
По словам докладчика, особый интерес исследователей в последние десятилетия привлекает изучение роли ИФР-1 в патогенезе акне. В исследованиях установлено, что ИФР-1 стимулирует липогенез в сальных железах, комедогенез, воспаление в фолликуле и андрогенез.

По результатам последних исследований патогенеза акне установлено, что в развитии заболевания участвуют рецепторы андрогенов. Получены данные о том, что андрогены стимулируют пролиферацию себоцитов, усиливают образование внутриклеточных липидных капель и триглицеридов, а также способны вызывать гиперкератинизацию фолликулярного эпителия устья волосяного фолликула. В свою очередь, ИФР-1 усиливает биологическую активность андрогенов: усиливает липогенез, трансдукцию рецепторов андрогенов, индуцирует синтез андрогенов. Также ИФР-1 оказывает влияние на уровень ядерного транскрипционного фактора, способствует образованию провоспалительного кожного сала с повышенным содержанием мононенасыщенных жиров.

В исследовании изучали наличие корреляции уровней ИФР-1 и андрогенов с наличием и тяжестью угревой сыпи у взрослых мужчин и женщин. Показано, что уровень ИФР-1 коррелирует с общим количеством случаев акне, комедонов и воспалительных элементов у взрослых женщин. При этом

Первая разработка 1-3 ретиноида 4-го поколения с селективным действием 1-4

Трифаротен — первая новая молекула ретиноида, разработанная за последние 20+ лет 2,5,6



1. Общая характеристика лекарственного препарата АкнеФ. Пер. яз. ЛП-№(001233) (PF-RU) от 19.09.2022. https://lk.regmed.ru/register/EAEU_SmPC
2. Aubert J, et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor-γ agonist trifarotene. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):442-456
3. Thoreau E, et al. Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAγ agonist for the treatment of acne. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(10):1736-1741
4. Reynolds RV, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;30(5):920-962(2):10388-9
5. Tan J, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(6):1693-9
6. European Medicines Agency. Procedure Management Department. List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs). EMA/R/30645/2012 Rev. 117. Updated July 27, 2022. Accessed August 8, 2022. https://www.ema.europa.eu/documents/other/list-european-union-reference-dates-frequency-submission-periodic-safety-update-reports-psur_en.pdf

Рис. 1. Слайд из доклада д.м.н., профессора Е.В. Соколовского

Акне – первично воспалительный дерматоз^{1,2}

На самых ранних стадиях развития акне отмечается повышенная активность провоспалительных медиаторов на фоне видимо неизменной кожи (**субклиническое воспаление**)



До формирования фолликулярного гиперкератоза!

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) - молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа
1. Jemmy Ahi et al. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):27-2. Nancy A and Nayim T. *J Clin Dermatol*. 2014;13(4):459-463

Рис. 2. Слайд из доклада д.м.н., профессора Е.А. Аравийской

у женщин с клиническими проявлениями акне влияние андрогенов на увеличение количества очагов акне зависело от уровня ИФР-1⁷. Также известно, что у пациентов с акне и поствоспалительными рубцами наблюдаются более высокие уровни ИФР-1, чем у здоровых людей, независимо от тяжести заболевания.

Профессор Е.А. Аравийская отметила, что в отношении понимания механизмов формирования микрокомедона также достигнуты определенные успехи. Так, к механизмам образования микроко-

медонов сегодня относят дефицит линолевой кислоты, гиперэкспрессию филаггрина, интерлейкина-1-альфа, кератинов, образование биопленки *C. acnes*, избыток андрогенов.

В настоящее время установлена роль *C. acnes* в патогенезе акне. Доказано, что численность *C. acnes* на коже у пациентов с акне не больше, чем у здоровых людей. При акне на коже лица и туловища преобладают провоспалительные филоитипы *C. acnes*, в частности филоитип IA1, обладающий большей вирулентностью.

⁶ Moradi Tuchayi S., Makrantonaki E., Ganceviciene R., et al. *Acne vulgaris*. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15029.

⁷ Cappel M., Mauger D., Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch. Dermatol*. 2005; 141 (3): 333–338.



C. acnes запускают врожденный иммунный ответ через толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLR) 2 и 4 с активацией сигнальных путей NF- κ B (nuclear factor kappa B – транскрипционный ядерный фактор каппа-би) и MAPK (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа), а также инфламбасомы NLRP-3 (NLR family pyrin domain containing 3) или криопирин – цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP (newly discovered family of cytoplasmic proteins – недавно обнаруженное семейство цитоплазматических протеинов). Последующая активация врожденного иммунитета опосредуется кератиноцитами, себоцитами и моноцитами, продуцирующими провоспалительные цитокины, антимикробные пептиды, матриксные металлопротеиназы. Повышение факторов врожденного иммунитета на этапах формирования акне приводит к активации адаптивного иммунного ответа, в котором участвуют CD4+ T-лимфоциты.

Накопленные данные свидетельствуют об участии генетических факторов в патогенезе акне. При акне происходит активация генов, кодирующих определенные провоспалительные и другие факторы: гены, связанные с иммунными и воспалительными реакциями; гены, кодирующие фактор некроза опухоли альфа; ген резистина; семейство генов CYP, которые отвечают за метаболизм андрогенов; гены, стимулирующие матриксные металлопротеиназы и влияющие на торможение их активности (MMP, TIMP), а также ген, связанный с ИФР-1, и многие другие².

Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза и поисках новых методов лечения акне, остается ряд нерешенных вопросов. По мнению экспертов, к неудовлетворенным медицинским потребностям при акне можно отнести следующие: персонализированное, долгосрочное ведение пациентов, выявление акне на коже туловища и их лечение, профилактика и лечение осложнений заболевания (рубцовых изменений, поствоспалительной гиперпигментации).

Следует отметить, что акне на коже туловища часто встречаются у пациентов с акне при их локализации на коже лица. По данным J.Q. Del Rosso и соавт. (2007), примерно у 50% пациентов с акне с локализацией на коже лица также имеются высыпания на коже груди и/или спины. Акне с локализацией только на коже туловища – редкое явление, при обнаружении которого может потребоваться дополнительное обследование пациента³. По другим данным, акне с локализацией на коже туловища часто встречаются у юношей⁸.

Профессор Е.А. Аравийская отметила, что существует ряд аспектов, связанных с лечением акне, локализуемых на коже туловища. Преимущественно расположение высыпаний обуславливает особенности их лечения – такие высыпания труднее лечить, чем акне на коже лица, поскольку они локализируются на больших участках поверхности туловища⁹.

Кроме того, наблюдается недостаточность данных об эффективности лечения акне на коже туловища, поскольку клинические результаты почти всех исследований и публикаций ограничивают-

ся данными о лечении акне с локализацией на коже лица. Поэтому и рекомендации по лечению акне на коже туловища относительно ограничены по сравнению с таковыми при локализации акне на коже лица¹⁰.

В масштабном исследовании с участием 1 232 пациентов с акне на коже лица и/или туловища из разных стран (США, Германии, Франции, Канады, Италии, Бразилии) было показано, что бремя заболевания при акне на коже лица и туловища значительнее, чем при акне с локализацией только на коже лица¹¹.

В клинической практике при ведении пациентов врачам необходимо придерживаться рекомендаций по лечению акне. В современных клинических рекомендациях в зависимости от степени тяжести (легкое, среднетяжелое, тяжелое течение) предлагается определенный выбор препаратов для лечения акне. При этом ретиноиды считаются основой наружной терапии акне, поскольку обладают комедолитическим и противовоспалительным действиями. В ведущих международных руководствах до настоящего времени не существовало конкретных рекомендаций в отношении акне с локализацией на коже туловища, только комментарии. Так, акне на коже туловища упоминается в рекомендациях Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) в 2016 г. только один раз: при локализации акне на коже туловища можно использовать комбинацию топического ретиноида адапалена с бензоила пероксидом (БПО) один раз в сутки¹².

⁸ Duquia R.P., de Almeida H.L., Breunig J.A., et al. Most common patterns of acne in male adolescents: a population-based study. *Int. J. Dermatol.* 2013; 52 (5): 550–553.

⁹ Bikowski J. A review of the safety and efficacy of benzoyl peroxide (5.3%) emollient foam in the management of truncal acne vulgaris. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2010; 3 (11): 26–29.

¹⁰ Asai Y., Baibergenova A., Dutil M., et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ.* 2016; 188 (2): 118–126.

¹¹ Dréno B., Tan J. Beyond the face: the hidden burden of truncal acne. *Acta Derm. Venereol.* 2021; 101 (7): 130.

¹² Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74 (5): 945–973.



XLI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. От болезни к здоровой коже»

По мнению экспертов Европейской академии дерматологии и венерологии (2016 г.), при вовлечении в воспалительный процесс кожи туловища у пациентов с акне необходима системная терапия¹³.

Согласно рекомендациям Глобального альянса по терапии акне (2018 г.), при акне с локализацией на коже туловища с вовлечением нескольких участков следует рассмотреть вопрос о назначении системной терапии, включая антибактериальные препараты и системный изотретиноин¹⁴.

В свою очередь, в рекомендациях канадских экспертов (2016 г.) отмечается, что при выборе терапии акне всех степеней тяжести следует учитывать возраст пациентов, тип кожи и локализацию акне¹⁰.

Как отметила докладчик, вышеуказанные рекомендации основаны на данных высококачественных рандомизированных, контролируемых исследований, которые регламентируют раннее начало эффективного лечения акне. Однако вследствие ограничений данных доказательной медицины они посвящены почти исключительно акне на коже лица и не включают рекомендации для индивидуализации терапии или долгосрочного ведения пациента с акне. Кроме того, из-за нерегулярного обновления они могут не содержать новейшие научные данные.

В 2024 г. эксперты AAD (American Academy of Dermatology) представили новое руководство по ведению пациентов с вульгарными акне, в котором содержится 18 клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине, и 5 практических заключений. Так, было отмечено, что для наружной

AAD 2024 рекомендации по лечению акне: Наружная (впервые появился трифаротен) и системная терапия

Высокий уровень рекомендаций*

Акне от средней до тяжелой степени

- Топические ретиноиды[†] (третиноин, адапален, тазаротен и **трифаротен**)
 - Большинство наружных ретиноидов (за исключением геля адапалена 0.1%) доступны только как рецептурные препараты
- БПО как ОТС препарат для лечения акне[‡]
- Фиксированные комбинации
 - БПО с топическим ретиноидом[‡] или топическим АБ-ком[‡]
 - Топический ретиноид и топический АБ-к[‡]
- Доксициклин[‡] для использования в комбинации с БПО/другими топическими препаратами для снижения риска АБ-резистентности и уменьшения продолжительности системной терапии (максимально 3–4 месяца)[†]

В ссылке (под номером 78) указан лимецилин с адапаленом и в руководстве указан АБ-к (но не указан конкретно лимецилин).

Тяжелые акне

- Гормональная терапия, такая как дополнительное введение кортикостероидов в слезные папулы-пустулезные и узловые формирования или при высоком риске образования рубцов[†]
- Изотретиноин для нон-репродукторов с высоким психологическим бременем и/или риском образования рубцов[†]

Рис. 3. Слайд из доклада д.м.н., профессора Е.А. Аравийской

терапии акне от средней до тяжелой степени (высокий уровень рекомендаций) прежде всего следует применять топические ретиноиды (третиноин, адапален, тазаротен и трифаротен)¹⁵ (рис. 3).

Далее профессор Е.А. Аравийская подробно рассмотрела особенности механизма действия трифаротена – ретиноида четвертого поколения, применяемого для наружной терапии акне. Она отметила, что ретиноиды взаимодействуют с рецепторами ретиноевой кислоты (Retinoid Acid Receptors, RAR), нарушая ключевые патофизиологические механизмы развития акне. Механизм действия ретиноидов заключается в их способности активировать определенные гены, регулируя таким образом процессы дифференциации и пролиферации клеток. Различают три типа RAR – α, β и γ. В исследованиях последних лет установлено, что RAR-γ является преобладающим типом рецепторов ретиноевой кислоты в коже человека (≈ 90%), находясь в ядрах кератиноцитов. Полученные данные послужили причиной инициации дальней-

ших исследований, целью которых был поиск нового селективного агониста RAR-γ для лечения акне. В ходе масштабной научно-исследовательской работы был разработан трифаротен – первый в своем классе ретиноид четвертого поколения для лечения акне, обладающий высокой селективностью в отношении RAR-γ.

В отличие от других топических ретиноидов, трифаротен является мощным агонистом RAR, который специфически связывается с RAR-γ. Анализ механизма действия, эффективность и профиль безопасности трифаротена были продемонстрированы в целом ряде доклинических и клинических исследований.

В рамках исследования *in vitro* были определены активность и селективность трифаротена к RAR-γ, а также его активность в отношении экспрессии генов ретиноидных мишеней в человеческих кератиноцитах и в культивируемой *ex vivo* коже. В исследованиях *in vivo* были изучены комедолитические, противовоспалительные и депигментирующие свойства трифаротена. Профиль

¹³ Nast A., Dréno B., Bettoli V., et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016; 30 (8): 1261–1268.

¹⁴ Thiboutot D.M., Dreno B., Abanmi A. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J. Am. Acad. Dermatol. 2018; 78: S1–23.

¹⁵ Reynolds R.V., Yeung H., Cheng C.E., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. 2024; 90 (5): 1006.e1–1006.e30.

Трифаротен нарушает ключевые патофизиологические механизмы развития акне¹



RAR (retinoic acid receptor) – рецептор ретиновой кислоты
1. Aubert J, et al. Br J Dermatol. 2018;179:442–456

Рис. 4. Слайд из доклада д.м.н., профессора Е.А. Аравийской

- Трифаротен – первый ретиноид четвертого поколения с выраженной и **селективной активностью** по отношению к **RAR γ**
- Трифаротен воздействует **на комедоны**, значительно уменьшая их количество
- Трифаротен обладает выраженными **противовоспалительными свойствами**
- Трифаротен **активирует экспрессию генов** с помощью модулируемых ретиноидами путей, таких как дифференцировка и пролиферация клеток эпидермиса

экспрессии генов под действием трифаротена изучали на коже пациентов с акне и сравнивали с моделями *ex vivo* и *in vivo*. Также анализировали метаболическую стабильность трифаротена в кератиноцитах человека и микросомах гепатоцитов¹⁶.

Результаты исследований показали, что трифаротен способствует значительному уменьшению количества комедонов, обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Трифаротен активирует экспрессию генов с помощью модулируемых ретиноидами путей, таких как дифференцировка и пролиферация клеток эпидермиса.

По данным проведенных исследований, трифаротен активен и стабилен в кератиноцитах, но быстро метаболизируется и выводится из организма, что обуславливает его благоприятный профиль безопасности и отсутствие накопления в организме с течением времени. Таким образом, трифаротен подходит для нанесения не только на кожу лица, но и на большие участки поверхности туловища^{16, 17}. Результаты генети-

ческого анализа продемонстрировали, что трифаротен обладает уникальным действием при лечении акне, воздействуя на эпидермальные и иммунные компоненты патогенеза акне. Было установлено, что трифаротен регулирует как экспрессию известных генов, модулируемых ретиноидами, так и экспрессию новых генов, позитивно влияя на патологические процессы при акне. Так, в исследовании J. Aubert и соавт. (2018) было показано, что трифаротен как ретиноид воздействует на гены, регулирующие эпидермальную дифференцировку клеток, пролиферацию и кератинизацию¹⁶. А в исследовании В. Dreno и соавт. (2021) было показано, что трифаротен дополнительно регулирует 67 уникальных генов, участвующих в образовании воспалительных клеточных инфильтратов и реорганизации внеклеточного матрикса¹⁸. Трифаротен также положительно влияет на численность (возвращает к нормальному уровню) уникальной популяции профибротических макрофагов (SPP1+), которые активируются при акне¹⁸.

В завершение обзора имеющихся обширных научных данных профессор Е.А. Аравийская подчеркнула, что трифаротен уменьшает воспаление и нормализует процесс кератинизации, подавляет гены, участвующие в воспалительном процессе и реорганизации внеклеточного матрикса, а также значительно уменьшает количество комедонов у пациентов с акне (рис. 4).

На сегодняшний день на международном и российском фармацевтическом рынках представлен первый ретиноид четвертого поколения трифаротен в форме крема для наружного применения, зарегистрированный под торговым названием Аклиф (производитель и держатель регистрационного удостоверения – компания «Галдерма»). Крем Аклиф с трифаротеном 50 мкг/г имеет оригинальный состав, разработанный компанией-производителем, и содержит в основе два эмолента: циклометикон и среднецепочечные триглицериды, которые обладают увлажняющим действием, а также позволяют лучше распределять крем по коже. Также в состав основы крема Аклиф входит аллантоин – производное мочевой кислоты, обеспечивающее увлажнение и смягчение кожи. Симульгель 600 РНА (эмульгатор) обеспечивает однородность эмульсии, этот компонент не чувствителен к изменениям рН.

Трифаротен в форме крема для наружного применения обладает обширной клинической доказательной базой. Оценка эффективности и профиля безопасности трифаротена были проведены на основании данных крупномасштабных, международных клинических исследований III фазы PERFECT 1 и PERFECT 2

¹⁶ Aubert J, Piwnica D., Bertino B., et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. Br. J. Dermatol. 2018; 179 (2): 442–456.

¹⁷ Wagner N., Benkali K., Alió Sáenz A., et al. Clinical pharmacology and safety of trifarotene, a first-in-class RAR γ -selective topical retinoid. J. Clin. Pharmacol. 2020; 60 (5): 660–668.

¹⁸ Dreno B., Chavda R., Julia V., et al. Transcriptomics analysis indicates trifarotene reverses acne-related gene expression changes. Front. Med. (Lausanne). 2021; 8: 745822.



XLI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. От болезни к здоровой коже»

продолжительностью 12 недель. В идентичных по дизайну многоцентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях III фазы PERFECT 1 и PERFECT 2 оценивали применение крема трифаротен 50 мкг/г для лечения пациентов с акне средней степени тяжести с локализацией высыпаний на коже лица и туловища. Всего в обоих исследованиях приняли участие 2400 пациентов в возрасте от девяти лет и старше: в исследовании PERFECT 1 – 1208 пациентов из 119 исследовательских центров в Канаде и США, в исследовании PERFECT 2 – 1212 пациентов из 81 центра, в основном в Европе, включая семь центров в России¹⁹.

Участники обоих исследований случайным образом были распределены в группу трифаротена или плацебо – основа крема (1:1). Состояние пациентов оценивалось на исходном визите и на первой, второй, четвертой и 12-й неделях лечения. В группе трифаротена пациентам было рекомендовано применять крем трифаротена вечером, а также использовать очищающие и некомедогенные увлажняющие косметические средства. Первичными конечными точками были показатели успешности лечения акне на коже лица по Шкале глобальной оценки исследователя (IGA – Investigator's Global Assessment) и изменение по сравнению с исходным показателем количества невоспалительных и воспалительных элементов на 12-й неделе. Кроме того, оценивали успешность лечения акне на коже туловища по Шкале общей оценки врача (PGA – Physician's Global Assessment), а также абсолютное изменение количества невоспалительных и воспалительных элементов

от исходного уровня на 12-й неделе. Успехом терапии по шкалам IGA/PGA считалось достижение пациентами оценки 0 баллов (чистая кожа) или 1 балла (почти чистая кожа) и улучшение исходного значения IGA/PGA на 2 балла и более на 12-й неделе.

Результаты исследований PERFECT 1 и PERFECT 2 показали, что на 12-й неделе показатели эффективности при применении исследуемых препаратов на коже лица и туловища, а также изменение количества невоспалительных и воспалительных элементов были статистически значимо в пользу трифаротена по сравнению с кремом-основой (плацебо). Скорость наступления эффекта трифаротена была заметной, при этом отмечалось статистически значимое уменьшение числа как невоспалительных, так и воспалительных элементов на коже лица через одну неделю применения, а на коже туловища – через две недели. Исследования продемонстрировали доказанную эффективность и хороший профиль безопасности трифаротена при длительном применении (52 недели) у пациентов с акне средней степени тяжести с локализацией высыпаний на коже лица и туловища²⁰.

Интерес также вызывают данные международного, многоцентрового исследования третьей фазы SATISFY III по оценке профиля безопасности и эффективности трифаротена при длительном применении (52 недели) у пациентов с акне средней степени тяжести с локализацией высыпаний на коже лица и туловища²⁰. В исследование SATISFY были включены 453 пациента из 32 центров Европы и США. Анализ полученных данных продемонстрировал, что во время иссле-

дования у пациентов на фоне применения трифаротена в форме крема не было отмечено клинически значимых изменений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или результатов физического обследования. Дерматологические нежелательные явления (оценены как легкой степени), связанные с применением трифаротена, возникли всего у 12,6% пациентов в первый месяц лечения. При оценке эффективности лечения трифаротеном установлено, что постоянное улучшение показателей эффективности по шкалам IGA/PGA наблюдалось в течение 52 недель исследования.

По результатам исследования SATISFY, трифаротен показал приемлемую и контролируемую местную переносимость в течение 52 недель при нанесении на кожу лица и большие участки поверхности туловища. Доказан приемлемый и контролируемый профиль безопасности трифаротена, применяемого в течение длительного периода. Общий успех терапии непрерывно увеличивался со значительным терапевтическим преимуществом в конце исследования.

В заключение своего выступления профессор Е.А. Аравийская отметила, что акне – это хронический воспалительный дерматоз, протекающий с активацией врожденного иммунитета и сопровождающийся воспалением. При ведении пациентов с акне следует учитывать возможное поражение не только кожи лица, но и кожи туловища. Новый топический ретиноид трифаротен (Акклиф) имеет доказанную эффективность и хороший профиль безопасности при лечении пациентов с акне с локализацией как на коже лица, так и туловища.

¹⁹ Tan J., Thiboutot D., Popp G., et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (6): 1691–1699.

²⁰ Blume-Peytavi U., Fowler J., Kemény L., et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (1): 166–173.



XLI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. От болезни к здоровой коже»

Практические рекомендации при назначении наружных ретиноидов с представлением клинических случаев применения трифаротена

В продолжение симпозиума прозвучали доклады ведущей кафедрой с клиникой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. Ольги Юрьевны ОЛИСОВОЙ и профессора кафедры с клиникой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова д.м.н. Елены Сергеевны СНАРСКОЙ. Эксперты представили практические рекомендации при назначении наружных ретиноидов и рассмотрели клинические случаи применения трифаротена в реальной практике. Профессор Е.С. Снарская отметила, что в настоящее время в арсенале врачей Российской Федерации появился новый

оригинальный препарат трифаротен 50 мкг/г под торговым наименованием Аклиф (компания «Галдерма») для наружной терапии акне на коже лица и туловища. Препарат был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами) и зарегистрирован в США в октябре 2019 г.²¹. В этом же году Аклиф был зарегистрирован в Канаде, в 2020 г. – в Европейском союзе, Великобритании, Арабских Эмиратах, в 2021–2023 гг. – в Австралии, Латинской Америке, Южно-Африканской Республике, Индии, странах Восточной Европы, Ближнего Востока, Грузии, Азербайджане и других странах²². В РФ препарат Аклиф был зарегистрирован в 2022 г. и показан к применению пациентам в возрасте старше 12 лет для наружной терапии угревой сыпи – акне (*acne vulgaris*) средней и тяжелой степени при

наличии многочисленных комедонов, папул и пустул на лице и/или туловище (рис. 5)²³.

Член-корр. РАН, профессор О.Ю. Олисова отметила, что ретиноид четвертого поколения трифаротен демонстрирует значительное преимущество патогенетического воздействия, связываясь с RAR-γ в 20 раз сильнее, чем с рецепторами RAR-α и RAR-β. Препарат проявляет клиническую эффективность в малой концентрации действующего вещества (50 мкг/г, или 0,005%). Важным преимуществом трифаротена в сравнении с ретиноидами предыдущих поколений является меньшая выраженность побочных эффектов. Крем Аклиф следует наносить тонким слоем на всю пораженную угревой сыпью поверхность кожи лица (лоб, подбородок, щеки) и/или туловища один раз в день вечером на чистую и сухую кожу²³.

Продолжительность лечения должна устанавливаться лечащим врачом на основании клинического состояния пациента, степени выраженности поражения кожи. Рекомендуется оценить терапевтический эффект от применения крема Аклиф у пациента после трех месяцев лечения²³.

Крем Аклиф поставляется во флаконе из полипропилена с дозирующим устройством. Одного нажатия на дозирующее устройство должно быть достаточно для нанесения на всю пораженную поверхность лица (лоб, подбородок, обе щеки). Двух нажатий на дозирующее устройство достаточно для нанесения на всю верхнюю часть туловища (верхняя часть спины, плечи, грудная клетка). В случае необходимости еще одно дополнительное нажатие может быть использовано

Аклиф (трифаротен 50 мкг/г или 0,005%) – регистрационные данные в Российской Федерации

- **Регистрационное удостоверение:** по правилам ЕАЭС было выдано Минздравом РФ **19 сентября 2022 г.**
- **Показание к применению:** крем Аклиф показан к применению пациентам в возрасте старше 12 лет и у взрослых пациентов для наружной терапии угревой сыпи - акне (*acne vulgaris*) средней и тяжелой степени при наличии многочисленных комедонов, папул и пустул на лице и/или туловище¹
- **Регистрационный статус:** Rx препарат
- **Производство и поставка в РФ:** во флаконе с дозирующим устройством на заводе Galderma во Франции, 75 грамм

1. Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф. Рег. уд. ЛП-№(001233)-(PF-RU) от 19.09.2022. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

Общая характеристика лекарственного препарата



Рис. 5. Слайд из доклада члена-корр. РАН, д.м.н., профессора О.Ю. Олисовой и д.м.н., профессора Е.С. Снарской

²¹ FDA. Novel drug approvals for 2019. <http://www.fda.gov>.

²² Galderma. Data on file. Akliief worldwide registration status. April 26, 2024.

²³ Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф. Рег. уд. ЛП-№(001233)-(PF-RU) от 19.09.2022. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.



XLI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. От болезни к здоровой коже»

для середины и нижней части спины²³.

Ольга Юрьевна подчеркнула, что для достижения оптимальных результатов и снижения риска развития побочных эффектов следует придерживаться определенной схемы применения крема Акклиф с учетом имеющихся рекомендаций (рис. 6)²³. Начинать лечение необходимо с бережного очищения кожи лица и/или туловища с помощью деликатного, не содержащего мыла очищающего средства. После этого кожу следует высушить с использованием салфетки или полотенца. После очищения на кожу лица и/или туловища наносят крем Акклиф тонким слоем. По мере необходимости для минимизации риска возникновения сухости и раздражения кожи на фоне лечения необходимо увлажнять кожу лица и/или туловища с помощью увлажняющих косметических средств. Рекомендовано избегать чрезмерного воздействия на кожу солнечного света или искусственного ультрафиолетового излучения при применении препарата. Если избежать воздействия солнечных лучей не удастся, необходимо использовать водостойкий солнцезащитный крем широкого спектра с фактором защиты от солнца (SPF) не менее 30 и закрывать кожу одеждой (например, носить шляпу и рубашку)²⁴.

По словам О.Ю. Олисовой, на сегодняшний день в отечественной клинической практике, в частности в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, накоплен свой опыт применения крема Акклиф для лечения пациентов с акне при локализации высыпаний на коже лица и туловища.

Крем Акклиф: особые указания и меры предосторожности при применении¹

При применении крема Акклиф могут развиваться покраснение, шелушение, сухость и жжение кожи. Чтобы снизить риск возникновения таких реакций, пациентам рекомендуют с момента начала лечения применять увлажняющие средства, а при необходимости уменьшать частоту применения крема Акклиф* или временно приостанавливать его применение

*Если у пациента наблюдаются постоянная сухость кожи или раздражение, в первые 4-6 недель применения Акклифа возможно уменьшение частоты нанесения препарата: через день или через 2-3 дня 1 раз в сутки на ночь²

1. Общая характеристика лекарственного препарата Акклиф. Рег. уд. ЛП-№(001233)-(PF-RU) от 19.09.2022. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

2. По данным международных клинических исследований с трифартеном

Рис. 6. Слайд из доклада члена-корр. РАН, д.м.н., профессора О.Ю. Олисовой и д.м.н., профессора Е.С. Снарской

Далее Е.С. Снарская представила клинический случай из собственной практики.

Пациентка К., 19 лет, предъявляла жалобы на высыпания на коже спины, задней поверхности плеч, умеренный зуд, сальность кожи. Сопутствующие заболевания отрицает. Диагноз: папуло-пустулезные акне с локализацией на коже туловища, средней степени тяжести (PGA = 3) с обострением

в течение четырех недель. Больна в течение четырех лет, отмечает обострения три раза в год. Семейный анамнез: вульгарные акне у отца аналогичной локализации. В лечении предыдущих обострений применяла топические препараты: азелаиновую кислоту, клиндамицин. Системную терапию не получала. Пациентке назначено лечение: крем Акклиф один раз в день вечером, а также для очищения и ув-

Клинический случай №1 – Пациентка К., 19 лет

DS: Папуло-пустулезные акне с локализацией на коже спины, задней поверхности плеч, средней степени тяжести, обострение

Лечение: Акклиф 1 раз/день вечером, результаты после 2 мес. + дерматокосметика (очищение и увлажнение кожи)

До лечения: PGA = 3
ВЭ = 58 НВЭ = 26

Через 3 недели: PGA = 2
ВЭ = 19 НВЭ = 11

Через 2 мес.: PGA = 0
ВЭ = 0 НВЭ = 0



ВЭ - воспалительные элементы; НВЭ - невоспалительные элементы
PGA (Physician's Global Assessment) – Шкала общей оценки врачом, для оценки и мониторинга акне с локализацией на коже туловища (от 0 – "чистая кожа" до 4 баллов – тяжелая степень)
Фото их архива проф. Снарской Е.

Рис. 7. Слайд из доклада члена-корр. РАН, д.м.н., профессора О.Ю. Олисовой и д.м.н., профессора Е.С. Снарской

²⁴ Акклиф. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-№(001233)-(PF-RU). Государственный реестр лекарственных средств. <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-001233-rg-ru.html>

XLI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. От болезни к здоровой коже»

Клинический случай №2 - Пациент К., 23 года

DS: Папуло-пустулезные акне с локализацией на коже лица средней степени тяжести, обострение

Лечение: Акклиф 1 раз/день вечером, результаты после 6 недель + дерматокосметика (очищение и увлажнение кожи)

До лечения: **PGA = 3 ВЭ = 35 НВЭ = 14**

Через 1,5 мес.: **PGA = 0-1 ВЭ = 0 НВЭ = 4**



ВЭ - воспалительные элементы; **НВЭ** - невоспалительные элементы
 Фото их архива член-корр. РАН, проф. Олисовой О.Ю.
 PGA (Physician's Global Assessment) – Шкала общей оценки врачом, для оценки и мониторинга акне с локализацией на коже туловища (от 0 – «чистая кожа» до 4 баллов – тяжелая степень)

Рис. 8. Слайд из доклада члена-корр. РАН, д.м.н., профессора О.Ю. Олисовой и д.м.н., профессора Е.С. Снарской

Клинический случай №3 – Пациентка О., 17 лет

DS: Папуло-пустулезные акне с локализацией на коже лица средней степени тяжести, обострение

Лечение: Акклиф 1 раз/день вечером, результаты после 7 недель + дерматокосметика (очищение и увлажнение кожи)

До лечения: **IGA = 3
 ВЭ = 41 НВЭ = 24**

Через 1,5 мес.: **IGA = 0
 ВЭ = 0 НВЭ = 0**



ВЭ - воспалительные элементы; **НВЭ** - невоспалительные элементы
 Фото их архива проф. Снарской Е.С.

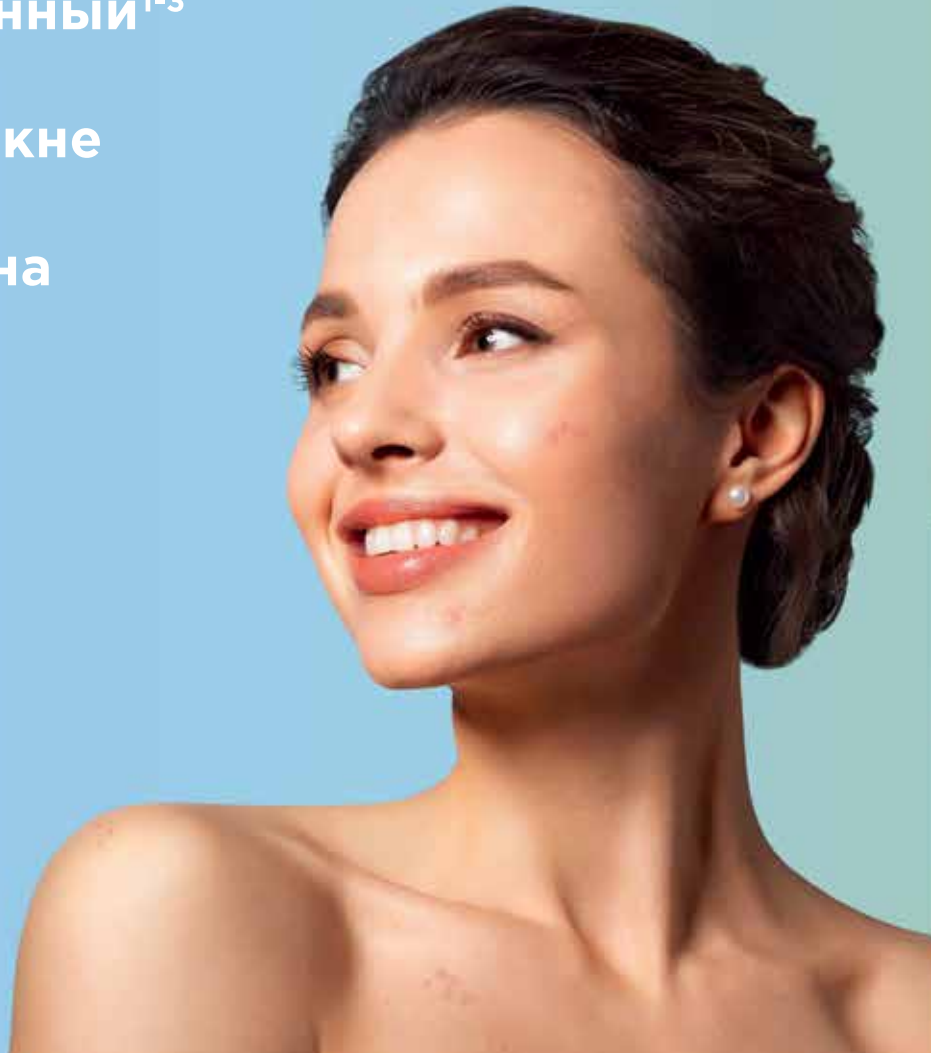
Рис. 9. Слайд из доклада члена-корр. РАН, д.м.н., профессора О.Ю. Олисовой и д.м.н., профессора Е.С. Снарской

лажнения кожи рекомендовано применение дерматокосметики. Результат терапии оценивали через три недели и два месяца терапии Акклифом. На фоне лечения уже через три недели применения крема Акклиф у пациентки было отмечено заметное улучшение состояния кожи, наблюдалась положительная динамика регрессирования воспалительных и невоспалительных элементов на коже туловища (PGA = 2). Через два месяца терапии кожа туловища стала полностью свободной от высыпаний (PGA = 0) (рис. 7).

Следующий клинический пример был продемонстрирован член-корр. РАН, профессором О.Ю. Олисовой. Пациент К., 23 года, жалобы на высыпания на коже груди и спины, умеренный зуд, сальность кожи. Диагноз: папуло-пустулезные акне с локализацией на коже груди и спины средней степени тяжести (PGA = 3), обострение в течение одной недели. Болен в течение девяти лет, обострения два-три раза в год. Начало заболевания характеризуется высыпаниями на груди, которые

со временем распространяются на спину. Высыпания сопровождаются незначительным зудом и дискомфортом при ношении одежды. Семейный анамнез: вульгарные угри у отца на коже лица. Сопутствующие заболевания отсутствуют. В период предыдущих обострений в качестве наружного лечения пациент применял БПО, клиндамицин. Системную терапию не получал. Пациенту назначено лечение: крем Акклиф наружно ежедневно один раз в день в вечернее время, для увлажнения и очищения кожи средства дерматокосметики. Эффект от терапии оценивали через шесть недель: у пациента отмечен значительный регресс воспалительных элементов на груди и спине (PGA = 0–1). Докладчик отметил, что всего за полтора месяца на фоне применения крема Акклиф у пациента состояние кожи улучшилось до показателя «почти чистая кожа». Полученные результаты демонстрируют выраженную эффективность препарата Акклиф в лечении акне у данного пациента (рис. 8).
 Заключительный клинический случай лечения акне в реальной клинической практике прокомментировала Е.С. Снарская. Пациентка О., 17 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже лица, умеренный зуд, сальность кожи. Диагноз: папуло-пустулезные акне с локализацией на коже лица средней степени тяжести (PGA = 3), обострение в течение двух недель. Длительность заболевания – пять лет, обострения – два-три раза в год. Заболевание началось и локализуется на коже лица, кожа туловища – без высыпаний. Семейный анамнез: вульгарные угри у матери с аналогичной локализацией. Для лечения пациентка ранее применяла доксициклин (100 мг/сут), азелаиновую кислоту, спиртовые протирания с недолговременным эффектом.

Инновационный¹⁻³ подход в терапии акне на основе трифаротена



/Инновация/

Первая разработка¹⁻³
ретиноида 4 поколения
с селективным
действием⁴⁻⁷

/Эффективность/

Единственный зарегистрированный¹⁻⁴
топический ретиноид для терапии акне
на коже лица и туловища с клинически
доказанной эффективностью
(крупномасштабные международные
клинические исследования с участием более
2400 пациентов)^{1,8,9}

/Безопасность/

Современный ретиноид
с оригинальной основой^{*1-4}
и благоприятным профилем
безопасности в течение
длительного времени
(52 недели)^{9,10}



*Основа крема Аклиф – разработка компании GALDERMA. 1. FDA Approves Akliel (trifarotene) Cream, a New Topical Retinoid for the Treatment of Acne. October 4, 2019 <https://www.drugs.com/newdrugs>. 2. AKLIEF Press Release. Federal Drug Administration approval, 2019, <https://www.prnewswire.com/news-releases/> 3. AKLIEF® (trifarotene) Cream 0.005% [Prescribing Information]. Ft Worth, TX: Galderma Laboratories, L.P.; October 2019. 4. Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф Пер. уд. ЛП-№(001233)-(PF-RU) от 19.09.2022. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC. 5. Aubert J, et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. Br J Dermatol. 2018;179(2):442-456. 6. Thoreau E, et al. Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAR γ agonist for the treatment of acne. Bioorg Med Chem Lett. 2018;28(10):1736-1741. 7. Reynolds RV, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2024;30:S0190-9622(23)03389-3. 8. Tan J, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. J Am Acad Dermatol 2019;80(6):1691-9. 9. Tan J, et al. Management of Acne Vulgaris With Trifarotene. J Cutan Med Surg 2023;27:368-374. 10. Blume-Peytavi U, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μ g/g cream, a first-in-class RAR- γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:166-173

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ОХЛП)
Материал предназначен для специалистов здравоохранения

ООО «ГАЛДЕРМА», Россия 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 15, этаж 34, офис 34.01
тел.: +7 (495) 540-50-17, e-mail: PV.Russia@galderma.com

RU-AFC-2400005/0424

Реклама

GALDERMA

EST. 1981



XLI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения. От болезни к здоровой коже»

Наружная терапия акне легкой и средней степени тяжести¹⁻⁶



БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЕ		РЕЦЕПТУРНЫЕ	
 Базирон® АС бензоила пероксид 2,5%, 5% (гель)	 Дифферин® адапален 0,1% (гель, крем)	 Эффезел® ф.к.* БПО 2,5% + адапален 0,1% (гель)	 Аклиф трифаротен 0,005% (крем)
Пациенты 12+ с единичными воспалительными (папулы и пустулы) элементами акне на лице	Пациенты 12+ с единичным или умеренным числом невоспалительных (комедоны) элементов акне на лице	Пациенты 9+ с умеренным числом воспалительных (<20) и невоспалительных (<20) элементов акне на лице	Пациенты 12+ с многочисленными воспалительными (>20) и невоспалительными (>20) элементами акне на лице и/или туловище
Лечение акне – 3 мес. ^{1,5}	Лечение акне – 3 мес. Поддерживающая терапия (нет ВЭ) ^{2,5}	Лечение акне – 12 нед. ⁵ Поддерживающая терапия (есть ВЭ) ^{3,5}	Лечение акне – 3 мес. Длительное применение (до 52 недель) ^{4,6}

Рис. 10. Слайд из доклада члена-корр. РАН, д.м.н., профессора О.Ю. Олисовой и д.м.н., профессора Е.С. Снарской

«Разработка селективного ретиноида нового поколения Аклиф (трифаротен) для топического применения расширяет возможности наружной терапии акне средней степени тяжести на коже лица и туловища. По сравнению с ретиноидами предыдущих поколений трифаротен проявляет свою эффективность в более короткие сроки, что повышает приверженность пациентов к лечению»

Пациентке был назначен крем Аклиф ежедневно один раз в день в вечернее время, а также рекомендовано бережное очищение и увлажнение с использованием средств дерматокосметики. Уже через две недели лечения отмечен заметный регресс папуло-пустулезных элементов, прекращение появления новых элементов, а через семь недель кожа стала свободной от высыпаний (рис. 9).

В завершение доклада О.Ю. Олисова отметила, что разработка селективного ретиноида нового поколения Аклиф (трифаротен)

для топического применения расширяет возможности наружной терапии акне средней степени тяжести на коже лица и туловища. По сравнению с ретиноидами предыдущих поколений трифаротен проявляет свою эффективность в более короткие сроки, что повышает приверженность пациентов к лечению. Согласно данным исследований и накопленному опыту в реальной клинической практике, заметное снижение количества воспалительных и невоспалительных элементов наблюдается уже через одну не-

делю на коже лица и две недели на коже туловища. Трифаротен продемонстрировал приемлемый и контролируемый профиль безопасности и местной переносимости при нанесении на кожу лица и туловища.

Также эксперты отметили, что компанией «Галдерма» была предложена концепция ONE ACNE для оптимизации и индивидуализации наружной терапии пациентов с акне (рис. 10), в которую вошли безрецептурные препараты: Базирон® АС (бензоила пероксид 2,5%, 5%, гель) для пациентов 12 лет и старше с единичными воспалительными (папулы и пустулы) элементами акне на лице; Дифферин® (адапален 0,1%, гель, крем) для пациентов 12 лет и старше с единичным или умеренным числом невоспалительных (комедоны) элементов акне на лице. И рецептурные препараты: Эффезел® ф.к.* (БПО 2,5% + адапален 0,1%, гель) для пациентов девяти лет и старше с умеренным числом воспалительных (< 20) и невоспалительных (< 20) элементов акне на лице и Аклиф (трифаротен 0,005%, крем) для пациентов 12+ лет с многочисленными воспалительными (> 20) и невоспалительными (> 20) элементами акне на лице и/или туловище^{19, 20, 25-30}. Таким образом, концепция ONE ACNE учитывает различные потребности пациентов с акне при топической терапии, которая является основной для пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания согласно международным и российским клиническим рекомендациям^{13, 14, 29}. ●

²⁵ Инструкция по применению лекарственного препарата Базирон® АС, гель для наружного применения, 2,5%, 5%, рег. уд. № П N014057/01

²⁶ Инструкция по применению лекарственного препарата Дифферин®, крем для наружного применения, 0,1%, Рег. уд. № П N012654/02; гель для наружного применения, 0,1%, Рег. уд. № П N012654/01.

²⁷ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эффезел®, рег. уд. № ЛП-000738.

²⁸ Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф Рег. уд. ЛП-№(001233)-(PT-RU) от 19.09.2022. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

²⁹ Клинические рекомендации. Акне вульгарные. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020 г. <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii>

³⁰ Gollnick H., Draelos Z., Glenn M.J., et al. Adapalene-BPO fixed-dose combination therapy. Br. J. Dermatol. 2009; 161 (5): 1180–1189.

* Фиксированная комбинация.



XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

«Рэдиссон Славянская», гостиница и деловой центр (г. Москва, Площадь Европы, д. 2)



Подробная информация и регистрация на сайте mk.mediexpo.ru

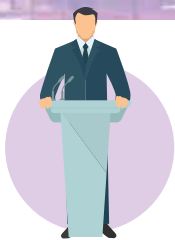
XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, info@nqi-russia.ru, nqi-russia.ru



Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»: +7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru | mediexpo.ru

Реклама



Поверхностные микозы кожи и ногтей

Поиск оптимальных подходов к лечению микотических инфекций по-прежнему остается актуальной задачей системы здравоохранения разных стран. В рамках XXIV Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов при поддержке компании «Гленмарк» состоялся российско-индийский симпозиум, посвященный проблеме лечения поверхностных микозов кожи и ногтей. Ведущие эксперты в области микологии и дерматологии подробно рассмотрели современные вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения микозов кожи и ее придатков, обсудили последние данные международных и российских клинических исследований эффективности и безопасности наружной терапии грибковых инфекций кожи с применением аморолфина в форме крема. С приветственным словом к участникам симпозиума обратился председатель и исполнительный директор компании «Гленмарк» (Индия) Гленн САЛДАНХА. Он отметил, что в основе деятельности международной интегрированной фармацевтической компании «Гленмарк» лежат научные исследования и разработка инновационных лекарственных препаратов международного уровня. Основными направлениями работы компании являются следующие терапевтические области: онкология, дерматология и респираторные заболевания. Российский фармацевтический рынок является одним из самых значимых для компании «Гленмарк» на протяжении более трех десятилетий. В области дерматологии портфель лекарственных препаратов компании состоит из таких широко известных препаратов для лечения дерматологических заболеваний, как Кандид, Клензит, Офломил, Кандидерм, Кето-плюс. Компания продолжает расширять ассортимент препаратов, эффективных при микозах кожи и ногтей. «Гленмарк» станет первой компанией, которая выведет аморолфин в форме 0,25%-ного крема на российский рынок. Мы искренне ценим поддержку российского дерматологического сообщества и надеемся на продолжение взаимовыгодного сотрудничества. Цель нашей компании – предоставление высококачественных доступных лекарств для пациентов во всем мире», – подчеркнул Гленн Салданха. Он поблагодарил делегатов симпозиума за участие в мероприятии, а также пожелал им успешной и плодотворной работы.



**Эпидемиологические аспекты микозов в Российской Федерации.
Обзор российских клинических рекомендаций**

Как отметила заместитель директора Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России по организационно-аналитической работе, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом клинической лабораторной диагностики Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России, д.м.н. Маргарита Рафиковна РАХМАТУЛИНА, в настоящее время в РФ Федеральное государственное учреждение вне зависимости от организационно-правовой формы собственности заполняют учетную форму № 089-у-кв.

Полученная информация передается в головные кожно-венерологические диспансеры субъектов РФ, где на основании данных формируется ежегодный статистический отчет по формам № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» и № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, и заразными кожными заболеваниями». В начале каждого отчетного года статистические данные форм № 9 и № 34 предоставляют-

ся в Министерство здравоохранения РФ для формирования единого статистического сборника, содержащего информацию о ресурсах и деятельности дерматовенерологической службы¹.

В 2023 г. было зарегистрировано 173 947 случаев микозов кистей и стоп, из них на долю ониомикозов приходилось почти 69,8% (121 342 случая). В течение последних 10 лет доля ониомикозов составляла более 65% от общего числа случаев микозов кистей и стоп в РФ². Согласно статистическим данным, общие показатели заболеваемости микозами кистей и стоп в РФ в 2013–2023 гг. составили 118,8 случая на 100 000 населения, что на 10% ниже аналогичного показателя десятилетней давности. Следует отметить, что динамические колебания показателей заболеваемости наблюдались из года в год, особенно в период пандемии COVID-19. Как известно, в период пандемии обращаемость населения к специалистам по поводу грибковых хронических заболеваний несколько снижалась в связи с эпидемиологическими ограничениями. Этот факт может объяснить необъективное снижение показателей заболеваемости микозами кистей и стоп.

Анализ показателей частоты случаев микоза кистей и стоп в федеральных округах РФ показал, что на протяжении последнего десятилетия наиболее высокая заболеваемость наблюдается в Северо-Западном и Центральном федеральных округах (193,5 и 178,9 случая на 100 тысяч населения соответственно). Низкие показатели отмечены в Северо-Кавказском, Южном и Приволжском феде-



Д.м.н.
М.Р. Рахматулина

ральных округах (51,9; 83,3 и 55,1 случая на 100 тысяч населения соответственно)².

Схожие показатели получены в отношении заболеваемости ониомикозами. Так, средние показатели заболеваемости ониомикозами в РФ составили 82,9 случая на 100 тысяч населения. В Северо-Западном и Центральном федеральных округах отмечена наиболее высокая заболеваемость (153,6 и 126,5 случая на 100 тысяч населения соответственно), самая низкая – в Северо-Кавказском, Южном и Приволжском федеральных округах — 28,3; 57,6 и 35,7 случая на 100 тысяч населения соответственно.

По словам докладчика, интересные данные получены в отношении субъектов федеральных округов с высоким уровнем заболеваемости микозами стоп, кистей и ониомикозами. Так, в Северо-Западном федеральном округе высокий уровень заболеваемости отмечен в Новгородской, Псковской областях, Санкт-Петербурге, Республике Карелии. В частности, частота поражений стоп и кистей в Новгородской области почти в четыре раза превышает заболеваемость в среднем по России (409,1 случая в сравнении с 118,8 случая на 100 тысяч населения). В Центральном

¹ Федеральная служба государственной статистики. Приказ от 29 декабря 2011 г. № 520 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России Федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».

² Огрызко Е.В., Шевченко А.Г., Иванова М.А. Динамика заболеваемости дерматофитиями в Российской Федерации за 2005–2020 гг. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2023; 69 (3): 3. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1480/30/lang.ru/>.



федеральном округе к субъектам с высоким уровнем заболеваемости микозами стоп, кистей и онихомикозами относят Смоленскую, Костромскую области, Москву. При этом распространенность микозов кистей и стоп в Смоленской области превышает заболеваемость в среднем по России (331,3 случая на 100 тысяч населения) почти в три раза.

Следует отметить, что в федеральных округах с низкой частотой случаев микозов стоп, кистей и онихомикоза в некоторых субъектах показатели также превышают среднюю заболеваемость по России. Например, в субъекте Южного федерального округа Республике Крым заболеваемость микозами стоп и кистей составила 149,3 случая на 100 тысяч населения.

Проанализированы данные по выявляемости микозов кистей и стоп в РФ в 2013–2023 гг. Установлено, что доля пациентов, которые обратились за медицинской помощью самостоятельно, в 2023 г. составила 90%. Выявляемость в медицинских организациях, в частности в амбулаторно-поликлинических государственных учреждениях, снижается, начиная с периода пандемии COVID-19. Так, в 2013 г. зарегистрированное число микозов кистей и стоп в амбулаторно-поликлинических государственных учреждениях составило 16%, в 2017 г. – 17,9%, в 2020 г. – 12,1%. В 2023 г. доля пациентов с выявленными микозами кистей и стоп составила 7,6%. Минимальное количество случаев микозов кистей и стоп регистрируется в стационарах и медицинских организациях частных форм собственности. Тем не менее за последнее десятилетие показатели выявляемости микозов кистей и стоп в медицинских организациях частных форм собственности имеют тенденцию к возрастанию.

Анализ гендерной структуры числа случаев микозов кистей и стоп, а также онихомикозов показал, что в течение исследуемого десятилетнего периода женщины чаще обращались за медицинской помо-

щью по сравнению с мужчинами. Возрастная структура числа случаев микозов кистей и стоп, а также онихомикозов практически не менялась с течением времени. С 2013 по 2023 г. возросла выявляемость рассматриваемых заболеваний в группах детей от 0 до 14 лет и лиц в возрасте 40 лет и старше².

По данным исследований, распространенность дерматомикозов среди городского населения остается выше, чем среди жителей сельской местности. Это может быть связано с большей доступностью специализированных методов диагностики и лечения микотических инфекций для городских жителей.

Далее профессор М.Р. Рахматулина рассмотрела особенности российских клинических рекомендаций «Микозы кожи головы, туловища, кистей и стоп» 2020 г. Она подчеркнула, что в настоящее время накопленные данные позволяют дополнить и значительно расширить клинические рекомендации по диагностике и лечению микотических поражений. Прежде всего следует пересмотреть подходы к формулировке определений, этиологии и патогенеза заболеваний, а также представить обновленные данные по эпидемиологии микозов кожи головы, туловища, кистей и стоп. Кроме того, в рекомендации следует добавить более подробное описание жалоб и анамнеза микозов в разделе «Клиническая картина». По мнению докладчика, целесообразно пересмотреть рекомендации по проведению лабораторно-диагностических исследований с учетом соответствия номенклатуре работ и услуг. В уточнении нуждается предложенная схема диагностики с целью осуществления контроля излеченности и мониторинга эффективности лечения. В частности, в обновленных рекомендациях следует уточнить порядок поэтапного проведения диагностических мероприятий, таких как культуральное и микроскопическое исследование, после лечения микозов.

Докладчик отметила, что лечение микоза кожи стоп и других

локализаций проводится антимикотическими средствами для наружного применения. Тактика и последовательность назначения терапии зависят от конкретной формы микоза. Важно, что проводить лечение микозов кожи головы, туловища, кистей и стоп с применением лекарственных средств необходимо строго по инструкции. В ряде случаев допускается применение препаратов off-label. В клинических рекомендациях по лечению микозов кожи головы, туловища, кистей и стоп 2020 г. встречаются расхождения в рекомендациях по использованию наружной терапии. Также существенным недостатком современных рекомендаций является допустимость применения комбинированных препаратов для наружного лечения неосложненных форм микозов. Как известно, необоснованное использование комбинаций препаратов при легких формах микотических поражений может привести к развитию резистентности микроорганизмов к лечению. При лечении микозов с островоспалительной реакцией кожи, выраженным мокнутием, присоединением вторичной бактериальной инфекции назначают эффективные комбинированные формы препаратов, обладающих противовоспалительным, антибактериальным и антимикотическим действием. В перечне рекомендуемых комбинаций действующих веществ, предлагаемых для лечения осложненных форм микозов кожи головы, туловища, кистей и стоп, отсутствует комбинация с доказанной эффективностью: беклометазон дипропионат + гентамицина сульфат + клотримазол.

В заключение профессор М.Р. Рахматулина еще раз отметила необходимость пересмотра клинических рекомендаций по диагностике и лечению микозов кожи головы, туловища, кистей и стоп, а также внедрения новых критериев оценки качества медицинской помощи.

Вызовы и возможности в лечении поверхностных микозов кожи и ногтей. Опыт индийских дерматологов

Вице-президент Группы по международным медицинским вопросам компании «Гленмарк» (Индия), доктор медицины Ханмант БАРКАТЕ (Hanmant Barkate) в своем докладе представил обзор международных рекомендаций по лечению поверхностных микозов кожи и ногтей, а также данные реальной практики по применению антимикотической терапии индийскими дерматологами.

Дерматофитоз остается серьезной клинической проблемой в мире. Наиболее распространенными возбудителями поверхностных кожных микозов являются дерматофиты. Число случаев дерматофитозов увеличивается каждый год, что связано с многочисленными факторами риска передачи инфекции, а также появлением резистентных штаммов микроорганизмов. Последние данные свидетельствуют о возможности передачи микотической инфекции не только от человека к человеку, но и от животных к человеку. В связи с появлением новых факторов риска распространения дерматофитозов и ростом заболеваемости грибковыми инфекциями поиск эффективных подходов к их диагностике и лечению становится все более актуальным. Несмотря на опубликованные в разных странах международные рекомендации по лечению поверхностных микозов кожи и ногтей, остается ряд нерешенных вопросов в отношении применения методов диагностики и терапии в реальной клинической практике. Текущие рекомендации по лечению, по-видимому, теряют свою актуальность в современных клинических условиях.

Докладчик представил один из примеров консенсуса экспер-

тов в области клинической дерматологии и микологии, созданный с целью разработки рекомендаций, – консенсус по лечению дерматофитии в Индии (ECTODERM India)³.

Задачей консенсуса было разработать стандартизированный подход к диагностике и лечению поверхностных микозов кожи и ногтей, основанный на практическом опыте. Консенсус планировался по трем клиническим областям: стандартизация определения, лабораторная диагностика и лечение.

В ходе работы использовали модифицированный метод Delphi, который представляет собой систематический структурированный процесс, призванный помочь группе экспертов прийти к консенсусу по определенной теме. Для достижения поставленных целей состоялось детальное обсуждение проблемы и проведены анонимные интерактивные опросы. Модифицированный метод Delphi состоял из двух семинаров и пяти раундов анкетирования. В них приняли участие одиннадцать экспертов в области клинической дерматологии и микологии (восемь дерматологов, три миколога) под руководством ведущего специалиста. Экспертам были представлены предварительные материалы, основанные на фактических данных по текущей терминологии, эпидемиологии микозов, актуальные индийские данные по диагностике и существующим стандартам лечения. В процессе анкетирования участникам было предложено отметить «согласен» или «не согласен» напротив каждого утверждения и оставить комментарии. Для достижения консенсуса требовалось более 75% согласованных ответов.



Доктор
медицины
Х. Баркате

Анализ данных анкетирования и обсуждение проблемы диагностики и лечения микозов кожи и ногтей позволили экспертам прийти к следующим выводам. Прямая микроскопия с использованием препарата кожных соскобов с гидроксидом калия (КОН-тест) – основной метод исследования на дерматофитии. К культуральному исследованию следует прибегать в случаях резистентной и многоочаговой дерматофитии. Дерматоскопия может быть вспомогательным методом, оценивающим состояние пушковых волос.

Экспертами сформулированы основные принципы выбора антимикотической терапии. Выбор противогрибкового препарата прежде всего зависит от фармакологических свойств лекарственного средства, применения противогрибковых препаратов в анамнезе, локализации и степени поражения, особенностей пораженного участка кожи и возраста пациентов. Пациентам с микозом стопы (*tinea pedis*), ранее не получающим лечение, или в случае, если заболевание не поддается лечению, назначают эмпирическую терапию.

В случаях локализованного первичного микоза паховых складок и туловища рекомендовано применение топической моноте-

³ Rajagopalan M., Inamadar A., Mittal A., et al. Expert Consensus on The Management of Dermatophytosis in India (ECTODERM India). BMC Dermatol. 2018; 18(1): 6.



рапии. При первичном и резистентном микозе стоп, обширных поражениях туловища и резистентных случаях микоза паховых складок и туловища рекомендована комбинация системных и местных противогрибковых препаратов. Предпочтение следует отдавать топическим азолам, с учетом их противовоспалительного, антибактериального и широкого спектра действия. Минимальная продолжительность лечения должна составлять две – четыре недели в неосложненных случаях и более четырех недель – в осложненных и рецидивирующих случаях. Циклопироксололамин рекомендован в лечении рецидивирующего микоза стоп. Использование топических глюкокортикостероидов (ГКС) в клинической практике лечения микозов настоятельно не рекомендуется из-за преимущественно неправильного назначения. Тем не менее ГКС могут применяться в комплексной терапии воспалительных дерматофитозов экземного типа.

Важную роль в лечении микозов играют вспомогательные средства, такие как антигистаминные препараты, салициловая кислота, увлажняющие кремы. Кроме того, в терапии поверхностных микозов кожи и ногтей большое значение имеют выявление и коррекция предрасполагающих факторов окружающей среды.

Микоз, обусловленный *Trichophyton rubrum*, диагностируется на основании следующих критериев: клинически определяется вовлечение двух или более неконтагиозных областей кистей, стоп, ногтей, отсутствие глубоких поражений. Лабораторно: положительный результат КОН-теста на всех участках, положительный результат культурального исследования по крайней мере на одном участке. Перед назначением терапии у пациента следует исключить

иммуносупрессивный статус, провести тест на чувствительность к противогрибковым препаратам. В основу лечения входит использование антимикотических средств, имеющих разноплановое воздействие. При лечении микоза, вызванного *T. rubrum*, при необходимости следует продлить прием противогрибковых препаратов до двух месяцев. Следует исключить контакты с провоцирующими факторами. Необходимо обеспечить соблюдение пациентом режима непрерывной терапии до полного устранения инфекции на всех участках кожи. Использовать топические антимикотические препараты нужно в соответствии с инструкцией, в надлежащем количестве и режиме.

Как отметил Х. Баркате, экспертный консенсус будет способствовать стандартизации медицинской помощи, совершенствованию рекомендаций по ведению пациентов с поверхностными микозами кожи и ногтей и поможет специалистам в принятии клинических решений.

Далее докладчик рассказал об опыте лечения дерматофитий в реальной клинической практике Индии. На сегодняшний день в Индии существует несколько экспертных заключений и рекомендаций по лечению поверхностных грибковых инфекций, в т.ч. Консенсус экспертов ECTODERM India (2017), а также рекомендации Индийской ассоциации дерматологов, венерологов и лепрологов (Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists – IADVL), опубликованные в 2020 г. Вопрос заключается в том, насколько современные рекомендации по ведению пациентов с микозами кожи и ногтей внедрены в реальную клиническую практику.

В 2023 г. были опубликованы результаты исследования реальной клинической практики, целью

которого было определить различные подходы к диагностике и лечению дерматофитии среди дерматологов Индии⁴.

Для получения данных был разработан опросник для специалистов с несколькими вариантами ответов. Опросник включал 47 вопросов, направленных на изучение различных аспектов ведения пациентов с дерматофитиями, таких как осведомленность, соблюдение или отклонение от действующих руководящих принципов, использование методов лабораторных исследований и терапии.

После тестирования и одобрения экспертов опросник был распространен среди дерматологов в Индии в сентябре 2021 г. для применения в реальных условиях. Получены и проанализированы ответы 459 участников.

Согласно результатам исследования, среди причин роста числа резистентных форм дерматофитий специалисты отмечают недостаточный уровень качества лечения, наличие резистентных форм микроорганизмов, несоблюдение пациентами гигиенических требований, необоснованное длительное применение топических ГКС.

По данным опроса, более 90% дерматологов следуют клиническим рекомендациям. Практически все из них (98%) знакомы с одним или несколькими руководствами по лечению дерматофитий. При этом большинство респондентов придерживаются руководства по дерматологии IADVL и рекомендаций ECTODERM. В ходе опроса 87% дерматологов, которые следуют рекомендациям, сообщили, что время от времени они отклоняются от них по разным причинам.

Около половины дерматологов (51%) в начале лечения проводят КОН-тест. Кроме того, 62% опрошенных рекомендуют проводить исследования функции печени (уровень трансаминаз) в начале

⁴ Shenoy M., Poojari S., Rengasamy M., et al. Management of Dermatophytosis: Real-World Indian Perspective. Indian Dermatol. Online J. 2023; 14 (3): 347–356.

терапии. При этом 72% рекомендуют в процессе лечения отслеживать и контролировать побочные эффекты, связанные с системными противогрибковыми препаратами.

Около 53% дерматологов начинают лечение дерматофитии с комбинированной терапии при всех типах заболевания в течение четырех – шести недель в зависимости от степени тяжести. Наиболее часто практикуется комбинация одного системного и одного местного (69%) препарата.

В реальной клинической практике примерно 36% респондентов назначают комбинированные

препараты уже на первой-второй неделе терапии дерматофитии. Данный класс препаратов может быть полезен при воспалении или тяжелой форме микоза, а также при экземе или тяжелом дерматите, вызванных применением топических средств. Противовоспалительные свойства местных азольных противогрибковых препаратов могут быть полезны при воспалительных поражениях кожи и поражениях, вызванных топическими ГКС. В качестве вспомогательной терапии дерматофитии применяют увлажняющие кремы и кератолитики.

В заключение Х. Баркате подчеркнул, что назначение комбинированной терапии и продолжительность лечения играют важную роль в полном устранении симптомов грибковых поражений кожи и ногтей. Предпочтительно продолжать применение противогрибковых препаратов еще в течение одной-двух недель после клинического улучшения. Регулярный лабораторный контроль играет решающую роль в оценке эффективности терапии и своевременном выявлении нежелательных явлений, связанных с длительным применением системных противогрибковых препаратов.

Клинико-фармакологические особенности наружных противогрибковых средств. На что обратить внимание

Профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессор Александр Сергеевич ДУХАНИН отметил, что современная фармакотерапия является таргетной по своей природе. Ее отличительной особенностью является целенаправленное действие препаратов на молекулярные мишени и механизмы. Антимикробные препараты проникают внутрь бактериальной клетки. Бактерии состоят из прокариотических клеток, не имеющих настоящего ядра или других клеточных органелл. Прокариотическая клетка по строению, химическому составу и функционированию резко отличается от клетки человека.

По сравнению с клетками бактерий, между клетками грибов и человека наблюдается близкое сходство. В первую очередь клетки грибов относятся к эукариотическим. Эукариотическая клетка имеет ядро, в котором находятся хромосомы, состоящие из ДНК. К основным отличительным особенностям клеток грибов относят

наличие хитина и бета-глюкана в клеточной стенке. Состав клеточной стенки является важным признаком представителей царства грибов.

К другим специфическим особенностям грибной клетки относится эргостерол, который выполняет многие из тех функций, что и холестерин в клетках человека. Прежде всего эргостерол служит ключевым компонентом клеточной мембраны грибов, обеспечивая структурную целостность и стабильность. Кроме того, он необходим для поддержания текучести и проницаемости мембраны, облегчая такие жизненно важные процессы, как поглощение питательных веществ и выведение неактивных метаболитов. В целом присутствие и функциональность эргостерола необходимы для выживания и вирулентности возбудителей микозов. Сегодня эргостерол выступает в качестве мишени для многих противогрибковых препаратов, поскольку его разрушение может привести к дисфункции клеточной мембраны и в конечном итоге к гибели грибковой клетки.

По словам докладчика, ферменты синтеза эргостерола являются



Д.м.н., профессор
А.С. Духанин

мишенью современных антимикотиков. Определенные классы антимикотических препаратов способствуют нарушению синтеза эргостерола на различных стадиях. К ним относят такие классы антимикотиков, как азолы, аллиламины и морфолины. Аллиламины препятствуют выработке эргостерола, поскольку являются неконкурентными ингибиторами грибковой эпоксидазы сквалена. Препараты этой группы доказали эффективность против дерматофитных инфекций. Азолы – наиболее распространенные препараты, используемые для лечения грибковых инфекций. Азолы воздействуют на цитохром P450-зависимый фермент ланостерин-14-альфа-деметилаза, кодируемый геном ERG11. Важно, что



азолы и аллиламины ингибируют кислород-зависимые реакции и стадии синтеза эргостерола. Преимуществом аморолфина (препарата из класса морфолинов) является одновременное воздействие на две стадии синтеза эргостерола, что снижает риск развития резистентности к антимикотической терапии. Механизм действия аморолфина основан на ингибировании ферментов, участвующих в биосинтезе стеролов в клетке гриба, – дельта-14-редуктазы и дельта-7-8-изомеразы. Аморолфин преодолевает механизмы устойчивости клетки гриба к стрессорным факторам, вызывая фунгицидное действие. Обладает широкой фунгистатической активностью, включая дерматофиты, дрожжеподобные, плесневые и диморфные грибы. Кроме того, аморолфин осуществляет контроль кислород-независимых этапов синтеза эргостерола, которые нечувствительны к действию азолов и аллиламинов⁵.

По данным исследований, основные механизмы развития резистентности грибов к антимикотической терапии следующие:

- модификация/амплификация мишени действия;
- снижение концентрации антимикотического препарата внутри клетки гриба;

- формирование зрелой биопленки⁶.

Как известно, транскрипционный фактор Urc2 регулирует биосинтез эргостерола. Результаты исследований последних лет продемонстрировали, что Urc2 – ключевая молекула в развитии резистентности грибов рода *Candida* к азолам. Установлено, что патогенные грибы *C. glabrata* могут использовать экзогенные стеролы в качестве субстрата в биосинтезе эргостерола, тем самым снижая эффект противогрибковых препаратов, специфичных к эргостеролу. Поглощение стеролов увеличивается за счет коэкспрессии Aus1p и белка клеточной стенки Dan1p, который активируется в анаэробных условиях с помощью Urc2. Когда уровень эргостерола в клетке высокий, он взаимодействует с липид-связывающим доменом Urc2 и удерживает белок в цитоплазме. При снижении уровня стерола эргостерол больше не связывается с Urc2. Это вызывает конформационные изменения белка и транслокации в ядро. В ядре клетки фактор транскрипции Urc2 индуцирует гены, участвующие в биосинтезе стерола, его поглощении и общей адаптации к анаэробным условиям. Таким образом, запускается каскад реакций, приводящий к формирова-

нию резистентности грибов к антимикотикам⁷.

Имеющиеся на сегодняшний день данные демонстрируют отсутствие сведений о резистентности возбудителей грибковых инфекций к аморолфину, за исключением полирезистентных штаммов⁸. Резюмируя вышесказанное, профессор А.С. Духанин подчеркнул, что благодаря двум независимым мишеням действия аморолфин открывает новые возможности и перспективы в лечении грибковых инфекций. Маловероятное событие в виде одновременной мутации генов, кодирующих две мишени действия аморолфина, определяет минимальный риск развития резистентности микроорганизмов. Под контролем аморолфина находится два кислород-независимых этапа синтеза эргостерола, которые нечувствительны к действию азолов и аллиламинов. Это служит обоснованием синергического действия аморолфина – ингибитора синтеза эргостерола. Безопасность топического применения аморолфина диктуется особенностями молекулы: высоким сродством к эпителиальному кератину и наличием двух мишеней действия – ферментов финальной стадии синтеза эргостерола, для которых нет аналогов в клетках человека.

Аморолфин: данные международных и российских клинических исследований

Результаты международных и российских клинических исследований представили в своем совместном выступлении профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного

медицинского университета им. академика И.П. Павлова, врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории, д.м.н. Елена Александровна АРАВИЙСКАЯ и заведующий кафедрой кожных и венерических болезней

Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Алексей Викторович САМЦОВ.

Как отметили эксперты, современное противогрибковое топическое средство аморолфин, принадлежащее к числу производных морфолина, используется в клинической практике с 1981 г. На сегодняшний день

⁵ Borgers M., Degreef H., Cauwenbergh G. Fungal infections of the skin: infection process and antimycotic therapy. *Curr. Drug. Targets.* 2005; 6 (8): 849–862.

⁶ Martinez-Rossi N.M., Bitencourt T.A., Peres N.T.A., et al. Dermatophyte Resistance to Antifungal Drugs: Mechanisms and Prospectus. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1108.

⁷ Laub K.R., Marek M., Stanchev L.D., et al. Purification and characterisation of the yeast plasma membrane ATP binding cassette transporter Pdr11p. *PLoS One.* 2017; 12 (9): e0184236.

⁸ Rogers T.R., Verweij P.E., Castanheira M., et al. Molecular mechanisms of acquired antifungal drug resistance in principal fungal pathogens and EUCAST guidance for their laboratory detection and clinical implications. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022; 77 (8): 2053–2073.

XXIV Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

накоплен большой опыт применения аморолфина в лечении и профилактике грибковых поражений как кожи, так и ногтей пластинок. Аморолфин оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие, обусловленное повреждением цитоплазматической мембраны гриба путем нарушения биосинтеза стеролов. Истощение содержания эргостерола и накопление нетипичных стеролов в клеточной стенке гриба приводит к нарушению ее проницаемости. Аморолфин обладает широким спектром противогрибковой активности и высокоактивен в отношении следующих возбудителей грибковых поражений ногтей:

- дерматофитов: *Trichophyton* spp., *Microsporium* spp., *Epidermophyton floccosum*;
- дрожжевых грибов: *Candida* spp.;
- плесневых грибов: *Alternaria* spp., *Scopulariopsis* spp., *Hendersonula* spp.;
- грибов из семейства *Dematiaceae*: *Cladosporium* spp.;
- диморфных грибов: *Coccidioides* spp., *Histoplasma* spp., *Sporothrix* spp.

Сегодня на фармацевтическом рынке аморолфин представлен в нескольких лекарственных формах: лак, крем и лосьон. Аморолфин в форме лака обеспечивает возможность оптимальной доставки лекарства в ногтевую пластину. В течение последних лет аморолфин в форме 5%-ного лака продемонстрировал высокую эффективность в лечении грибковых поражений ногтей. В ряде работ показана терапевтическая эффективность аморолфина в форме лака при использовании как в виде монотерапии при ограниченной поверхностной форме онихомикоза, так и в комбинации с системными антимикотическими препаратами (итраконазолом, тербинафином)⁹. Кроме того, доказана



**Д.м.н., профессор
А.В. Самцов**

роль аморолфина в профилактике рецидивов онихомикоза¹⁰. Результаты современных исследований открыли широкие возможности применения аморолфина в форме крема для лечения грибковых инфекций различной локализации. Профессор Е.А. Аравийская прокомментировала результаты двойного слепого исследования, целью которого было определить наиболее эффективную и безопасную концентрацию аморолфина в форме крема. В исследовании с подбором дозы приняли участие 725 пациентов с микозом кожных складок, обширных участков тела или стоп. Лечение аморолфином в форме крема с концентрацией 0,125; 0,25 или 0,5% среди пациентов проводилось случайным образом. По данным исследования, через неделю после окончания лечения посев был отрицательным у 80,5; 81,3 и 84,8% пациентов, получавших 0,125; 0,25 или 0,5%-ный крем аморолфин соответственно. Различия не были статистически значимыми. Авторы пришли к выводу, что 0,25%-ная концентрация аморолфина обеспечивала достаточный фунгицидный



**Д.м.н., профессор
Е.А. Аравийская**

эффект без увеличения риска развития нежелательных явлений¹¹. По словам профессора А.В. Самцова, в другом исследовании были получены доказательства эффективности и безопасности аморолфина в форме 0,25%-ного крема по сравнению с 1%-ным кремом клотримазола у пациентов с микозом гладкой кожи туловища (*tinea corporis*)¹². Установлено, что межгрупповое сравнение показателей микологического излечения и клинического улучшения не выявило каких-либо существенных различий между аморолфином и клотримазолом. Сделан вывод, что аморолфин 0,25%-ный крем является эффективным и безопасным и сопоставим с клотримазолом при лечении *tinea corporis*. В исследованиях показано место аморолфина в форме крема в современных схемах лечения поверхностных микозов кожи. По данным онлайн-опроса медицинских работников в Индии, выяснилось, что более 50% пациентов сообщали о рецидивировании онихомикоза, дерматомикоза стоп, подтвержденных лабораторным исследованием. Па-

⁹ Gupta A.K., Ryder J.E., Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis. *Dermatol. Clin.* 2003; 21(3): 481–489.

¹⁰ Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.T., et al. Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24(8): 910–915.

¹¹ Del Palacio A., Gip L., Bergstraesser M., Zaug M. Dose-finding study of amorolfine cream (0.125%, 0.25% and 0.5%) in the treatment of dermatomycoses. *Clin. Exp. Dermatol.* 1992; 17(1): 50–55.

¹² Banerjee M., Ghosh A.K., Basak S., et al. Comparative evaluation of effectivity and safety of topical amorolfine and clotrimazole in the treatment of tinea corporis. *Indian J. Dermatol.* 2011; 56(6): 657–662.



пациентам с жалобами на рецидив инфекции в 72,45% случаев назначали аморолфин в форме крема, учитывая меньшую вероятность развития резистентности и синергический эффект, который он оказывает с пероральными противогрибковыми препаратами. В свою очередь, лак для ногтей с аморолфином в связи с его хорошей переносимостью, меньшей вероятностью рецидива грибковой инфекции и лучшей проникающей способностью назначали 82,18% пациентов. Таким образом, применение препаратов аморолфина было связано с высокой клинической и микологической эффективностью, меньшим числом рецидивов заболевания¹³.

Профессор Е.А. Аравийская проанализировала результаты метаанализа, в котором оценивали и сравнивали эффективность местных противогрибковых препаратов, применяемых при лечении дерматофитии с использованием комбинированных методов лечения. Получены данные, что при оценке частоты достижения устойчивого результата лечения (полная микологическая излеченность и отсутствие рецидивов) лучшие результаты были достигнуты у пациентов, получавших крем с аморолфином. Проведенный сравнительный анализ эффективности топических противогрибковых препаратов показал, что аморолфин имеет тенденцию превосходить большинство противогрибковых средств, за исключением бутенафина, нафтифина и тербинафина¹⁴.

Докладчик отметила, что чаще всего о применении аморолфина в форме крема сообщают коллеги из Индии. Это связано с существенным ростом новых случаев дерматофитной

инфекции, возбудители которой демонстрируют резистентность к классическим противогрибковым препаратам, в частности к тербинафину. Рост резистентности дерматофитов обусловлен ранним назначением, бесконтрольным и неадекватным применением противогрибковых средств, а также несоблюдением предписанных схем лечения. Согласно современным данным, аморолфин – уникальное противогрибковое средство, которое действует на два разных фермента, участвующих в биосинтезе стероидов, что приводит к истощению эргостерола. Двойной механизм действия делает аморолфин мощным фунгистатическим и фунгицидным средством. Кроме того, аморолфин в сочетании с другими противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, тербинафин, итраконазол и флуконазол, вызывает усиление фунгистатической активности в отношении *T. mentagrophytes*¹⁵.

Следует отметить, что применение аморолфина официально закреплено в различных современных руководствах по лечению инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей, в числе которых особое место занимают грибковые инфекции. При этом отмечается, что аморолфин эффективен в лечении микотической инфекции как в форме лака для ногтей, так и в виде крема¹⁶.

В клинических рекомендациях по лечению грибковых инфекций кожи, изданных в 2019 г. в Японии, указано, что после наружного применения один раз в день в течение двух недель крема аморолфина в 86,7% случаев у пациентов с кандидозным интертриго наступает полная микологическая излеченность¹⁷.

По словам профессора Е.А. Аравийской, в 2020 г. была разработана новая форма аморолфина для местного применения в виде лосьона с концентрацией 0,25%, который предназначен специально для использования в случае обширных поражений и очагов на волосистых участках тела, в том числе волосистой части головы. В клиническом исследовании III фазы оценивали и сравнивали противогрибковую эффективность и безопасность лосьона аморолфина 0,25% и крема с аморолфином 0,25% у пациентов с дерматофитией. Показано, что лосьон аморолфина не уступал в клинической и микологической эффективности аморолфину в форме крема, хорошо переносился пациентами с грибковыми инфекциями и имел благоприятный профиль безопасности¹⁸.

Далее эксперты обсудили результаты регистрационного клинического исследования 0,25%-ного крема аморолфина при лечении микоза стоп в России. Дизайн исследования представил профессор А.В. Самцов. Проведено рандомизированное многоцентровое, открытое в параллельных группах, клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата аморолфин в форме 0,25%-ного крема (Гленмарк, Индия) в сравнении с препаратом Лоцерил, 0,25%-ный крем (Галдерма, Франция) при лечении микоза стоп. Исследование проводилось с 03.12.2021 г. по 29.07.2022 г. с участием 200 взрослых пациентов в восьми клинических центрах. Первичная цель исследования – оценить и сравнить эффективность препарата аморолфин (0,25%-ный крем)

¹³ Jadhwar S., Bag G., Mubashir S., Sen D. Place in therapy of topical amorolfine in the management of onychomycosis and tinea pedis: a survey to understand Indian dermatologists' perspective. *Ind. J. Clin. Exp. Dermatol.* 2024; 10 (2): 149–154.

¹⁴ Rotta I., Ziegelmann P.K., Otuki M.F., et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol.* 2013; 149 (3): 341–349.

¹⁵ Bag G., Mubashir S., Sen D. Place in therapy of topical amorolfine in the management of onychomycosis and tinea pedis: a survey to understand Indian dermatologists' perspective. *Ind. Dermatol. Online J.* 2020. <https://www.ijced.org/html-article/21921>.

¹⁶ Seth G.S. Medical College & K.E.M. Hospital Guidelines for Antimicrobiol Therapy and Prophylaxis. Version 1.4. 2022.

¹⁷ Mochizuki T., Tsuboi R., Iozumi K., et al. Guidelines for the management of dermatomycosis (2019). *J. Dermatol.* 2020; 47 (12): 1343–1373.

¹⁸ Rao M.K.P., Siddanajappa L., Sidana N., et al. Efficacy and safety of amorolfine lotion 0.25% w/v compared to amorolfine cream 0.25% w/w in patients with superficial fungal infections of the skin: a multi-center, randomized, open-label, active-controlled, non-inferiority phase III clinical trial. *Cureus.* 2024; 16 (5): e60162.

по сравнению с препаратом Лоцерил в форме крема в контексте выздоровления при местном применении при лечении микоза стоп. Дополнительной целью была оценка и сравнение безопасности и переносимости 0,25%-ного крема аморолфина по сравнению с препаратом Лоцерил при местном применении при лечении микоза стоп. Критерии выздоровления: микологическое выздоровление (отрицательный результат исследования с КОН); клиническое выздоровление (показатель общей тяжести симптомов и признаков – менее двух, показатель тяжести каждого симптома и признака – менее одного балла).

Профессор Е.А. Аравийская акцентировала внимание на подходах к клинической оценке симптомов и признаков микоза в ходе наблюдения. Врачом-исследователем на визите скрининга были оценены шесть симптомов и признаков микоза (эритема, шелушение, зуд кожи, мацерация, жжение, трещины) с присвоением одной из следующих четырех степеней тяжести: 0 – проявления отсутствуют (полное отсутствие симптомов или признаков); 1 – легкая (легкие проявления); 2 – средняя (проявления определенно присутствуют); 3 – тяжелая (выраженные интенсивные проявления). Согласно критериям включения, у всех пациентов результат микологического исследования с КОН на скрининге был положительным. Как отметил профессор А.В. Самцов, основной анализ эффективности заключался в проверке гипотезы

эквивалентности исследуемого препарата аморолфина в форме 0,25%-ного крема по сравнению с препаратом Лоцерил в отношении первичной точки. Основной анализ эффективности выполняли в популяции PP (*per protocol*). В нее входили все участники, которые:

- соответствовали всем критериям отбора;
- применяли препарат не менее 75% и не более 125% от назначенной длительности терапии в днях;
- пропустили не более двух дней лечения подряд;
- прошли оценку в пределах обозначенного временного окна для визитов без нарушения протокола.

Установлено, что доли участников, у которых отмечено клиническое и микологическое выздоровление на фоне терапии к 42-му дню наблюдения, составили в популяции PP: в группе аморолфина – 95%, Лоцерила – 97%, всего – 96%. В популяции mITT (modified intention-to-treat): в группе аморолфина – 95%; Лоцерила – 97%; всего – 95,5%. Полученные данные анализа первичной конечной точки в популяциях PP и mITT подтвердили эквивалентность исследуемого препарата аморолфин и препарата сравнения Лоцерил в отношении клинического и микологического выздоровления. Таким образом, была доказана эквивалентность сравниваемых препаратов по первичному показателю эффективности.

Всего в ходе проведения исследования было зарегистрировано 37 не-

желательных явлений: 19 – у 17 пациентов в группе аморолфина, 18 – у 12 пациентов в группе Лоцерила. Группы исследования статистически значимо не различались по частоте нежелательных явлений. Серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано ни в одной группе.

Анализ данных по безопасности проводили в популяции безопасности, включавшей 200 участников, которые были рандомизированы и получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата: 101 пациент в группе аморолфина и 99 пациентов в группе препарата сравнения Лоцерил. Среди нежелательных явлений в группах аморолфина в форме крема и Лоцерила наиболее частыми были отмечены головная боль – 4 и 3%; респираторная вирусная инфекция – 2 и 1%; повышение уровня артериального давления – 1 и 1% соответственно.

В завершение своего выступления эксперты пришли к выводу, что в результате проведенного исследования была продемонстрирована терапевтическая эквивалентность исследуемого 0,25%-ного крема аморолфина (Гленмар, Индия) препарату сравнения Лоцерил, 0,25%-ный крем (Галдерм, Франция) в отношении частоты клинического и микологического выздоровления у взрослых пациентов с микозом стоп. Профиль безопасности 0,25%-ного крема аморолфина клинически и статистически не отличался от профиля безопасности препарата сравнения.

Аморолфин: от теории к практике

В заключительном докладе доцент кафедры дерматовенерологии, заведующая дерматологическим отделением микологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России, к.м.н. Любовь Павловна КОТРЕХОВА подробно остановилась на практических

вопросах применения аморолфина в клинической практике лечения микозов. Она отметила, что микозы кожи и ее придатков – самые распространенные грибковые заболевания человека. Несмотря на внедрение в практику новых лекарственных препаратов, распространенность микозов с каждым годом увеличива-



К.м.н.
Л.П. Котрехова



ется среди лиц всех возрастных групп^{19,20}.

Поверхностные микозы кожи и ее придатков характеризуются хроническим, рецидивирующим течением и сопровождаются снижением качества жизни пациентов. Распространению грибковых инфекций среди населения способствует низкая обращаемость больных за медицинской помощью и тенденция к самолечению наружными средствами. По словам докладчика, основными возбудителями дерматомикозов являются дерматофиты. Однако спектр возбудителей поверхностных микозов кожи постепенно меняется. В клинической практике участились случаи, когда условно-патогенные возбудители и сапрофиты становятся причиной развития грибкового процесса. Отмечено увеличение доли резистентных штаммов *Candida* spp., единичные случаи резистентности дерматомицетов. Среди возбудителей микозов кожи любой локализации, кроме волосистой части головы, продолжает доминировать *T. rubrum*. Наблюдается учащение микозов волосистой части головы, кожи, ногтей, вызванных *T. tonsurans*, у спортсменов и лиц, посещающих спортивные залы. Зарегистрировано значительное увеличение частоты заражения *Malassezia folliculitis*. В связи с поездками за рубеж у жителей нашей страны выявлены единичные случаи редких возбудителей, например *Tinea nigra* – *Hortaea werneckii*, *T. schoenleinii*. В настоящее время в популяции наблюдается увеличение распространенности вариантов микозов, которые вызываются полирезистентными микромицетами (*C. auris*, *Fusarium* spp.,

Scopulariopsis brevicaulis). Отмечено появление «индийских штаммов» *T. Indotinea*, резистентных к тербинафину.

По данным исследований, в европейских странах наблюдается увеличение случаев микозов, вызванных дерматофитами, резистентными к антимикотической терапии. Таким образом, появление и распространение устойчивых к лечению возбудителей микозов приводит к резкому снижению эффективности противогрибковой терапии²¹.

Кроме того, к факторам, влияющим на эффективность лечения поверхностных микозов кожи и ее придатков, относят низкий уровень знаний лечащих врачей о клинических проявлениях поверхностных микозов кожи, несовершенство или недоступность современных методов диагностики в реальной практике, нерациональное применение антимикотиков наружного действия, широкое применение ГКС и комбинированных ГКС-препаратов для наружной терапии дерматомикозов.

Как отметила Л.П. Котрехова, ограниченный выбор противогрибковых препаратов системного и местного действия, обладающих широким спектром противогрибковой активности, оказывает существенное влияние на качество ведения пациентов с поверхностными микозами кожи и ее придатков.

Сегодня на фармацевтическом рынке появился новый препарат в лекарственной форме крема, содержащий 0,25% аморолфина. Препарат продемонстрировал высокую активность в отношении как наиболее распространенных, так и редких возбудителей грибковых поражений кожи. Он оказывает фунгистатическое

и фунгицидное действие. Крем аморолфин предназначен для лечения микоза стоп (*tinea pedis*), кистей (*tinea manum*), гладкой кожи и кожных складок (*tinea corporis*), в т.ч. вызванного *Candida* spp. Кроме того, аморолфин в форме крема показан для лечения отрубевидного лишая (*pityriasis versicolor*), вызванного дрожжами рода *Malassezia*.

В ряде случаев при отсутствии лечения онихомикоз может стать причиной развития микоза гладкой кожи. Как известно, грибковая инфекция, вызванная антропофильными грибами, может длительно существовать на ограниченной площади и иметь единственную локализацию, при условии иммунокомпетентности и отсутствии генетической предрасположенности у человека. Однако при иммунодефицитах, нарушении кровообращения и других эндогенных и экзогенных факторах риска онихомикоз становится причиной распространенных форм микотического поражения кожи и ее придатков²².

Препаратом выбора для комплексной противогрибковой терапии у пациентов с онихомикозом и микозом гладкой кожи является аморолфин в формах лака для ногтей и 0,25%-ного крема. Крем и лак для ногтей аморолфин (Офломил) – надежный тандем в решении проблемы эффективного лечения микоза стоп с онихомикозом.

В завершение своего выступления Л.П. Котрехова отметила, что для эффективного лечения микозов кожи и ее придатков необходимо использовать современные препараты для местного применения, обладающие фунгицидным и фунгистатическим действием и широким спектром противогрибковой активности. ●

¹⁹ Kemna M.E., Elewski B.E. A U.S. epidemiologic survey of superficial fungal diseases. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 35 (4): 539–542.

²⁰ Nandedkar-Thomas M.A., Scher R.K. An update on disorders of the nails. J. Am. Acad. Dermatol. 2005; 52 (5): 877–887.

²¹ Saunte D.M.L., Pereiro-Ferreirós M., Rodríguez-Cerdeira C., et al. Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2021; 35 (7): 1582–1586.

²² Самцов А.В., Аравийская Е.Р., Котрехова Л.П., Ключарева С.В. Инфекционные болезни кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024.

ОФЛОМИЛ

ДЕРМА

**СОВРЕМЕННЫЙ
ТОПИЧЕСКИЙ
ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ
ПРЕПАРАТ С НИЗКИМ
РИСКОМ РАЗВИТИЯ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ^{1,2}**

ЕДИНСТВЕННЫЙ

аморолфин в форме крема
на территории РФ^{1,2}

**УНИКАЛЬНЫЙ ФУНГИЦИДНЫЙ
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**

высокоактивен в отношении грибов,
включая резистентных к другим
антимикотикам²

АКТИВНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ КРЕМА

сохраняется в коже в течение нескольких суток²

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ —

1 раз в день²



1. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), поиск по МНН Аморолфин на 01.09.2024[электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>.

2. Инструкция по медицинскому применению (Листок вкладыш) ОФЛОМИЛ ДЕРМА 0,25%, крем для наружного применения от 20.03.2024, ЛП-№(00/0926)-(ПГ-РУ) доступно на <https://portal.eaeunion.org/> на 01.09.2024. Поиск по МНН Аморолфин на 01.09.2024.

Торговое название препарата: Офломил Дерма® **Международное непатентованное название (МНН):** Аморолфин **Лекарственная форма:** крем для наружного применения **Состав:** в 1 г крема содержится 2,5 мг аморолфина (в виде гидрохлорида) **Показания к применению.** Показан к применению у взрослых для этиотропного лечения грибковых поражений, вызванных дерматофитами: дерматофития стоп (*trinea pedis*, «стопа атлета»), дерматофития кистей (*trinea manuum*), дерматофития гладкой кожи и кожных складок (*trinea corporis*, *trinea inguinalis*), паховая дерматофития (*trinea cruris*), разноцветный (отрубевидный) лишай (*pityriasis versicolor*). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к аморолфину или к любому из вспомогательных веществ, период беременности и грудного вскармливания. **Особые указания.** Следует избегать попадания препарата в глаза, уши и на слизистые оболочки. При попадании крема в глаза необходимо немедленно промыть их водой. В случае возникновения системной или местной аллергической реакции после применения препарата следует немедленно прекратить его применение, осторожно очистить кожу от препарата. Не применять препарат повторно! При микозах стоп и кистей следует избегать использования декоративного лака для ногтей или накладных искусственных ногтей. Содержит стеариловый спирт, который может вызвать местные кожные реакции (например, контактный дерматит). **Данных о применении препарата у детей нет.** **Побочное действие.** При применении препарата нежелательные реакции отмечаются редко и в большинстве случаев в легкой степени (раздражение кожи, зуд, зуд, чувство жжения). По данным постмаркетингового использования отмечены гиперчувствительность (системная аллергическая реакция) и контактный дерматит с неизвестной частотой. Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

glenmark

ООО «Гленмарк Импэкс» Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, БЦ «Вивальди Плаза»

Тел./Факс 7 499 951 00 00 www.glenmarkpharma.com / www.glenmark-pharma.ru №RUS-OFLCR-001_08-2024

Реклама



Топическая терапия ксерозов кожи: инновации в практику



Ксероз считается патологическим состоянием, оказывающим неблагоприятное влияние на здоровье и качество жизни человека. Инновационным направлением в топической терапии ксерозов кожи было посвящено выступление профессора кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Елены Сергеевны СНАРСКОЙ, состоявшееся при поддержке компании «Дерматологические Лаборатории Урьяж» в рамках XXIV Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов (Москва, 18 сентября 2024 г.). Особый акцент был сделан на результатах применения средств гаммы Ксемоз у пациентов с сухой кожей, склонной к атопии.

Ксероз может представлять собой самостоятельное явление либо сопровождать другие патологические состояния, в частности дерматозы. На тяжесть ксероза могут оказывать влияние генетика человека, старение, этнос, факторы окружающей среды и некоторые другие. Ксероз характеризуется повышенной сухостью кожи, причиной которой в первую очередь является нарушение кожного барьера. Эластичность кожи уменьшается, сухость становится клинически очевидной.

В соответствии с градацией степени выраженности ксероза выделяют сухую кожу (утолщенная сухая кожа); очень сухую кожу (выраженное огрубление и утолщение кожи, мелкие морщины);

очень сухую кожу с шелушением (шелушение, покраснение, трещины). При ксерозе повышенная сухость кожи сопровождается ощущениями зуда и стягивания. По оценкам исследователей, около 75% людей с ксерозом имеют чувствительную кожу¹. Такая кожа реагирует на косметические средства, лекарственные препараты, воздействие внешней среды. Ввиду этого особого внимания заслуживают средства серии Ксемоз для ухода за сухой, очень сухой и чувствительной кожей с профилактическим и лечебным действием, разработанные компанией «Дерматологические Лаборатории Урьяж». Средства линейки Ксемоз для лечения ксероза обладают следующими достоинствами:

- 1) быстро успокаивают раздражение и зуд;
- 2) восстанавливают и поддерживают кожный и иммунный барьер;
- 3) обеспечивают продолжительный комфорт;
- 4) уменьшают частоту обострений.

Согласно последним данным о микробиоме кожи при атопическом дерматите (АтД), он менее разнообразен по сравнению с микробиомом нормальной кожи, при этом снижение разнообразия микробиома отмечается во время обострения заболевания. Несомненно, поддержание баланса микробиомного сообщества очень важно, поскольку с его помощью уси-

¹ Misery L., Ezzedine K., Corgibet F., et al. Sex-and age-adjusted prevalence estimates of skin types and unpleasant skin sensations and their consequences on the quality of life: Results from a study of a large representative sample of the French population. Br. J. Dermatol. 2019; 180 (6): 1549–1550.

URIAGE

EAU THERMALE

НОВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ЗАПАТЕНТОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ*
МИКРОБИОМ

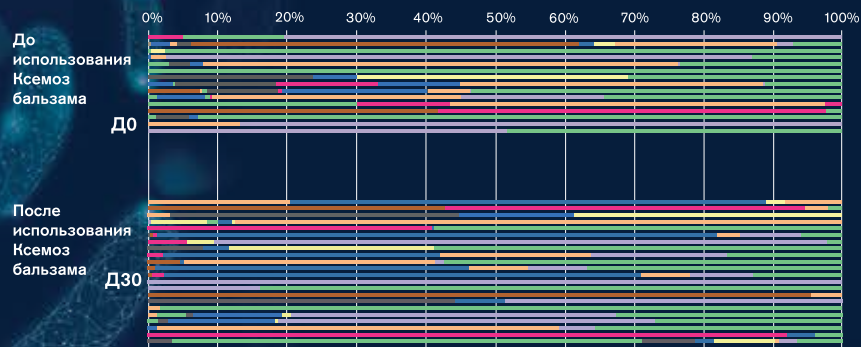


УСИЛЕНИЕ
МИКРОБИОМНОГО
БАРЬЕРА В 3 РАЗА

Ксемоз

Для сухой кожи и кожи,
склонной к атопической экземе

Начиная с 1 месяца применения
значительное **УВЕЛИЧЕНИЕ**
МНОГООБРАЗИЯ полезных бактерий
в микробиомном сообществе кожи¹



89%

МЕНЬШЕ ЗУДА²

-64%

SCORAD²

+65%

УЛУЧШЕНИЕ
КАЧЕСТВА
ЖИЗНИ²

*Запатентованная технология, основанная на микробиоме

¹Метагеномный анализ V1 V3 DNAr 16s. Исследование микробиома кожи детей и взрослых, страдающих от атопического дерматита и которые наносили Ксемоз Липидовосстанавливающий бальзам в течение 30 дней: Увеличение многообразия полезных бактерий в микробиомном сообществе кожи через 30 дней после использования в сравнении с периодом неиспользования. ²Клиническое исследование под контролем дерматолога: 38 детей.



Согласно последним данным о микробиоме кожи при атопическом дерматите, он менее разнообразен по сравнению с микробиомом нормальной кожи, при этом снижение разнообразия микробиома отмечается во время обострения заболевания. Несомненно, поддержание баланса микробиомного сообщества очень важно, поскольку с его помощью усиливаются и поддерживаются барьерные функции кожи. Этого можно добиться с помощью оптимальных препаратов для базового ухода за сухой кожей, склонной к атопии.

ливаются и поддерживаются барьерные функции кожи. Этого можно добиться с помощью оптимальных препаратов для базового ухода за сухой кожей, склонной к атопии.

Примером такого инновационного средства для усиления микробиомного барьера является Ксемоз бальзам, который улучшает микробиом и успокаивает кожу с первой аппликации. Эффективность бальзама Ксемоз обусловлена наличием активных ингредиентов и четырех запатентованных комплексов, разработанных Дерматологическими Лабораториями Урьяж:

- TLR2-Regul (патент) повышает иммунную защиту кожи, стимулирует выработку антимикробных пептидов;
- Chronoxine (патент) регулирует воспаление, стимулирует противовоспалительные медиаторы (липоксины и марезины) и регулирует провоспалительные медиаторы (PGE2, IL-8);
- Cerasterol-2F (патент) восстанавливает и защищает кожный барьер, укрепляет межклеточный цемент;
- Barriere Barrier (патент) защищает кожу от внешней агрессии, восстанавливает плотные соединения (клаудины), стимулирует синтез филаггрина.

Масло ши и масло иллипе смягча-

ют и питают кожу, создавая невидимую защиту от внешних негативных воздействий.

Уникальный бальзам Ксемоз благодаря активным ингредиентам (патенты Урьяж) быстро успокаивает кожу, увлажняет, уменьшает покраснение и зуд, оказывая пролонгированное действие в течение 48 часов.

Нежирная, трансформирующаяся в масло текстура позволяет бальзаму быстро впитываться в кожу, образуя гидролипидную пленку со стойким эффектом (защита в дополнение с эффектом резервуара).

Анализ разнообразия микробиома и общего количества кожной флоры, осуществленный по результатам метагеномного исследования, показал, что через месяц применения бальзама Ксемоз отмечается значительное улучшение разнообразия микробиома и трехкратное увеличение общего количества кожной флоры (некий пребиотический эффект).

При нарушении микробиомного баланса кожи отмечается рост патогенов, особенно золотистого стафилококка. В исследовании М.А. Ionescu (2009) было продемонстрировано преимущество TLR2-Regul в стимуляции антимикробных пептидов в коже при контакте с *Staphylococcus aureus*.

В другом исследовании была показана способность Chronoxine ускорять процесс разрешения воспаления и оказывать незамедлительное действие против расчесов².

Исследованиями доказаны эффективность Cerasterol-2F в восстановлении физического барьера кожи с помощью комплекса керамидов, фитостеролов и термальной воды Uriage (Barriere Barrier) в восстановлении плотных соединений (клаудинов) и стимуляции синтеза филаггрина – основных структур кожного барьера.

Комфортная текстура бальзама Ксемоз благоприятно влияет на комплаентность пациентов. Согласно опросу, 79% пациентов отметили, что бальзам хорошо впитывается и позволяет быстро одеться; 95% пациентов понравилось, что бальзам легко наносится и распространяется на коже; 100% пациентов оценили его прекрасную переносимость.

В завершение выступления профессор Е.С. Снарская подчеркнула, что средства гаммы Ксемоз позволяют решать основные проблемы пациентов с чувствительной сухой кожей, склонной к атопии, при этом обладают профилактическим и лечебным действием. Ксемоз – это большая группа эффективных уходовых средств, в которой присутствуют синдет и масло для очищения и защиты сухой кожи, спрей для оказания SOS-помощи, крем для питания очень сухой кожи, бальзам против раздражений и расчесов чрезвычайно сухой кожи и церат для экстремально сухих локализованных участков кожи. Кроме того, средства гаммы Ксемоз подходят как для взрослых, так и детей, даже новорожденных, помогая справиться с проблемами кожи и обеспечивая продолжительный комфорт. ●

² Chene L., et al. J Cosen Dermatol Sci Apple. 2015; 5: 151–166.



Российское общество
акушеров-гинекологов



ФГБУ «НМИЦ АГП им.
академика В.И. Кулакова»
Минздрава России

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ «РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2024



СУРГУТ И УФО

16 сентября



**ВОЛГОГРАД,
АСТРАХАНЬ**

8-9 октября



КРАСНОДАР

10-11 октября



ЕКАТЕРИНБУРГ

22-23 октября



ЧЕЛЯБИНСК

24-25 октября



УЛАН-УДЭ И ДФО

1 ноября



КАЗАНЬ

7-8 ноября



МОСКВА

15-16 ноября



УФА

12-13 декабря

Организационные вопросы:

Сергей Хилов

Моб.: +7 (929) 909-01-32

E-mail: school@roag-portal.ru

ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ! УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования, потому что именно мы его задаем



ROAG-PORTAL.RU



Акне: стратегия выбора эффективной системной и наружной терапии

Лечение акне остается одной из сложных проблем современной дерматологии. Современная стратегия лечения акне включает применение современных препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью. В рамках XXIV Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов состоялся симпозиум, посвященный актуальным вопросам лечения акне. Ведущие российские эксперты в области дерматологии и косметологии обсудили современные подходы к системной терапии акне, а также эффективность и безопасность применения современных комбинированных препаратов для местной терапии акне.



Д.м.н.,
профессор
А. В. Самцов

Как отметил заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Алексей Викторович САМЦОВ, появление изотретиноина 40 с лишним лет назад можно считать важным событием в дерматологии. На сегодняшний день

Важные аспекты терапии изотретиноином

изотретиноин по праву считается наиболее эффективным препаратом для лечения средних и тяжелых форм акне¹. По данным исследований, изотретиноин – единственный препарат, который таргетно воздействует на все звенья патогенеза акне². По мнению исследователей, системный изотретиноин является самым эффективным терапевтическим средством для лечения среднетяжелых форм акне, при этом побочные эффекты препарата четко дозозависимы³. Сегодня основными показаниями для назначения пациентам пероральной формы изотретиноина являются тяжелые формы акне; акне, сопровождающиеся выраженными психоэмоциональными расстройствами, склонностью к заживлению с образованием рубцов, а также неэффектив-

ность стандартной пероральной или местной терапии. Кроме того, отмечена необходимость применения изотретиноина в случае быстрого рецидива после отмены антибиотиков. В 2024 г. в клинические рекомендации Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology – AAD) по лечению акне в качестве возможных показаний к применению изотретиноина были добавлены акне легкой степени тяжести⁴. Ранее назначение изотретиноина рекомендуется при наличии как минимум двух пунктов в следующих случаях: акне в семейном анамнезе, начало заболевания в раннем возрасте, гиперсеборея, локализация на туловище, развитие рубцов, психоэмоциональная лабильность, поздние акне².

¹ Nast A., Dreno B., Bettoli V., et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016; 30 (8): 1261–1268.

² Gollnick H., Abanmi A.A., Al-Enezi M., et al. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31 (7): 4–35.

³ Sadeghzadeh-Bazargan A., Ghassemi M., Goodarzi A., et al. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies. Dermatol. Ther. 2021; 34 (1): e14438.

⁴ Reynolds R.V., Yeung H., Cheng C.E., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. 2024; 90 (5): 1006.e1–1006.e30.

XXIV Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

По словам докладчика, выбор оптимальной дозы изотретиноина по-прежнему остается актуальной проблемой. По данным систематического обзора 460 статей, стандартные дозы изотретиноина составляют 0,5–1 мг/кг в течение четырех месяцев, кумулятивная доза – 120–140 мг/кг. Ежедневная доза 0,1–0,3 мг/кг может быть рекомендована для применения на шесть и более месяцев в зависимости от переносимости. Отмечено, что низкие дозы изотретиноина могут быть эффективными и даже по конечному результату сравнимыми с высокими или оптимальными дозами препарата³.

Ранее в клинических рекомендациях ААД по лечению акне было рекомендовано применение сниженных суточных доз изотретиноина при среднетяжелых формах акне (0,25–0,4 мг/кг) с целью уменьшения риска развития побочных эффектов, а также снижения курсовой дозы изотретиноина⁵.

В обновленных рекомендациях 2024 г. эксперты ААД указывают, что традиционные дозы изотретиноина составляют 0,5–1 мг/кг, малыми считаются дозы до 0,5 мг/кг⁴.

Согласно рекомендациям Европейской академии дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology – EADV), опубликованным в 2016 г., пациентам с тяжелой степенью папулопустулезных акне показано использование изотретиноина в дозах 0,3–0,5 мг/сут. У пациентов с конглобатными акне рекомендуется применение изотретиноина в дозах 0,5 мг/сут и более. Длительность терапии должна составлять не менее шести месяцев, при недостаточной эффективности лечение

изотретиноином необходимо продолжить до полного очищения кожи и после этого еще в течение одного месяца¹.

Исследования последних лет показали, что схемы с низкими дозами изотретиноина могут быть связаны с такой же эффективностью и частотой рецидивов, как и схемы с более высокими дозами. Тем не менее имеющихся данных недостаточно для вынесения официальных рекомендаций⁴.

На сегодняшний момент в дерматологической практике появилась возможность применения изотретиноина, изготовленного по технологии LIDOSE. Запатентованная технология LIDOSE обеспечивает необходимые условия для эффективного и быстрого всасывания изотретиноина в кишечнике и увеличения его биодоступности. Установлено, что при приеме изотретиноина LIDOSE (Акнекутан) в отсутствие пищи его усвояемость достигает 70% в отличие от обычного изотретиноина, усвояемость которого при приеме без пищи составляет всего 37%.

Профессор А.В. Самцов представил результаты исследования, проведенного группой российских ученых под руководством член-корр. РАН, д.м.н., профессора О.Ю. Олисовой. В исследовании приняли участие 1044 пациента со среднетяжелой и тяжелой степенью акне. Пациенты получали терапию изотретиноином LIDOSE (Акнекутан) в суточной дозе 0,4–0,8 мг/кг. Курсовая доза составила 100–120 мг/кг, длительность терапии – 7–12 месяцев. Результаты исследования продемонстрировали биоэквивалентность изотретиноина LIDOSE в составе инновационного средства

для лечения акне (Акнекутан) в дозах 8 и 16 мг обычной форме изотретиноина в дозах 10 и 20 мг соответственно. После терапии у всех пациентов была достигнута клиническая ремиссия, для чего потребовалось от семи до 12 месяцев лечения в зависимости от суточной дозы препарата. Исследователи пришли к выводу, что изотретиноин LIDOSE (Акнекутан) является одним из наиболее высокоэффективных и безопасных системных ретиноидов для лечения акне среднетяжелой и тяжелой степени. Сравнительные исследования биодоступности и соответствующих фармакокинетических параметров продемонстрировали биоэквивалентность изотретиноина в составе инновационного препарата Акнекутан для лечения акне, который полностью соответствует таковому в оригинальном препарате⁶.

Еще одной актуальной проблемой ведения пациентов с акне является повышенный риск развития рецидивов. В различных литературных источниках наблюдается ряд противоречивых данных о частоте рецидивов акне после окончания лечения. Так, по данным Н. Gollnick и соавт., рецидивы акне встречаются в 25–30% случаев после первого курса терапии и зависят от возраста пациента². В другом исследовании показано, что вероятность рецидива заболевания при применении низких доз изотретиноина значительно возрастает, что требует более продолжительного курса лечения, чем при использовании стандартных схем⁷.

В ходе другого зарубежного исследования с участием 5000 больных с акне рецидивы заболевания наблюдались лишь в 1,67% случаев в период

⁵ Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. 2016; 74 (5): 945–973.

⁶ Олисова О.Ю., Кукес И.В. Обоснование дозового режима применения изотретиноина Lidose и опыт использования препарата в клинической практике при терапии акне. Российский журнал кожных и венерологических болезней. 2024; 27 (2): 179–187.

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; 171 (6): 1508–1516.



от шести месяцев до года после отмены препарата⁸.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют, что вероятность рецидива акне при применении низких доз изотретиноина значительно возрастает. Рецидивы развиваются реже при дозе более 120 мг/кг, чем при дозе менее 120 мг/кг. Оптимальные дозы при тяжелых формах акне составляют 120–150 мг/кг, при дозе 220 мг/кг рецидивов еще меньше⁵.

По мнению российских экспертов, рецидивы заболевания чаще всего обусловлены низкой суммарной дозой препарата или наличием различных эндокринологических и гинекологических заболеваний⁶.

На развитие рецидивов акне влияют следующие факторы:

- возраст до 16 лет, наследственная история тяжелых акне;
- длительно протекающие акне;
- гормональные изменения у женщин (поликистоз);
- прием препарата без пищи (за исключением Акнекутана);
- закрытые комедональные акне, множество макрокомедонов;
- прекращение лечения до полного очищения;
- курение;
- развитие гиперандрогенизма вследствие приема анаболиков при занятиях атлетикой⁹.

По словам профессора А.В. Самцова, к наиболее распространенным нежелательным явлениям изотретиноина, обусловленным его механизмом действия, относят хейлит и ксероз. По данным исследования, среди 3525 пациентов с акне среднетяжелой степени, получающих изотретиноин, хейлит отмечен у 100%, ксероз – у 95% пациентов. Повышение уровней триглицеридов и печеночных ферментов на фоне лечения встречается только в 3 и 2% случаев. Отмена

препарата потребовалась только у 5 (0,14%) больных⁸.

В отечественном исследовании среди побочных эффектов терапии изотретиноином все пациенты отмечали хейлит и ретиноевый дерматит лица, которые разрешались полностью при использовании увлажняющих кремов и стиков. У 5–10% участников отмечалось повышение уровней печеночных ферментов, триглицеридов и липопротеидов не более 20–30% от нормы, не требовавшее прекращения терапии. После окончания лечения показатели приходили в норму⁶.

Крем Перфэктоин® – современное эффективное и безопасное средство для борьбы с сухостью кожи, включая хейлит. Перфэктоин® обеспечивает длительное увлажнение кожи, способствует снижению сухости кожи и губ. Крем уменьшает выраженность ретиноевого дерматита и зуда кожи. Наносится два-три раза в день и чаще при необходимости в течение всего курса терапии изотретиноином.

Гель для коррекции постакне Постакнетин – дополнительное средство по уходу за кожей с четвертого – шестого месяца терапии. Рекомендуется для использования после стихания активного воспаления, когда пилинги и другие методы коррекции рубцов нельзя применять. Постакнетин может использоваться пациентами самостоятельно для коррекции рубцов и пигментных пятен после акне. Гель Постакнетин предотвращает появление рубцов, сглаживает уже сформировавшиеся элементы постакне, препятствует развитию пигментации. Кроме того, Постакнетин нормализует процессы заживления и оказывает противовоспалительный эффект.

Как отметил докладчик, в качестве профилактики потенциальных нежелательных явлений на фоне терапии изотретиноином следует соблюдать ряд условий. Прежде всего рекомендуется мыть лицо один раз в день мягкими очищающими средствами без мыла. При сухости кожи применять увлажняющие средства два-три раза в день. Также необходимо использовать фотозащитные средства SPF 25–50 для минимизации риска развития гиперпигментных пятен и морщин.

В алгоритм ведения пациентов с акне, получающих лечение изотретиноином, входит оценка функции печени и липидного обмена до лечения и через два месяца после начала терапии. При нормальных показателях продолжать мониторинг показателей функции печени и липидного обмена не нужно. Женщинам рекомендовано ежемесячно сдавать тест на беременность⁵.

В заключение доклада профессор А.В. Самцов привел данные Американского общества хирургов в области дерматологии (American Society for Dermatologic Surgery – ASDS). По мнению экспертов ASDS, нет достаточных доказательств оправдания отсрочки лечения поверхностными химическими пилингами и неабляционными лазерами, включая сосудистые лазеры и неабляционные фракционные устройства, у пациентов, которые получают или недавно получали изотретиноин¹⁰. В свою очередь, в обновленных рекомендациях AAD отмечено, что дермабразия всего лица, механическая дермабразия с помощью вращающихся устройств, абляционная лазерная обработка всего лица или других областей не рекомендованы в течение шести месяцев из-за повышенного риска побочных эффектов⁴.

⁸ Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol. Ther.* 2017; 30 (4).

⁹ Bagatin E., Costa C.S. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (8): 885–897.

¹⁰ Waldman A., Bolotin D., Arndt K.A., et al. ASDS Guidelines task force: consensus recommendations regarding the safety of lasers, dermabrasion, chemical peels, energy devices, and skin surgery during and after isotretinoin use. *Dermatol. Surg.* 2017; 43 (10): 1249–1262.

Новые возможности терапии акне: результаты сравнительного клинического исследования

В начале своего выступления заместитель директора по организационно-аналитической работе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, д.м.н., профессор Маргарита Рафиковна РАХМАТУЛИНА рассмотрела основные звенья патогенеза акне.

Согласно традиционным представлениям, в основе патогенеза акне лежат четыре механизма: увеличение продукции кожного сала; избыточный фолликулярный гиперкератоз, микробная колонизация *S. acnes* и высвобождение медиаторов воспаления в коже.

Воспаление при акне первично и предшествует фолликулярному гиперкератозу, а *S. acnes* принимает активное участие в формировании микрокомедонов.

Цели терапии акне – уменьшение воспаления, количества *S. acnes*, снижение образования кожного сала, а также уменьшение влияния андрогенов на сальные железы и нормализация митотической активности корнеоцитов сальной железы.

В исследованиях последних лет активно изучается роль микробиома кожи в развитии акне. Установлено, что в развитии акне важное значение имеют не только *S. acnes*, но и другие микроорганизмы. Так, на поверхности кожи также присутствуют *S. aureus*, которые вносят свой вклад в развитие патологических процессов. Концентрация этих микроорганизмов выше на участках кожи с акне по сравнению со здоровой кожей, при этом их популяция возрастает в зависимости от степени тяжести акне.

Критерием выбора терапии акне является степень тяжести заболевания: легкая, средняя и тяжелая. При акне легкой степени показано применение топической терапии с использованием ретиноидов, местных антибактериальных препаратов, БПО, азелаиновой кислоты и их

комбинаций. При акне средней и тяжелой степени тяжести наружная терапия при необходимости сочетается с системной терапией. Пациентам с акне очень тяжелой степени тяжести в качестве препаратов первой линии назначают системную терапию, в частности изотретиноин (Акнекутан).

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по лечению акне (2016), фиксированные комбинации для местного применения являются препаратами первого выбора при акне легкой и средней степени тяжести. По мнению экспертов, комбинация БПО и клиндамицина имеет максимально высокий уровень профессиональных рекомендаций при акне легкой и средней степени тяжести. Тяжелые и среднетяжелые узловатые акне являются показанием для назначения системной терапии изотретиноином¹.

К доказанным преимуществам комбинированных препаратов для наружного применения относят синергизм действия компонентов, улучшенную переносимость, снижение риска развития антибиотикорезистентности. Кроме того, назначение комбинированных топических препаратов позволяет сократить частоту нанесения лекарственных средств на кожу до одного раза в день и улучшить приверженность пациентов назначенному лечению. Взаимное усиление действия компонентов комбинированных препаратов позволяет воздействовать на все звенья патогенеза акне, нормализуя процесс кератинизации, уменьшая воспаление и элиминируя *S. acnes*.

В рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов (пересмотр 2023 г.) отмечено, что фиксированная комбинация 1%-ного клиндамицина и 5%-ного БПО является высокоэффективным методом наружной терапии акне (уровень рекомендаций А–В). Фиксированная комбинация Зер-



Д.м.н., профессор
М.Р. Рахматулина

калин Интенсив объединяет механизмы разнонаправленного противоугревого действия клиндамицина и БПО. Клиндамицин – антибиотик из группы линкозамидов, ингибирующий синтез белка в микробной клетке. Оказывает антибактериальное, противовоспалительное и антикомедогенное действие. Клиндамицин действует на всех основных этиологических агентов акне, значительно сокращает количество комедонов в отличие от других антибактериальных препаратов. По данным исследований, уровень резистентности микроорганизмов, вызывающих воспаление при акне, к клиндамицину в два раза ниже, чем к эритромицину¹¹.

В свою очередь, БПО характеризуется выраженным кератолитическим действием и оказывает антибактериальный эффект. Доказано, что БПО обладает неспецифическим бактерицидным действием, образуя активные формы кислорода, которые препятствуют появлению резистентных к клиндамицину микроорганизмов. Добавление БПО к клиндамицину обеспечивает важное конкурентное преимущество препарату Зеркалин Интенсив перед другими фиксированными комбинациями для наружного лечения акне в отношении снижения вероятности развития антибиотикорезистентности.

По словам докладчика, в настоящее время накоплена солидная доказательная база эффективности применения фиксированной комбинации

¹¹ Heba A., Alan S. Topical clindamycin preparations in the treatment of acnes vulgaris. Exp. Rev. Dermatol. 2009; 4 (2): 1–8.



БПО + клиндамицин (Зеркалин Интенсив) в лечении тяжелых акне. С.С. Zouboulis и соавт. в своем исследовании изучали эффективность, переносимость и безопасность двух фиксированных комбинаций для наружного применения в форме геля для лечения акне: клиндамицин + БПО и адапален + БПО. Показано, что обе комбинации обладают одинаковой эффективностью при лечении воспалительных и невоспалительных очагов акне, но комбинация клиндамицин + БПО (Зеркалин Интенсив) обеспечивает лучший общий результат лечения за более короткие сроки в сочетании со значительно лучшей переносимостью и более высоким профилем безопасности¹². Далее профессор М.Р. Рахматулина представила результаты российского открытого рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Зеркалин Интенсив в терапии акне различной степени тяжести. Исследование было проведено в Государственном научном центре дерматовенерологии и косметологии Минздрава России. В исследование включено 60 пациентов в возрасте 12–47 лет с акне различной степени тяжести, из них у 12 (20%) пациентов было диагностировано папулопустулезное акне легкой степени тяжести, у 41 (68,3%) – средней степени тяжести, у 7 (11,7%) – акне тяжелой степени тяжести. Первую группу (группу исследования) составили 30 пациентов, которые получали наружную терапию гелем Зеркалин Интенсив (1%-ный клиндамицин и 5%-ный БПО), вторую группу (группу сравнения) – 30 пациентов, которые получали наружную терапию гелем Эффезел (0,1%-ный адапален и 2,5%-ный БПО)¹³. Исследование включало скрининговый визит и фазу активного лечения (визиты два, три, четыре, пять) – через две недели, один, два и три

месяца после начала лечения. У всех пациентов оценивали степень тяжести акне, количество комедонов, папул, пустул, узлов, а также наличие осложнений, элементов постакне. Оценку эффективности терапии проводили по следующим критериям:

- клиническое выздоровление – полное исчезновение высыпных элементов;
- значительное улучшение – разрешение высыпаний не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными;
- улучшение – снижение выраженности патологического процесса не менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- отсутствие эффекта – снижение выраженности патологического процесса менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- ухудшение – отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали сопоставимую высокую эффективность геля Зеркалин Интенсив и геля Эффезел в терапии акне. Однако при использовании препарата Зеркалин Интенсив были установлены более раннее время наступления и эффективность в отношении полного клинического разрешения элементов акне по сравнению с Эффезелом. Также отмечен более выраженный положительный клинический эффект геля Зеркалин Интенсив в отношении разрешения узлов при тяжелой степени акне. Оценка эффективности терапии показала, что через один месяц терапии наблюдалось значительное улучшение у 9 (30%) пациентов, получающих Зеркалин Интенсив, и у 9 (30%) пациентов группы сравнения ($p = 1,000$); улучшение отмечено у 12 (40%) и 18 (60%) пациентов

соответственно ($p = 0,106$). Через два месяца использования препаратов Зеркалин Интенсив и Эффезел полное разрешение высыпаний наблюдалось у 11 (36,7%) и 6 (20%) пациентов соответственно ($p = 0,395$); значительное улучшение – у 13 (43,3%) и 11 (36,7%) пациентов соответственно ($p = 0,628$); улучшение – у 6 (20%) и 13 (43,3%) пациентов соответственно. Через три месяца терапии полное разрешение высыпаний отмечено у 24 (80%) пациентов группы Зеркалина Интенсив и у 12 (40%) пациентов группы Эффезела ($p = 0,088$); значительное улучшение – у 5 (16,7%) и у 11 (36,6%) пациентов ($p = 0,236$); улучшение – у 1 (3,3%) и 7 (23,3%) пациентов соответственно.

В ходе исследования серьезных нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых препаратов, не зарегистрировано. При применении геля Эффезел у 20 (70,0%) пациентов, начиная со второй недели использования, отмечалось появление незначительной сухости кожи и покраснения, купируемое при применении эмолентов. При использовании геля Зеркалин Интенсив побочных явлений не отмечалось. По словам докладчика, отсутствие побочных эффектов на фоне применения геля Зеркалин Интенсив может достигаться благодаря наличию в его составе вспомогательных компонентов (глицерола и диметикона), которые способствуют увлажнению кожи и ее защите от сухости и раздражения.

Подводя итог своего выступления, профессор М.Р. Рахматулина подчеркнула, что применение эффективной фиксированной комбинации клиндамицин + БПО (Зеркалин Интенсив) в наружной терапии акне позволяет достичь полного разрешения высыпаний в короткие сроки и значительно повысить приверженность пациентов к лечению. ●

¹² Zouboulis C.C., Fischer T.C., Wohlrab J., et al. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis*. 2009; 84: 223–229.

¹³ Рахматулина М.Р., Кондрахина И.Н., Егорова Е.П. и др. Эффективность и безопасность комбинированного препарата (5% бензоила пероксид / 1% клиндамицин) в терапии акне различной степени тяжести: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024; 100 (2): 42–51.

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ^{1,2}

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне^{3,4}
- обеспечивает меньшую частоту развития рецидивов³



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина²
- Сокращение суточной и курсовой доз²
- Снижение зависимости от приема с пищей^{5,6}

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

www.jadran.ru



Реклама

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акнекутан
2. Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А. Данные находятся в досье компании
3. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for treatment of acne / Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV) 2016; 30 (8): 1261-8 (Наст А., Дрено Б., Беттоли В. и др. Европейский Дерматологический Форум. Европейские научно обоснованные (S3) рекомендации по лечению акне / Журнал Европейской академии дерматологии и венерологии 2016; 30(8): 1261-8
4. J Am Acad Dermatol 2024; 90:1006.e1-30 (Журнал Американской Академии Дерматологии 2024; 90:1006.e1-30)
5. Аравийская Е.Р. Фарматека 2017; Ns: 1-17
6. Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003. Данные находятся в досье компании

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

План научно-практических мероприятий РОДВК на 2024 год



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»



ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ
ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА
РОССИИ

Утвержден решением 24 Конференции РОДВК 19 сентября 2023 года.

1 марта
Самара



XII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области

Организуется Самарским региональным отделением РОДВК

29 марта
Ульяновск



Конференция дерматовенерологов и косметологов Ульяновской области

Организуется Ульяновским региональным отделением РОДВК

5 апреля
Рязань



VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа

Организуется Рязанским региональным отделением РОДВК

19 апреля
Грозный



VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа

Организуется Чеченским региональным отделением РОДВК

23–24 мая
Волгоград



XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа

Организуется Волгоградским региональным отделением РОДВК

7 июня
Владивосток



III Конференция дерматовенерологов и косметологов Дальневосточного федерального округа

Организуется Приморским региональным отделением РОДВК

6 сентября
Астрахань



Конференция дерматовенерологов и косметологов Астраханской области

Организуется Астраханским региональным обществом РОДВК

17–20 сентября
Москва



XXIV Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

Организуется Российским обществом дерматовенерологов и косметологов

4 октября
Севастополь



X Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма

Организуется региональными отделениями РОДВК г. Севастополь и Республики Крым

17–18 октября
Новосибирск



XIV Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа

Организуется Новосибирским региональным отделением РОДВК

24–26 октября
Санкт-Петербург



XVIII «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»

Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением РОДВК

14–15 ноября
Казань



XIV Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа

Организуется региональным отделением РОДВК Республики Татарстан

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников



Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу





Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама