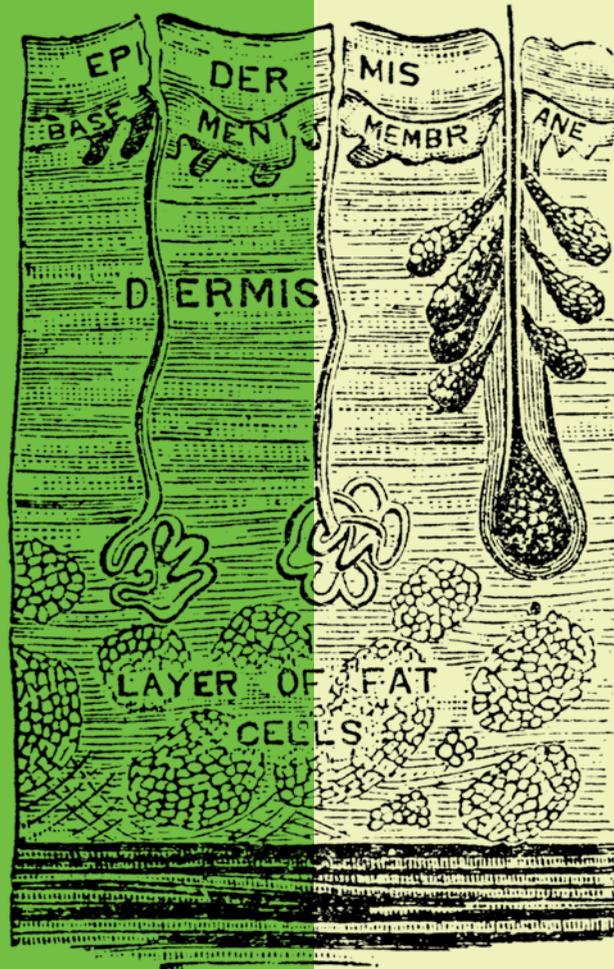


ЭФФЕКТИВНАЯ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

1

ТОМ 20
2024ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ № 1

Перспективный системный биологический препарат для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза

18

Комплексная терапия мелазмы с использованием широкополосного импульсного света и препарата на основе гликолевой и транексамовой кислот

34

Эффективность топических глюкокортикостероидов в терапии контактного дерматита

46


umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» 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



Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 1.
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. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
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)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 1.
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. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
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)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
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)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, 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, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, 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, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
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, L.S. KRUGLOVA, Ye.V. LIPOVA,
S.A. MASYUKOVA, A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N.
PERLAMUTROV, I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN,
A.N. KHLEBNIKOVA, A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, 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. NEZNANOV,
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. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

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

Корректор Е. САМОЙЛОВА

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

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. 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. CHEHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

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

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

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

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

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

Содержание

Клинические исследования

- Л.С. КРУГЛОВА, Н.О. ПЕРЕВЕРЗИНА
Риски инфекционных заболеваний у пациентов с псориазом кожи, принимающих генно-инженерные препараты: данные собственного исследования 6
- И.С. ВЛАДИМИРОВА, Л.С. КРУГЛОВА
Эффективность терапии ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом и показатели качества жизни больных псориазом 18
- Е.М. МАРКЕЛОВА, Л.С. КРУГЛОВА, Н.В. ГРЯЗЕВА
Опыт применения различных форм цинка пиритиона при себорейном дерматите 28
- Л.С. КРУГЛОВА, А.В. БЕЗБОРОДОВА, В.Э. КАЗАРЯН, А.Т. СЕМИЗИДИС, Н.В. ГРЯЗЕВА
Результаты исследования эффективности комплексной терапии, включающей топические средства Liftactiv B3 и IPL-терапию, в лечении пациентов с мелазмой 34
- А.С. РОМАЩЕНКО
Сравнительная характеристика методов лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, перенесших ковидную инфекцию 40
- Л.С. КРУГЛОВА, А.В. БЕЗБОРОДОВА, Л.А. РУБЦОВА, Л.С. ХОЛУПОВА, Е.А. ШАТОХИНА
Контактный дерматит: современное состояние проблемы 46
- С.Н. ГРЕСЬ, А.Г. СТЕНЬКО, Н.В. ГРЯЗЕВА
Эффективность микроиглового радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты в комплексной терапии инволютивных изменений кожи лица 52

Обзор

- Л.С. КРУГЛОВА, Е.В. ИКОННИКОВА, Н.Е. МАНТУРОВА, А.Г. СТЕНЬКО
Топическая гиалуронидаза: возможности эффективного применения в дерматологии и косметологии 56

Лекции для врачей

- К.А. УСКОВА, О.Е. ГАРАНИНА, А.О. УХАРОВ, И.А. КЛЕМЕНОВА, С.В. ГАМАЮНОВ, А.М. МИРОНЫЧЕВА, В.И. ДАРДЫК, А.В. БУРДАКОВ, Я.Л. СТЕПАНОВА, В.А. САЙФУЛЛИНА, С.С. КОРОТКИЙ, И.Л. ШЛИВКО
Искусственный интеллект как инструмент популяционного скрининга опухолей кожи 62
- С.И. СУРКИЧИН, Л.С. КРУГЛОВА, Р.Ю. МАЙОРОВ
Перспектива фотодинамической терапии в лечении гипертрофической формы онихомикоза 72
- А.Р. ЕРЕШКО
Современные представления о диффузной алопеции 78
- А.С. ПОПОВА
Современные подходы к терапии периорбитальных вен 82

Клиническая практика

- Р.А. РАВОДИН, Л.С. КРУГЛОВА, С.П. СЕЛЕЗНЕВ
Регресс ринофимы на фоне фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи кончика носа 84

Медицинский форум

- Протеогликаны волосяного фолликула и эффективность заместительной протеогликановой терапии при разных формах потери волос 90
- Экспосом и возрастные изменения микробиома кожи 96

Contents

Clinical Studies

- L.S. KRUGLOVA, N.O. PEREVERZINA
Risks of Infectious Diseases in Psoriasis Patients Treated with Biological Agents: Original Study
- I.S. VLADIMIROVA, L.S. KRUGLOVA
Efficacy of Therapy with the Interleukin-23 Inhibitor a Guselkumab and Quality of Life Indicators in Patients with Psoriasis
- E.M. MARKELOVA, L.S. KRUGLOVA, N.V. GRYAZEVA
The Experience of Zinc Pyrithione Application for Seborrheic Dermatitis
- L.S. KRUGLOVA, A.V. BEZBORODOVA, V.E. KAZARYAN, A.T. SEMIZIDIS, N.V. GRYAZEVA
Research Results of Complex Therapy Efficiency, Including Topical Medications Liftactiv B3 and IPL-Therapy in the Treatment of Patients with Melasma
- A.S. ROMASHCHENKO
Comparative Characteristics of Methods of Inflammatory Periodontal Diseases in Patients After COVID Infection
- L.S. KRUGLOVA, A.V. BEZBORODOVA, L.A. RUBTSOVA, L.S. KHOLUPOVA, E.A. SHATOKHINA
Contact Dermatitis: Current Standing of the Issue
- S.N. GRES, A.G. STENKO, N.V. GRYAZEVA
The Effectiveness of Microneedle Radiofrequency Lifting and Injectable Fillers Based on Hyaluronic Acid in the Complex Therapy of Involutive Changes in the Skin of the Face

Review

- L.S. KRUGLOVA, E.V. IKONNIKOVA, N.E. MANTUROVA, A.G. STENKO
Topical Hyaluronidase: the Possibilities of Effective Use in Dermatology and Cosmetology

Clinical Lectures

- K.A. USKOVA, O.E. GARANINA, A.O. UKHAROV, I.A. KLEMENOVA, S.V. GAMAYUNOV, A.M. MIRONYCHEVA, V.I. DARDYK, A.V. BURDAKOV, Ya.L. STEPANOVA, V.A. SAYFULLINA, S.S. KOROTKIY, I.L. SHLIVKO
Artificial Intelligence as a Tool for Population Screening of Skin Tumors
- S.I. SURKICHIN, L.S. KRUGLOVA, R.Yu. MAYOROV
The Prospect of Photodynamic Therapy in the Treatment of Hypertrophic Onychomycosis
- A.R. ERESHKO
Modern Ideas About Diffuse Alopecia
- A.S. POPOVA
Modern Approaches to the Treatment of Periorbital Veins

Clinical Practice

- R.A. RAVODIN, L.S. KRUGLOVA, S.P. SELEZNEV
Regression of Rhinophyma on the Background of Photodynamic Therapy of Basal Cell Carcinoma of the Skin of the Tip of the Nose

Medical Forum

- Proteoglycans of a Hair Follicle and Efficiency of Proteoglycan Replacement Therapy in Different Forms of Hair Loss
- Exposom and Age-Related Changes of Skin Microbiom

Nourkrin®

with MARILEX

**ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРОДУКТ
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ДЛЯ РОСТА И СОХРАНЕНИЯ
ВОЛОС С ЭКСКЛЮЗИВНЫМ
КОМПЛЕКСОМ
MARILEX® 1,2**



Восстанавливает волосы по трем направлениям¹:

- Сокращает выпадение
- Улучшает рост новых волос
- Улучшает качество и внешний вид волос

Синергичный эффект с другими методами восстановления волос^{3,4}

Доказанный результат, обширный практический опыт применения и признание профессионалов^{3,4}



glenmark

ООО «ГЛЕНМАРК ИМПЭКС», РОССИЯ, 115114, МОСКВА, УЛ. ЛЕТНИКОВСКАЯ, Д. 2, СТР. 3, БИЗНЕС-ЦЕНТР «ВИВАЛЬДИ ПЛАЗА», 2 ЭТАЖ
ТЕЛЕФОН / ФАКС: +7 (499) 951-00-00 ДОБ. 7702/7703
WWW.GLENMARKPHARMA.COM WWW.GLENMARK-PHARMA.RU
RUS-NUR-007_03-2023

* Золотая медаль Всемирного общества трихологии

1. Листок-вкладыш Нуркрин® для женщин, Нуркрин® для мужчин
2. Единый реестр свидетельств о государственной регистрации. Дата обращения 21.03.2023
3. Сакания Л.Р., Мельниченко О.О., Пирюзян А.Л., Корсунская И.М. Место протеогликанов в терапии алопеций разного генеза. Медицинский совет. 2021;(12)
4. Wadstein J., Thom E., Gadzhigoroeva A. Integral Roles Of Specific Proteoglycans In Hair Growth And Hair Loss: Mechanisms Behind The Bioactivity Of Proteoglycan Replacement Therapy With Nourkrin® with Marilex® in pattern hair loss and telogen effluvium // Dermatol. Res. Pract. 2020. Vol. 2020. ID 8125081

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Реклама



Риски инфекционных заболеваний у пациентов с псориазом кожи, принимающих генно-инженерные препараты: данные собственного исследования

Л.С. Круглова, д.м.н., проф., Н.О. Переверзина, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Олеговна Переверзина, natalia.pereverzina@gmail.com

Для цитирования: Круглова Л.С., Переверзина Н.О. Риски инфекционных заболеваний у пациентов с псориазом кожи, принимающих генно-инженерные препараты: данные собственного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 6–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-6-16

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) сопряжена с риском развития/обострения хронических инфекций, таких как вирус иммунодефицита человека, туберкулез, вирусные гепатиты В и С. Ряд медицинских сообществ разработали рекомендации по лечению ГИБП пациентов с псориазом, однако подавляющее большинство этих руководств содержат небольшое количество рекомендаций относительно лабораторного мониторинга таких пациентов. Согласно нашему исследованию, никто из пациентов (n = 51), получавших лечение ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-17А (нетакимаб), не заболел туберкулезом, вирусными гепатитами В и С или ВИЧ-инфекцией. Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями у пациентов на ГИБП были инфекции верхних дыхательных путей (n = 2), герпесвирусные инфекции (n = 2), кандидозная инфекция в области половых органов (n = 3). Во всех случаях возникновения инфекционных заболеваний не требовалось отмены ГИБП, а также ограничений в использовании основной терапии во время инфекционного процесса. Все случаи инфекционных заболеваний заканчивались полным выздоровлением пациентов после терапии при отсутствии каких-либо осложнений.

Ключевые слова: псориаз, инфекции, генно-инженерные биологические препараты, ВИЧ, гепатит, туберкулез

Вирус иммунодефицита человека

Распространенность вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) среди пациентов с псориазом приблизительно такая же, как и среди населения в целом [1]. Однако псориаз может быть начальным проявлением ВИЧ [2–4]. По мнению некоторых ученых, внезапное развитие псориаза у здоровых людей, имеющих факторы риска, должно вызвать подозрение на ВИЧ-инфекцию [4–6]. Считается, что каплевидный, инверсный и эритродермический псориаз чаще встречается у лиц, инфицированных ВИЧ. Однако бляшечный псориаз остается наиболее частым типом псориаза у ВИЧ-инфицированных лиц, живущих в западных странах [1, 2]. Как правило, псориаз становится более тяжелым при прогрессировании ВИЧ-инфекции и снижении коли-

чества CD4. По оценкам, у людей с количеством CD4 < 200 вероятность развития псориаза в девять раз выше, чем у людей с количеством CD4 > 200 [7]. У пациентов с ранее существовавшим псориазом внезапное изменение клинической картины, тяжести заболевания или развитие резистентности к терапии должно вызвать мысль о проведении тестирования на ВИЧ [1]. Если тест на ВИЧ положительный, важно направить пациента к специалисту для начала антиретровирусной терапии (АРВТ). Наличие ВИЧ не исключает лечения биологическими препаратами. В некоторых случаях сообщалось, что начало АРВТ может привести к полной регрессии псориаза [1, 3, 8–10]. В других случаях после начала АРВТ тяжесть псориаза может стать контролируемой до такой степени, что лечение



системным препаратом больше не требуется, а местная терапия обеспечивает адекватный контроль заболевания. Поэтому всем пациентам с ВИЧ, которым требуется биологическая терапия псориаза, рекомендовано наблюдение инфекциониста для контроля количества CD4+ и вирусной нагрузки.

Несколько согласительных документов, в том числе Американской академии дерматологии (AAD)/Национального фонда псориаза (NPF), предлагают проводить предварительный скрининг на ВИЧ только у определенных пациентов [11, 12]. В других руководствах рекомендуется назначать базовые лабораторные исследования на ВИЧ-инфекцию всем пациентам до начала биологической терапии [13–15]. Рекомендации Британской академии дерматологии являются наиболее подробными в отношении тестирования на ВИЧ [13]. Они советуют проводить тестирование на наличие антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2 и антигена ВИЧ до начала биологической терапии всем пациентам. При положительном скрининговом тесте следует проводить подтверждающий иммунодифференцировочный тест на антитела. Если подтверждающий тест отрицательный, то проводится тест для определения присутствия антигена p24 в качестве окончательного подтверждающего исследования. Предпоследним подтверждающим тестом является количественная полимеразная цепная реакция вирусной РНК ВИЧ.

Пациентам, имеющим факторы риска ВИЧ-инфекции и принимающим генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), необходим полноценный лабораторный мониторинг во время всего периода биологической терапии. Согласно основным согласительным документам, пациентам с ВИЧ, находящимся на генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), можно лечить биологическими препаратами. Хотя данные ограничены, пациенты с ВИЧ-инфекцией успешно проходили терапию этанерцептом, адалимумабом, инфликсимабом, устекинумабом, секукинумабом, иксекизумабом и гуселькумабом, одновременно получая АРВТ [16–19].

Туберкулез

Туберкулез (ТБ) является одной из 10 ведущих причин смерти в мире. Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире ТБ заболевают до 10 млн человек и около 1,5 млн человек умирают от этой болезни, в том числе 20% от коинфекции ВИЧ и ТБ. В последние годы в Российской Федерации отмечен один из самых впечатляющих темпов снижения заболеваемости и смертности от ТБ в мире, что является фактом, признанным ВОЗ. Так, число заболевших за период с 2000 по 2019 г. снизилось более чем в два раза (с 133 229 человек в 2000 г. до 60 531 человека в 2019 г.), а умерших от ТБ – более чем в четыре раза (с 29 966 человек в 2000 г. до 7264 человек в 2019 г.). Однако все еще остается большое количество случаев латентной формы ТБ (ЛТБ). Внедрение терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) привело к всплеску реактивации ЛТБ [20]. В FDA разработали руковод-

ство по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции [11, 12, 14]. Скрининг на ЛТБ до начала применения ГИБП является наиболее эффективной стратегией предотвращения прогрессирования как ЛТБ, так и активной формы ТБ. Скрининг всех пациентов должен включать тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование и лабораторные исследования. Тщательный сбор анамнеза должен проводиться не только до начала лечения ГИБП, но и повторяться ежегодно. Следует указать, что все существующие рекомендации имеют уровни доказательности (level of evidence) не выше категории С (неконтролируемые и/или нерандомизированные клинические исследования или обсервационные исследования) и по большей части относятся к категории D (согласованное мнение экспертов и/или клинический опыт).

Факторы риска заражения ТБ отличаются от факторов риска прогрессирования ЛТБ в активный ТБ во время биологической терапии. Это различие особенно важно для лиц, живущих с ВИЧ-инфицированными, или тех, у кого в анамнезе была трансплантация органов, с повышенным риском неблагоприятного исхода (менингит, диссеминированное заболевание или смерть) в случае развития активного ТБ [21].

Первоначально в нашей стране методической основой для проведения этих мероприятий служило пособие для врачей. В настоящее время создано несколько регламентирующих документов, однако отмечается несогласованность отдельных положений методических и нормативных документов различного уровня. В частности, согласно рекомендациям АРР и методическим рекомендациям 2018 г., обследование на ТБ пациентов, получающих лечение ГИБП, следует проводить в плановом порядке не реже одного раза в шесть месяцев. Контрольное обследование должно включать в том числе проведение рентгенографии легких в двух проекциях. С позиций высокого риска развития ТБ у лиц, получающих лечение ГИБП, такая периодичность обследования вполне оправдана и понятна. В то же время санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» (постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 № 60 не вступило в силу) определяют, что взрослые лица, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию, ГИБП, проходят профилактические медицинские осмотры один раз в год. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4, вступили в действие с 1 сентября 2021 г.), приказ МЗ РФ от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» для взрослых лиц, получающих кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию (ГИБП отдельно вовсе не упомянуты), устанавливают сроки проведения осмотра один раз в год [22].



Доступны три скрининговых теста на ТБ: туберкулиновый кожный тест TST (tuberculin skin test) с туберкулином АТК (нем. Alt Tuberculin Koch, старый туберкулин Коха) или с туберкулином PPD (purified protein derivative), два анализа высвобождения гамма-интерферона IGRA: QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) и T-SPOT. Кожный туберкулиновый тест используется гораздо реже в связи с меньшей чувствительностью по сравнению с IGRA и перекрестной реакцией с вакцинацией БЦЖ [23]. Предпочтительно проведение исследования сыворотки крови. Однако у IGRA также есть ограничения [24]. T-SPOT обладает большей чувствительностью по сравнению с QFT-GIT, но их специфичность аналогична [25, 26].

Однако, если пациент имеет отрицательный результат скринингового теста ТБ, все еще существует риск ТБ. По оценкам, ложноотрицательные результаты тестов TST и IGRA составляют от 10 до 30% [25]. Систематическое обследование больных псориазом, получавших ГИБП, у которых развился активный ТБ, показало, что у значительной части (63%) пациентов скрининговые тесты перед лечением были отрицательными. При этом у 67% больных отсутствовали факторы риска развития первичного ТБ. Из 23 пациентов с положительным скрининговым тестом 78% получили профилактику ЛТБ, но у них все же развился активный ТБ [25]. Таким образом, медицинские работники должны сохранять бдительность в отношении развития активного ТБ и информировать пациентов о необходимости сообщать медицинскому работнику, если у них появится кашель, ночная потливость, потеря веса, лихорадка или кровохарканье.

Европейскими согласительными документами предписаны стандартный скрининг на ТБ и стандартное лечение ЛТБ в случае выявления. В американских руководствах AAD и NPF рекомендуется предварительное тестирование с помощью TST/PPD, T-SPOT.TB или QFT-GIT. Рентгенограмма грудной клетки показана только лицам с положительным скрининговым тестом на ТБ [12]. Большинство других мировых руководств рекомендуют рентгенографию грудной клетки в дополнение к скрининговому тесту на ТБ, вероятно, в ответ на более высокую исходную заболеваемость ТБ в соответствующих популяциях [12–15]. Согласно российским методическим рекомендациям от 2018 г., необходимо проведение комплексного обследования, обязательно включающего клиническое, рентгенологическое и микробиологическое исследование мокроты или иного патологического материала, если таковой имеется. Флюорографическое исследование пациентов при скрининге на ТБ перед назначением ГИБП нецелесообразно, и необходимо проводить как минимум рентгенографическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях. Проведение компьютерной томографии грудной клетки необходимо в тех случаях, когда следует особо надежно документировать исходное состояние паренхимы легких, внутригрудных лимфатических узлов, плевры, бронхиального дерева и средостения [27].

Риск реактивации туберкулеза

Показано, что Т-хелперы 1 (Th1) играют важную роль в контроле *Mycobacterium tuberculosis* благодаря их способности повышать уровень гамма-интерферона [20]. Кроме того, ФНО- α участвует в формировании туберкулезной гранулемы. Считается, что интерлейкин (ИЛ) 12 и ФНО- α являются ключевыми цитокинами, ответственными за поддержание ЛТБ.

Ингибиторы ФНО- α . Наибольшее количество публикаций о реактивации туберкулезной инфекции при приеме ГИБП принадлежит группе ингибиторов ФНО- α , так как данный цитокин участвует в контроле инфекционного процесса [13, 26]. Метаанализы показали четырехкратное увеличение заболеваемости ТБ у тех, кто лечился ингибиторами ФНО- α , по сравнению с теми, кто не использовал данные препараты [26]. Однако риск реактивации ТБ сильно зависит от региональной распространенности ТБ. ГИБП адалимумаб, инфликсимаб и, вероятно, цертолизумаб имеют более высокий риск реактивации, чем этанерцепт. Однако все ингибиторы ФНО- α имеют значительно высокий риск реактивации ТБ [26, 28]. Более того, у пациентов, получающих комбинированную терапию ингибиторами ФНО- α и метотрексатом, риск реактивации ТБ выше, чем у пациентов, получающих только ингибиторы ФНО- α [11, 29]. Активная форма ТБ у пациентов, получающих ГИБП, обычно проявляется в течение первых нескольких месяцев лечения. Отмечено, что у 33% пациентов активная форма ТБ развивалась в течение первых трех месяцев биологической терапии, а у 51% – в течение первых шести месяцев. Среднее время до возникновения активной формы ТБ было меньше для инфликсимаба и адалимумаба, чем для этанерцепта (три – шесть месяцев в сравнении с одним годом) [26]. Приблизительно у двух третей больных развилась внелегочная реактивация ТБ, а у одной трети – диссеминированное заболевание [26]. Летальность составляла от 12 до 18% от числа заболевших [26].

Ингибиторы ИЛ-12/23. Степень риска прогрессирования ЛТБ в активный ТБ у пациентов, принимающих устекинумаб, до конца не изучена. Устекинумаб связывается с субъединицей p40 как ИЛ-12, так и ИЛ-23. Среди 167 пациентов с подтвержденной ЛТБ только у одного пациента, не получавшего профилактики изониазидом, развилась реактивация ТБ [30]. В другом исследовании в Южной Корее из 2803 пациентов, получавших устекинумаб, только у трех развилась активная форма ТБ. Поэтому авторы пришли к выводу, что устекинумаб не увеличивает риск ТБ по сравнению с общей популяцией [31]. Однако есть исследования, в которых реактивацию ТБ связывают и с устекинумабом [25]. Авторы предполагают, что устекинумаб, как и ингибиторы ФНО- α , может повышать риск прогрессирования ЛТБ в активную форму ТБ.

Ингибиторы ИЛ-23. Связь между ИЛ-23 и иммунитетом к ТБ до конца все еще не ясна. Данные докли-



нических исследований показывают, что функция ИЛ-23 в ответ на ТБ менее важна, чем функция других цитокинов, связанных с Th1. Анализ исследования трех селективных ингибиторов ИЛ-23 выявил один случай ТБ, развившегося после отрицательного TST на этапе скрининга до терапии ГИБП [20]. При изучении влияния гуселькумаба и рисанкизумаба на риски ТБ выявлено, что ни у одного пациента среди принимавших данные ГИБП не было ЛБТ и не развилась активная форма ТБ [20, 32].

Ингибиторы ИЛ-17. Подобно ИЛ-23 функция ИЛ-17 в защите от *M. tuberculosis* изучена не полностью. Исследование с использованием модели микрогранулемы человека *in vitro* показало, что ингибирование ИЛ-17А мало влияло на реактивацию ТБ [20]. В других исследованиях сообщается о пяти случаях активной формы ТБ *de novo* у пациентов, получавших секукинумаб, и один случай ТБ при лечении иксекизумабом в стране с высокой распространенностью ТБ. Ни в одном из этих случаев не сообщалось о реактивации [33, 34].

Когортное исследование 20 пациентов с подтвержденной ЛТБ в Китае показало, что три пациента получили профилактику ТБ до начала лечения секукинумабом, а 17 – нет. Контроль пациентов проводили с помощью опросника клинических симптомов, рентгенографии или компьютерной томографии грудной клетки, скорости оседания эритроцитов, высокочувствительного С-реактивного белка и анализа крови каждые 12–20 недель. Ни у одного пациента не было признаков реактивации ТБ. Также следует отметить, что только один пациент прошел полный профилактический курс. Один участник прекратил участие из-за анафилактики, а другой отказался от участия после стойкого повышения уровня печеночных трансаминаз. Авторы предположили, что вместо обязательной химиопрофилактики для всех пациентов с ЛТБ, начавших принимать ингибиторы ИЛ-17, лучшей альтернативой может быть тщательный мониторинг. Они подчеркнули важность междисциплинарного сотрудничества для наблюдения за пациентами, включая пульмонолога и инфекциониста. Кроме того, авторы данного исследования также не рекомендуют использовать ингибиторы ФНО- α в качестве первой линии терапии при рисках ТБ и у пациентов с ЛТБ [35].

Ограничением подобных исследований является меньшая распространенность ТБ в странах, где проводится большинство рандомизированных контролируемых исследований (США и страны Западной Европы), чем в других странах мира [26]. Необходимы дополнительные исследования для определения риска реактивации ЛТБ у пациентов, принимающих ГИБП, а также проведение ежегодного лабораторного мониторинга ТБ у таких пациентов. Лицам, не относящимся к группе высокого риска, рекомендуется пройти скрининг по усмотрению лечащего дерматолога [11]. В рекомендациях также подчеркивается важность скрининга пациентов, принимающих именно ингибиторы ФНО- α [11].

Согласно одним исследованиям, лечение ингибиторами ФНО- α снижает чувствительность IGRA, однако IGRA все равно чувствительнее TST [26]. В другом исследовании сообщается, что ежегодный повторный скрининг с помощью TST или QFT-GIT может выявить 12,5% пациентов с ТБ, принимающих ингибиторы ФНО- α , с исходно ложноотрицательным тестом на ТБ (лабораторная/тестовая конверсия). Значение тестовой конверсии остается неясным. В когортном исследовании был проведен повторный скрининг пациентов с помощью TST, QFT-GIT и T-SPOT. Обнаружено, что ни одному из 60% пациентов, прошедших тестирование, не проводилась профилактика и ни у одного из них не развилась активная форма ТБ [36]. С учетом путаницы в отношении истинного риска прогрессирования ТБ и риска ложноотрицательных результатов тестирования во время терапии ингибиторами ИЛ-17 и селективными ингибиторами ИЛ-23 авторы большинства исследований рекомендуют базовое тестирование перед началом терапии ГИБП и не рекомендуют проводить рутинный ежегодный скрининг. А вот пациентам, получающим ингибиторы ФНО- α и устекинумаб, согласно рекомендациям AAD-NPF, следует проводить и базовый скрининг, и ежегодное тестирование (особенно рекомендуется для лиц с высоким риском заражения ТБ или прогрессирования от ЛТБ к активной форме ТБ). Для пациентов, не входящих в группу высокого риска, ежегодное тестирование остается на усмотрение лечащего врача.

Лечение латентной формы туберкулеза

Несмотря на доказанную эффективность изониазида в лечении ЛТБ, отмечается большое количество побочных эффектов, развивающихся при приеме данного препарата, поэтому в рекомендациях CDC и Национальной ассоциации по борьбе с ТБ предпочтение отдают схемам с использованием рифампицина, а не монотерапии изониазидом [37]. Несмотря на одинаковую эффективность, курсы применения рифампицина меньше по длительности и лучше переносятся пациентами [37]. Лечение ЛТБ обычно проводят после консультации с инфекционистом. Рекомендуется проводить лечение за один-два месяца до начала ГИБП [11]. Биологическую терапию не следует начинать больным с активной формой ТБ до тех пор, пока процесс не будет контролироваться и пока врач-инфекционист не даст свое согласие на проведение терапии.

Таким образом, перед началом лечения ингибиторами ФНО- α или устекинумабом следует провести базовое тестирование на ТБ с использованием IGRA или TST. Ежегодную оценку риска следует проводить всем пациентам, принимающим ингибиторы ФНО- α или устекинумаб, или пациентам из группы высокого риска. Для пациентов, не относящихся к группе высокого риска, по усмотрению врача, назначившего препарат, можно рассмотреть возможность ежегодного тестирования.

Для тех, кто лечится либо селективными ингибиторами ИЛ-23, либо ингибиторами ИЛ-17, базовое те-



стирование на ТБ должно проводиться с помощью IGRA или TST. Также рекомендуется проводить ежегодную оценку рисков, однако ежегодный скрининг не требуется.

Если выявлена ЛТБ, дерматологи должны направить пациентов к физиатру для рассмотрения соответствующей терапии. Для пациентов с ЛТБ лечение либо ИЛ-17, либо селективным ингибитором ИЛ-23 предпочтительнее, чем ингибитором ФНО- α или устекинумабом. Перед началом ГИБТ рекомендуется лечение ЛТБ в течение одного-двух месяцев. Если выявлен активный ТБ, необходимо незамедлительное направление к специалисту, а ГИБТ не следует начинать до тех пор, пока врач-физиатр не сочтет ее безопасной и допустимой у конкретного пациента.

Гепатит В

В России заболеваемость вирусным гепатитом В (ВГВ) в 2021 г. оценивалась в 4,8 на 100 тыс. человек, распространенность вируса хронического гепатита В в США составляет 1,6 млн человек, или примерно 0,5% населения. В развитых странах заражение чаще всего происходит в результате полового контакта с инфицированным партнером, рождения у инфицированной матери или совместного использования игл, бритв и/или зубных щеток [38].

Как и в случае с ТБ, хотя и не в такой степени, терапия ингибиторами ФНО- α сопровождается реактивацией гепатита В [39]. ФНО- α играет роль в выведении вирусных частиц из инфицированных клеток печени. В частности, он активирует противовирусный механизм, что приводит к деградации ДНК в клетках, инфицированных ВГВ [11, 40–42]. Несмотря на то что биологическая терапия не является непосредственно гепатотоксичной, ингибиторы ФНО- α связаны с лекарственным поражением печени независимо от наличия вирусного гепатита [39]. Реактивация латентного ВГВ у пациентов с псориазом может привести к циррозу печени, печеночной недостаточности, фульминантному гепатиту и/или смерти [38].

После инфицирования ВГВ может возникнуть широкий спектр клинических проявлений. Серология гепатита В используется для выявления различных фаз инфекции, включая активную инфекцию, разрешившуюся инфекцию и иммунитет после вакцинации. Среди иммунокомпетентных взрослых более 95% пациентов с симптоматическим острым гепатитом В выздоравливают спонтанно [43]. У многих из этих пациентов серологическая картина будет свидетельствовать о разрешенном ВГВ. Другие пациенты могут стать скрытыми носителями, что определяется наличием ДНК ВГВ в крови лиц с отрицательным тестом на HBsAg (+/- анти-HBc) [44]. Скрытые инфекции чаще наблюдаются у беременных женщин, потребителей внутривенных наркотиков и пациентов с сопутствующим гепатитом С или ВИЧ [38]. Кроме того, пациенты с ВГВ могут иметь активную или неактивную инфекцию, что определяется уровнем ДНК вируса, сывороточными маркерами и функциональными печеночными тестами.

Диагностика

Перед началом биологической терапии всем пациентам рекомендуется проводить скрининг на гепатит В. Скрининг может выявить лиц с недиагностированной или нераспознанной хронической инфекцией гепатита В. Рекомендуемый скрининг включает тройной тест на HBsAg, анти-HBs и анти-HBc. Если HBsAg окажется положительным, перед началом лечения ГИБП необходима консультация инфекциониста или гепатолога. Этим пациентам должен оказываться междисциплинарный подход с целью правильной оценки состояния их заболевания, функции печени, а также подбора терапии.

У пациентов с известным анамнезом разрешенного ВГВ или скрытой инфекции (+/- анти-HBc) рекомендуется провести предварительное тестирование с количественным определением ДНК ВГВ для установления исходного уровня [45]. Для этих пациентов также рекомендуется направление в специализированное отделение гепатологии для обследования до начала лечения и долгосрочного ведения [11]. У пациентов с разрешившимся или скрытым ВГВ следует рассмотреть возможность постоянного мониторинга с помощью HBsAg, анти-HBc и функциональных печеночных тестов [11].

Если у пациента все отрицательные результаты серологического анализа на ВГВ, то есть он никогда не был вакцинирован или не подвергался воздействию вируса, дерматолог должен рекомендовать вакцинацию [45]. Постоянный мониторинг ВГВ не требуется [11], но любой пациент, у которого во время лечения ГИБП развивается необъяснимое повышение уровня трансаминаз, должен пройти повторное тестирование на ВГВ [13]. Наконец, для тех, кто получает ГИБТ, не вакцинирован и находится в группе высокого риска заражения, следует проводить периодический мониторинг ВГВ.

Риск реактивации

Пациенты с хронической инфекцией гепатита В, получающие любые иммунодепрессанты, включая ГИБП, подвергаются риску реактивации инфекции ВГВ. Однако этот риск не является одинаковым среди различных групп ГИБП. Риск реактивации ВГВ минимален для пациентов с серопозитивностью к коровым антигенам HBsAg, получающих биологические препараты (1–3%) [39, 46]. Пациенты с хроническим неактивным заболеванием подвергаются наибольшему риску реактивации (14–34%), за ними следуют носители и, наконец, пациенты с разрешившейся инфекцией [41, 46, 47]. Лица с высоким риском реактивации должны получать противовирусные препараты [38] и тщательно обследоваться перед началом ГИБТ [41, 47]. Предикторами и факторами риска реактивации являются HBsAg-положительный результат, отсутствие профилактики [46]. Сывороточная ДНК ВГВ не является предиктором реактивации [46].

Пациентов следует информировать о риске реактивации и рекомендовать незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае развития симптомов. Симптомы реактивации включают потерю



аппетита, утомляемость, тошноту, генерализованный зуд, болезненность в правом подреберье, желтуху, потемнение мочи и ахоличный кал [45]. Однако реактивация ВГВ может протекать и бессимптомно [11, 47]. В некоторых исследованиях сообщается о возможности профилактировать реактивацию благодаря своевременному скринингу и назначению профилактической противовирусной терапии [15].

Ингибиторы ФНО- α . Исследование пациентов с положительным HBsAg или анти-HBc, получавших ингибиторы ФНО- α , выявило различный риск реактивации ВГВ среди этих когорт. У 39% пациентов с положительным HBsAg развилась реактивация и только у 5% – среди положительных на коровые антитела [68]. Реактивация чаще наблюдалась у тех, кто не получал профилактику (62% в сравнении с 23%) [49]. Другие исследования обнаружили еще более низкие показатели реактивации после профилактики у HBsAg-положительных пациентов, принимающих ингибиторы ФНО- α (1–10%) [50]. В целом большинство случаев реактивации ВГВ после применения ингибиторов ФНО- α происходит при недерматологических заболеваниях [51]. В некоторых исследованиях утверждается, что этанерцепт может быть самым безопасным в отношении ВГВ среди ГИБП этого класса [50].

Ингибиторы ИЛ-12/23. Исследования показали, что ИЛ-12 играет существенную роль в способности организма реагировать на гепатотропные вирусы [50]. Несмотря на это, не было показано, что устекинумаб обладает существенно высоким риском реактивации ВГВ, причем скорость реактивации аналогична таковой для ингибиторов ФНО- α [50]. В одном исследовании выявлен уровень реактивации 17,4% среди пациентов, не получавших профилактику, по сравнению с 0% у тех, кто ее получал [52]. Авторы других исследований утверждают, что устекинумаб безопасно использовать при положительных серологических исследованиях на ВГВ при условии, что пациент получает профилактику и находится под совместным наблюдением смежных специалистов [53, 54].

Ингибиторы ИЛ-23. В литературе имеется несколько сообщений о лечении селективными ингибиторами ИЛ-23 пациентов с положительным серологическим тестом к ВГВ [50, 55]. Никаких исследований или случаев с участием пациентов с положительной серологией ВГВ, получавших тилдракизумаб или рисанкизумаб, не имеется [55]. Сообщалось о двух случаях применения гуселькумаба: в одном были положительные анти-HBc, а в другом – HBsAg, анти-HBc и анти-HBsAg. Оба пациента были успешно вылечены без реактивации [56, 57]. В рандомизированном контролируемом исследовании III фазы гуселькумаба ($n = 739$) был зарегистрирован один случай ВГВ [58].

Ингибиторы ИЛ-17. Установлено, что у лиц с хроническими заболеваниями печени, в том числе вследствие вирусной инфекции, ИЛ-17 участвует в процессах развития фиброза. Предполагается, что ингибирование ИЛ-17 может обеспечить защиту от прогрессирования цирроза печени [50]. В исследовании секукинумаба отмечена реактивация ВГВ

у 7 (15,2%) из 46 пациентов, не получавших противовирусную профилактику [59]. Пациенты с положительным HBsAg имели значительно более высокий риск по сравнению с HBsAg-отрицательными пациентами и положительными анти-HBc (24,0% в сравнении с 4,17%) [59]. Сообщалось о двух случаях применения иксекизумаба у лиц с положительными серологическими тестами на гепатит В. Оба пациента выздоровели без признаков реактивации [60, 61]. Большинство авторов рекомендуют ингибиторы ИЛ-17 в качестве терапии первой линии, селективные ингибиторами ИЛ-23 – второй линии для пациентов с коморбидным гепатитом В [55]. С учетом немногочисленности данных влияние многих новых ГИБП на реактивацию гепатита оценить полностью не представляется возможным [45].

Схема лечения

Предыдущая или текущая инфекция ВГВ не является абсолютным противопоказанием для ГИБП. Однако должен осуществляться тщательный мониторинг совместно с инфекционистом, гастроэнтерологом или гепатологом [11]. Пациентов можно контролировать с помощью серологических исследований, а также одновременно назначать противовирусные препараты. Пациентам с положительным HBsAg рекомендуется начинать противовирусную терапию за две – четыре недели до начала приема биологического препарата, независимо от класса ГИБП [15]. В систематическом обзоре 2017 г. показано, что у 2 (1,1%) из 175 пациентов с положительным анти-HBc наблюдалась реактивация вируса [39]. Если у пациента положительный тест на анти-HBc, то это может быть разрешившаяся прошлая инфекция, либо сероположительная скрытая инфекция гепатита В, либо ложноотрицательный результат, либо репликативная HBsAg-отрицательная инфекция [39]. Положительный серологический результат на анти-HBc не исключает лечения биологическими препаратами, однако необходима предварительная консультация инфекциониста или гепатолога.

Гепатит С

Российская Федерация относится к странам со средним уровнем эндемичности по гепатиту С. По расчетным данным, число лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), является самым большим в Европе (около 5 млн), а распространенность ВГС-инфекции в общей популяции достигает 4,1%. Примерно в 25% случаев происходит спонтанное излечение от инфекции ВГС [62]. В остальных случаях применяют противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Терапия ПППД в течение 8–12 недель эффективна у 90% лиц, инфицированных ВГС [63].

По данным исследований, у пациентов с псориазом отмечается повышенная распространенность инфекции ВГС, но не ВГВ [64]. Другое исследование также показало, что в коже пациентов с ВГС повышено количество ключевых провоспалительных медиаторов в сравнении с пациентами с псориазом и без ВГС [65]. У 31 из 37 пациентов с ВГС и сопутствующей



щим псориазом, принимавших ПППД, наблюдалось резкое улучшение состояния со стороны кожного патологического процесса во время терапии ПППД, у 24 из 31 течение псориаза ухудшилось после прекращения терапии ПППД [66].

Диагностика

Предварительный скрининг на антитела к гепатиту С должен быть проведен у всех пациентов до начала приема ГИВП [11]. Пациентов с положительным результатом теста на антитела следует направить к своему лечащему врачу или соответствующему специалисту для дальнейшего обследования с целью оценки активной инфекции (вирусной нагрузки РНК ВГС).

Для тех, кто прошел терапию ВГС, нет противопоказаний к биологической терапии, и пациенты могут начать лечение. Следует отметить, что у пациентов, прошедших лечение, тест на антитела будет положительным всю жизнь. Если у пациента в анамнезе имеется терапия ПППД, подходящим скринингом является определение вирусной нагрузки, а не антител к гепатиту С. Во время лечения ГИВП не рекомендуется проводить регулярный постоянный скрининг на гепатит С. Повторное тестирование с учетом вирусной нагрузки оправдано, если у пациента во время приема биологической терапии разовьется необъяснимое повышение уровня трансаминаз или возникнет новый риск реинфекции [13].

Риск реактивации и схема лечения

Реактивация гепатита С встречается крайне редко и аналогична реактивации гепатита В [41]. Исследования показали, что обострению хронического гепатита С может способствовать активация цитокинов, таких как ФНО- α [39]. Таким образом, высказано предположение, что лечение ингибиторами ФНО- α может быть полезным для пациентов с ВГС [61, 65]. В исследованиях показано, что у пациентов, инфицированных ВГС, получавших ингибиторы ФНО- α , уровень реактивации вируса составляет примерно 3%, что аналогично скорости колебаний вирусной нагрузки среди пациентов с ВГС без ГИВП [39]. Среди класса ингибиторов ФНО- α этанерцепт является лучшим вариантом с учетом его возможного использования в качестве дополнительного лечения у пациентов с ВГС [50, 67, 68]. В целом большинство исследователей приходят к выводу, что ингибирование ФНО- α не представляет никакого риска реактивации ВГС [50].

У одного из девяти пациентов с ВГС, получавших устекинумаб, развилась реактивация ВГС [50, 51, 53]. Данных об использовании селективных ингибиторов ИЛ-23 у ВГС-положительных пациентов нет. В проспективном многоцентровом исследовании пациентов с ВГС-инфекцией, получавших секукинумаб, реактивация произошла у одного из 14 пациентов, не получавших противовирусную профилактику [69].

Пациентов с гепатитом С в анамнезе или в настоящее время можно лечить биологическими препаратами, однако необходим междисциплинарный подход (инфек-

ционист, гепатолог). Целью лечения гепатита С является устойчивый вирусологический ответ, определяемый как отсутствие обнаруживаемой РНК ВГС через три месяца после завершения терапии ВГС. Однако если пациенты не получают ПППД, их следует контролировать с помощью регулярных функциональных печеночных тестов в дополнение к вирусной нагрузке РНК ВГС. В настоящее время имеется мало исследований по одновременному лечению ПППД и ГИВП. Из биологических препаратов, используемых при псориазе, в европейских рекомендациях (European Association for the Study of the Liver) упоминается только этанерцепт. Сообщается, что клинически значимого взаимодействия не отмечали [50, 69].

Перед началом биологической терапии всем пациентам необходимо пройти тестирование на ВГВ и ВГС. Для пациентов с серопозитивностью к ВГВ ингибиторы ИЛ-17 могут быть препаратами выбора. Препаратами второй линии могут быть селективный ингибитор ИЛ-23, затем ИЛ-12/23 или ингибитор ФНО- α . Пациентам с активным ВГС рекомендуется лечение ПППД. Биологические препараты можно назначать одновременно при условии мультидисциплинарного ведения со специалистом. Для пациентов с ВГС ингибиторы ФНО- α , а именно этанерцепт, могут рассматриваться как препараты первой линии. Имеются ограниченные сообщения о пациентах, получавших устекинумаб и секукинумаб. При развитии симптомов реактивации пациентам следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Мультидисциплинарный подход имеет важное значение в этой группе населения.

Собственное исследование

Цель исследования – изучить профиль безопасности (в отношении инфекционных заболеваний) и эффективности ГИВП из группы ингибиторов ИЛ-17А (нетакаимаб) у пациентов с псориазом гладкой кожи, воспалительной болью в спине.

Материал и методы

Дизайн исследования: проспективное многоцентровое исследование. Оценку эффективности проводили с учетом общепринятых индексов тяжести псориаза (PASI и BSA) и псориатического артрита (ПсА) (BASDAI, DAPSA, ACR20).

Критерии включения больных в исследование: возраст 18 лет и старше; подтвержденный псориаз кожи (среднетяжелое/тяжелое течение); хроническая боль в спине (три месяца и более); не принимавшие ранее ГИВП, метотрексат, синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП); без установленного ранее ПсА; удовлетворяющие критериям воспалительной боли в спине ASAS, с признаками МРТ-активного сакроилеита; отрицательный ревматоидный фактор, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии не включения:* диагностированный ПсА; указание в анамнезе на раннее лечение метотрексатом/ГИВП/сБПВП/тсБПВП; пациенты, имеющие



воспалительные заболевания кишечника; пациенты с механической или смешанной болью в спине. Критерии исключения: непереносимость лекарственных средств (ГИБП, метотрексат, глюконат кальция, тисульфат натрия); клинически значимые инфекции в фазе обострения (в том числе ВИЧ, гепатит В и С, ТБ легких); наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний; выраженная почечная и/или печеночная недостаточность; нарушения со стороны кроветворения; язвы желудочно-кишечного тракта; беременность; период лактации; иммунодефицитные состояния; отсутствие данных об аллергических реакциях на препараты или их компоненты.

Перед назначением препарата и в ходе терапии пациенты прошли обследование в соответствии с клиническими рекомендациями при назначении биологической терапии (клинический анализ крови, мочи, биохимический и общий анализ крови, anti-HCV, HBsAg, anti-HIV, MP/RPR, диаскин- или SPOT-тест, флюорограмма или компьютерная томография органов грудной клетки) и получили консультации ревматолога, инфекциониста с дальнейшим мониторингом.

Под нашим наблюдением находился 51 пациент (24 (47,1%) мужчины и 27 (46,2%) женщин) в возрасте 18–64 года (средний возраст – $39,7 \pm 1,4$ года), которые получали ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-17А (нетакимаб) в дозировке 120 мг подкожно на 0-й, 1-й, 2-й неделях и затем 120 мг каждый месяц на протяжении 52 недель. Средняя продолжительность псориаза кожи составила 13,2 года. Среднее значение PASI – 28,5 балла, BSA – 33 балла, также отмечалась высокая активность ПсА со средним значением BASDAI 6,2 (SD = 0,6) балла. Период наблюдения составил 52 недели.

Результаты

Со стороны кожного патологического процесса отмечалась положительная динамика уже через один месяц после начала терапии нетакимабом – 90,2% (n = 46) пациентов достигли уровня PASI 75; 76,5% (n = 39) – PASI 90 и 56,9% (n = 29) – PASI 100. К 24-й неделе также отмечалась положительная динамика со стороны патологического кожного процесса, при которой PASI 75 наблюдали у 96,1% (n = 49), PASI 90 – у 88,2% (n = 45) и PASI 100 – у 80,4% (n = 41). К 52-й неделе 100% (n = 51) пациентов достигли уровня PASI 75; 98,0% (n = 50) – PASI 90 и 96,7% (n = 48) – PASI 100 (рис. 1).

На фоне терапии нетакимабом пациенты отметили значительное улучшение качества жизни. К 4-й, 24-й и 52-й неделям дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) < 5 был у 71,4; 90,2 и 100% пациентов соответственно (рис. 2).

Жалобы со стороны костно-суставной системы, а именно ноющая, тянущая боль в спине или шее, скованность в спине или шее, уменьшились уже к концу первого месяца терапии у 66,7% пациентов (n = 34). К 12-й, 24-й и 52-й неделям терапии нетакимабом все пациенты отмечали уменьшение воспалительной боли в спине или шее, отсутствовала скованность в спине/шее. До терапии отмечалась высокая активность заболевания

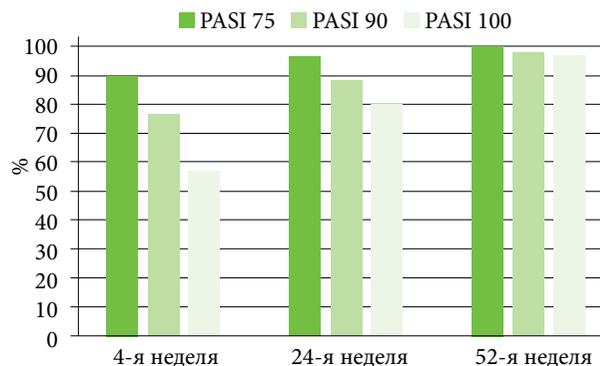


Рис. 1. Количество пациентов с достижением конечной точки PASI 75, PASI 90 и PASI 100 на фоне применения нетакимаба

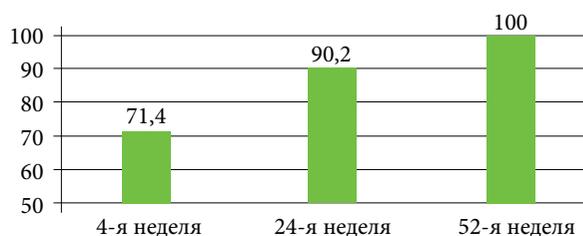


Рис. 2. Количество пациентов с достижением конечной точки ДИКЖ < 5 на фоне применения нетакимаба

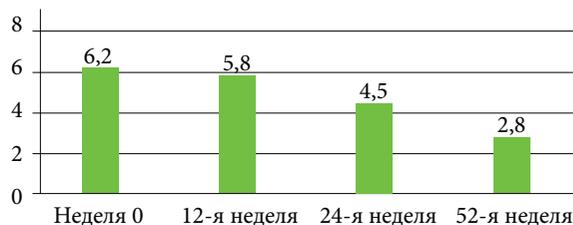


Рис. 3. Динамика показателей индекса BASDAI (баллы) на фоне применения нетакимаба

со стороны костно-суставной системы со средним значением BASDAI 6,2 (SD = 0,7) балла. Среднее значение BASDAI в указанные временные точки составило 5,8 (SD = 2,5), 4,5 (SD = 1,4) и 2,8 (SD = 1,1) балла соответственно (рис. 3). Установлено, что 92,2% (n = 47) пациентов достигли ACR20 к концу исследования на 52-й неделе. Большинство пациентов (76,5%) достигли ремиссии или низкой активности заболевания по DAPSA через 24 недели терапии. Среднее значение ASDAS на 12-й, 24-й, 52-й неделях составило 3,4 (0,8), 2,7 (0,3) и 2,2 (0,9) соответственно. При проведении магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных сочленений в режиме STIR с подавлением жира не было обнаружено признаков активного воспалительного процесса. За анализируемый период никто из лиц, получавших лечение ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-17А (нетакимаб), не заболел ТБ, вирусными гепатитами В и С или ВИЧ-инфекцией. На этапе предварительного скрининга был выявлен единичный клинический случай активного ТБ легких. Пациент был направлен на консультацию к фтизиатру для прохождения соот-



ветствующего лечения. Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями у пациентов на ГИБП были инфекции верхних дыхательных путей (два пациента), герпесвирусные инфекции (простой герпес – у двух пациентов, опоясывающий лишай – у одного пациента), кандидозная инфекция в области половых органов (три пациента). Во всех случаях возникновения инфекционных заболеваний не требовалось отмены ГИБП, а также ограничений в использовании основной терапии во время инфекционного процесса. Все случаи инфекционных заболеваний заканчивались полным выздоровлением пациентов после терапии при отсутствии каких-либо осложнений.

Заключение

Для успешного внедрения в России методов биологической терапии хронических воспалительных заболеваний представляется абсолютно необходимым создание системы мероприятий по выявлению,

диагностике и профилактике инфекционных заболеваний у данной группы больных. Следует учитывать расширение показаний к применению ГИБП, появление все новых препаратов данного класса и значительный рост числа больных, получающих ГИБП в течение длительного времени (в перспективе – пожизненно). Перед началом лечения биологическим препаратом необходим предварительный скрининг на ТБ, ВГВ и ВГС. Предварительный скрининг на ВИЧ в европейских согласительных документах рекомендуется только пациентам с факторами риска. Однако согласно рекомендациям в РФ скрининг на ВИЧ-инфекцию необходим [70]. Наличие хронической инфекции не исключает лечения ГИБП, однако таким пациентам требуется междисциплинарный и персонализированный подход. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных клинических исследований для определения тактики ведения таких пациентов. ●

Литература

1. Alpalhão M., Borges-Costa J., Filipe P. Psoriasis in HIV infection: an update. *Int. J. STD AIDS*. 2019; 30 (6): 596–604.
2. Queirós N., Torres T. HIV-associated psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2018; 109 (4): 303–311.
3. Ceccarelli M., Venanzi Rullo E., Vaccaro M., et al. HIV-associated psoriasis: epidemiology, pathogenesis, and management. *Dermatol. Ther.* 2019; 32 (2): e12806.
4. Mallon E., Bunker C.B. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDs*. 2000; 14 (5): 239–246.
5. Montazeri A., Kanitakis J., Bazex J. Psoriasis and HIV infection. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35 (7): 475–479.
6. Bartlett B.L., Khambaty M., Mendoza N., et al. Dermatological management of human immunodeficiency virus (HIV). *Skin Therapy Lett.* 2007; 12 (8): 1–3.
7. Goh B.K., Chan R.K., Sen P., et al. Spectrum of skin disorders in human immunodeficiency virus-infected patients in Singapore and the relationship to CD₄ lymphocyte counts. *Int. J. Dermatol.* 2007; 46 (7): 695–699.
8. Menon K., Van Voorhees A.S., Bebo B.F. Jr., et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62 (2): 291–299.
9. Vittorio Luigi De Socio G., Simonetti S., Stagni G. Clinical improvement of psoriasis in an AIDS patient effectively treated with combination antiretroviral therapy. *Scand. J. Infect. Dis.* 2006; 38 (1): 74–75.
10. Duvic M., Johnson T.M., Rapini R.P., et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch. Dermatol.* 1987; 123 (12): 1622–1632.
11. Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H., et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (4): 1029–1072.
12. Nast A., Smith C., Spuls P.I., et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (11): 2461–2498.
13. Smith C.H., Yiu Z.Z.N., Bale T., et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br. J. Dermatol.* 2020; 183 (4): 628–637.
14. Amatore F., Villani A.P., Tauber M., et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33 (3): 464–483.
15. Gisondi P., Altomare G., Ayala F., et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (5): 774–790.
16. Nakamura M., Abrouk M., Farahnik B., et al. Psoriasis treatment in HIV-positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies. *Cutis*. 2018; 101 (1): 38; 42; 56.
17. Pangilinan M.C.G., Sermswan P., Asawanonda P. Use of anti-IL-17 monoclonal antibodies in HIV patients with erythrodermic psoriasis. *Case Rep. Dermatol.* 2020; 12 (2): 132–137.
18. Di Lernia V., Casanova D.M., Garlassi E. Secukinumab in an HIV-positive patient with psoriasis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2019; 17 (6): 646–648.
19. Bartos G., Cline A., Beroukhim K., et al. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of gesulkumab used and review. *Dermatol. Online J.* 2018; 24 (11): 13030.
20. Nogueira M., Warren R.B., Torres T. Risk of tuberculosis reactivation with interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors in psoriasis – time for a paradigm change. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021; 35 (4): 824–834.
21. Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A., et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – United States, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59 (Rr-5): 1–25.



22. Мучаидзе Р.Д., Данцев В.В., Зарецкий Б.В. и др. Актуальность и проблемы профилактики туберкулеза у пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами. *Медицинский альянс*. 2021; 3: 22–30.
23. Ai J.W., Ruan Q.L., Liu Q.H., Zhang W.H. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg. Microbes Infect.* 2016; 5 (2): e10.
24. Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) – blood tests for tb infection centers for disease control and prevention. 2016. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/igra.htm>.
25. Snast I., Bercovici E., Solomon-Cohen E., et al. Active tuberculosis in patients with psoriasis receiving biologic therapy: a systematic review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2019; 20 (4): 483–491.
26. Godfrey M.S., Friedman L.N. Tuberculosis and biologic therapies: anti-tumor necrosis factor- α and beyond. *Clin. Chest Med.* 2019; 40 (4): 721–739.
27. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: методические рекомендации № 133. Департамент здравоохранения города Москвы, Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, 2018.
28. Rutherford A.L., Patarata E., Subesinghe S., et al. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology biologics register for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57 (6): 997–1001.
29. Dávila-Seijo P., Dauden E., Descalzo M.A., et al. Infections in moderate to severe psoriasis patients treated with biological drugs compared to classic systemic drugs: findings from the BIOBADADERM registry. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137 (2): 313–321.
30. Tsai T.F., Ho V., Song M., et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167 (5): 1145–1152.
31. Cho S.I., Kang S., Kim Y.E., et al. Ustekinumab does not increase tuberculosis risk: results from a national database in South Korea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 82 (5): 1243–1235.
32. Huang Y.W., Tsai T.F. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2020; 19 (4): 395–402.
33. Wu J.J., Merola J.F., Feldman S.R., et al. Treatment of psoriasis with secukinumab in challenging patient scenarios: a review of the available evidence. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2020; 10 (3): 351–364.
34. Mrowietz U., Riedl E., Winkler S., et al. No reactivation of tuberculosis in patients with latent tuberculosis infection receiving ixekizumab: a report from 16 clinical studies of patients with psoriasis or psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83 (5): 1436–1439.
35. Shu D., Zhang Z., Zhou E.Y., et al. Is chemoprophylaxis necessary for all latent tuberculosis infection patients receiving IL-17 inhibitors? A cohort study. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e14512.
36. Hatzara C., Hadziyannis E., Kandili A., et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (10): 1848–1853.
37. Sterling T.R., Njie G., Zenner D., et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm. Rep.* 2020; 69 (1): 1–11.
38. Motaparathi K., Stanisic V., Van Voorhees A.S., et al. From the medical board of the national psoriasis foundation: recommendations for screening for hepatitis B infection prior to initiating anti-tumor necrosis factor- α inhibitors or other immunosuppressive agents in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70 (1): 178–186.
39. Snast I., Atzmony L., Braun M., et al. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: a retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 77 (1): 88–97.e5.
40. Calabrese L.H., Zein N.N., Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (8): 983–989.
41. Bonifati C., Lora V., Graceffa D., Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (28): 6444–6455.
42. Loomba R., Liang T.J. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology*. 2017; 152 (6): 1297–1309.
43. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67 (4): 1560–1599.
44. Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2019; 71 (2): 397–408.
45. Poelman S.M., Keeling C.P., Metelitsa A.I. Practical guidelines for managing patients with psoriasis on biologics: an update. *J. Cutan. Med. Surg.* 2019; 23 (1): 3s–12s.
46. Chiu H.Y., Chiu Y.M., Chang Liao N.F., et al. Predictors of hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis treated with biologic agents: a 9-year multicenter cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021; 85 (2): 337–344.
47. Abramson A., Menter A., Perrillo R. Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor- α inhibitory agents: a review and recommendations for management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67 (6): 1349–1361.
48. Isakov V., Nikityuk D. Elimination of HCV in Russia: barriers and perspective. *Viruses*. 2022; 14 (4): 790.
49. Pérez-Alvarez R., Díaz-Lagares C., García-Hernández F., et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF) – targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine*. 2011; 90 (6): 359–371.
50. Piaserico S., Messina F., Russo F.P. Managing psoriasis in patients with HBV or HCV infection: practical considerations. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2019; 20 (6): 829–845.



51. Navarro R., Vilarrasa E., Herranz P., et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168 (3): 609–616.
52. Ting S.W., Chen Y.C., Huang Y.H. Risk of hepatitis B reactivation in patients with psoriasis on ustekinumab. *Clin. Drug Investig.* 2018; 38 (9): 873–880.
53. Chiu H.Y., Chen C.H., Wu M.S., et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169 (6): 1295–303.
54. Siegel S.A.R., Winthrop K.L., Efst B.D., Ortega L.A. Ustekinumab use in patients with severe psoriasis co-infected with hepatitis B and/or C. *Br. J. Dermatol.* 2019; 180 (5): 1232–1233.
55. Thatiparthi A., Martin A., Liu J., et al. Biologic treatment algorithms for moderate-to-severe psoriasis with comorbid conditions and special populations: a review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021; 22 (4): 425–442.
56. Song E.J., Whitman P., Samsel J. The use of ustekinumab and guselkumab in a pediatric psoriasis patient with active hepatitis B infection. *JAAD Case Rep.* 2021; 8: 37–39.
57. Duncan J.R., Orłowski T.J., Elewski B.E. Safety of guselkumab in hepatitis B virus infection. *Dermatol. Online J.* 2019; 25 (10): 13030.
58. Mease P.J., Rahman P., Gottlieb A.B., et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395 (10230): 1126–1136.
59. Chiu H.Y., Hui R.C., Huang Y.H., et al. Safety profile of secukinumab in treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C: a multicentric prospective cohort study. *Acta Derm. Venereol.* 2018; 98 (9): 829–834.
60. Koike Y., Fujiki Y., Higuchi M., et al. An interleukin-17 inhibitor successfully treated a complicated psoriasis and psoriatic arthritis patient with hepatitis B virus infection and end-stage kidney disease on hemodialysis. *JAAD Case Rep.* 2019; 5 (2): 150–152.
61. Lora V., Graceffa D., De Felice C., et al. Treatment of severe psoriasis with ixekizumab in a liver transplant recipient with concomitant hepatitis B virus infection. *Dermatol. Ther.* 2019; 32 (3): e12909.
62. Grebely J., Prins M., Hellard M., et al. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 (5): 408–414.
63. Hepatitis C. Guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67 (10): 1477–1492.
64. Cohen A.D., Weitzman D., Birkenfeld S., Dreier J. Psoriasis associated with hepatitis C but not with hepatitis B. *Dermatology.* 2010; 220 (3): 218–222.
65. Chun K., Afshar M., Audish D., et al. Hepatitis C may enhance key amplifiers of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (4): 672–678.
66. Cacciola I., Borgia F., Filomia R., et al. Outcome of cutaneous psoriasis in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antiviral therapy. *J. Viral. Hepat.* 2020; 27 (3): 333–337.
67. Zein N.N. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Hepatol.* 2005; 42 (3): 315–322.
68. Chularojanamontri L., Nimanong S., Wongpraparut C., et al. How do we treat psoriasis patients with hepatitis C infections in real-world situations? A retrospective analysis of 34 patients. *J. Dermatolog. Treat.* 2021; 32 (3): 321–327.
69. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J. Hepatol.* 2020; 73 (5): 1170–1218.
70. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология.* 2018; 12 (2): 22–35.

Risks of Infectious Diseases in Psoriasis Patients Treated with Biological Agents: Original Study

L.S. Kruglova, PhD, Prof., N.O. Pereverzina, PhD

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Natalia O. Pereverzina, natalia.pereverzina@gmail.com

It is known that biological agents is associated with a risk of development/exacerbation of chronic infections, such as human immunodeficiency virus, tuberculosis, viral hepatitis B and C. A number of medical communities have developed recommendations for the treatment of biological agents in psoriasis patients. But the vast majority of these guidelines contain few recommendations regarding laboratory monitoring of such patients. According to our study, none of the patients (n = 51) who received treatment with a biological agents IL-17A inhibitors (netakimab) developed tuberculosis, viral hepatitis B and C, or HIV infection. The most common infectious diseases were upper respiratory tract infections (n = 2), herpes viral infections (n = 2), infection Candida in the genital area (n = 3). In all cases of the occurrence of infectious diseases, there was no need to discontinue the pharmacological therapy, nor were there any restrictions on the use of primary therapy during the infectious process. All cases of infectious diseases resulted in complete recovery of patients after therapy in the absence of any complications.

Keywords: psoriasis, infections, biological agents, HIV, hepatitis, tuberculosis



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ЭФФЕКТИВЕН
В ОТНОШЕНИИ ВСЕХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

АРТРИТ

82%

пациентов
достигли ответа
по ACR20°

ПСОРИАЗ

83%

пациентов
достигли ответа
по PASI75°

ЭНТЕЗИТ

63%

пациентов достигли
разрешения
энтезита°

ДАКТИЛИТ

77%

пациентов достигли
разрешения
дактилитов°

**ВЫРАЖЕННО СНИЗИЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ
АКСИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ° НА 24 НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ**

**2 РЕЖИМА
ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА
ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ
АРТРИТЕ°**

**Разовая доза 120 мг
Индукция 0,1,2 недели**

Далее:
1 раз в 2 недели, начиная с недели
4 по неделю 10 включительно,
далее 1 раз в 4 недели с недели 14

Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели, возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели

°Biocad Data on File, 2019

© ИМП ГРЛС

BCD-085-B PATERA. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-085 у пациентов с псориатическим артритом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®.

Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение бляшечного 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 ограничением 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.
- Псориатический артрит: 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. 2 режима введения препарата при псориатическом артрите®: Разовая доза 120 мг. Индукция 0,1,2 недели. Далее: 1 раз в 2 недели, начиная с недели 4 по неделю 10 включительно, далее 1 раз в 4 недели с недели 14. Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели, возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели.

ACR20 – индекс оценки изменений симптомов артрита (20% улучшение).

PASI75 – % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза.

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® и 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, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарат 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 защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

Для получения более подробной информации о препарате обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.



Эффективность терапии ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом и показатели качества жизни больных псориазом

И.С. Владимирова, к.м.н.^{1, 2, 3}, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.⁴

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Владимирова, ivladimirva@rambler.ru

Для цитирования: Владимирова И.С., Круглова Л.С. Эффективность терапии ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом и показатели качества жизни больных псориазом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 18–26.

DOI10.33978/2307-3586-2024-20-1-18-26

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное системное заболевание, которое значительно влияет на качество жизни пациентов. Это связано с социальной стигматизацией, потерей уверенности в себе, субъективными ощущениями (зудом, болью), дискомфортом. Контроль над заболеванием и улучшение качества жизни пациентов являются основной целью лечения псориаза. Одним из перспективных препаратов, значимо улучшающих качество жизни пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, является ингибитор интерлейкина (ИЛ) 23 гуселькумаб.

Цель исследования – оценить эффективность терапии ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом и его влияние на показатели качества жизни у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование 30 пациентов с диагнозом «распространенный вульгарный псориаз». Исходные показатели оценивали по индексам PASI (Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area), sPGA (Static Physician Global Assessment). Показатели качества жизни оценивали по шкалам DLQI (Dermatology Life Quality Index) и SF-36 (Social Functioning). Все пациенты получали лечение ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом по стандартной схеме. Оценку эффективности терапии осуществляли по динамике показателей PASI, BSA, sPGA, DLQI и SF-36 через 12 недель терапии.

Результаты. Биологическая терапия гуселькумабом привела к статистически значимому улучшению всех показателей через 12 недель для каждого пациента ($p < 0,001$). Продемонстрирована высокая статистическая значимость разницы между исходным уровнем и после терапии гуселькумабом по индексам PASI, BSA, PGA ($p < 0,001$). Все пациенты с «суперответом» достигли полного очищения кожи PASI 100 к 12-й неделе терапии. Изменение показателей индекса PASI привело к статистически значимому улучшению показателей качества жизни по шкале дерматологического индекса качества жизни ($p < 0,001$). По шкале SF-36 получен статистически значимый результат ($p < 0,001$) как по шкале физического компонента здоровья (Physical Health – PH), так и по шкале психологического компонента здоровья (Mental Health – MH) после лечения гуселькумабом.

Заключение. Биологическая терапия ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом высокоэффективна для снижения тяжести заболевания и достижения высоких показателей качества жизни больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, качество жизни, гуселькумаб, ингибитор ИЛ-23, клиническая эффективность



Псориазом страдает приблизительно 2% населения мира. Известно, что псориаз оказывает значительное негативное воздействие на качество жизни (КЖ), сравнимое с другими серьезными заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, онкология и депрессия [1, 2]. Пациенты с псориазом испытывают социальную стигматизацию, потерю уверенности в себе, выраженную боль, дискомфорт, физические ограничения и психологический стресс [3, 4]. Часто пациенты сообщают о чувстве тревоги, гнева и депрессии от умеренного до крайне выраженного, а также о более высокой частоте суицидальных мыслей [5]. КЖ включает в себя все факторы, оказывающие влияние на жизнь человека, и представляет собой степень, в которой надежды человека совпадают с опытом, тогда как КЖ, обусловленное состоянием здоровья (Health Related Quality of Life, HRQoL), касается только аспектов здоровья, включая психологическое, социальное и физическое благополучие. На сегодняшний день известно, что псориаз – это заболевание, разочаровывающее как пациента, так и врача вследствие влияния на КЖ и связанных с заболеванием ограничений повседневной деятельности, профессионального и сексуального, психосоциального функционирования, а также снижения физической активности [6–9].

Низкое КЖ пациентов с псориазом можно объяснить различными факторами, особенно хроническим и рецидивирующим течением заболевания, отсутствием контроля и страхом неожиданного обострения, а также чувством безнадежности в плане излечения [10].

Еще в 1993 г. М.А. Gupta и соавт. в результате исследования 127 пациентов с псориазом выяснили, что 9,7% пациентов сообщили о своем желании умереть, а 5,5% – об активных суицидальных мыслях на момент исследования [11, 12].

Для определения КЖ человека доступно несколько методов, включая универсальные опросники, такие как опросник SF-36 (Social Functioning) [13], а также инструменты, специфичные для заболевания, а именно дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) [14]. Однако опросники КЖ (Quality of Life, QoL) имеют один существенный недостаток: хотя и отражают точку зрения пациента в целом, они не учитывают личные терапевтические цели с помощью взвешивания индивидуальных предпочтений пациентов [15]. А.В. Kimball и соавт. недавно выдвинули гипотезу, что кумулятивный эффект биопсихосоциальных последствий псориаза может привести к невозможности достижения «полноценного жизненного потенциала» у некоторых пациентов – концепция, получившая название «кумулятивное нарушение жизненного цикла» (CLCI) [16, 17]. Ухудшение КЖ влияет на отношения, социальную деятельность, работу и эмоциональное благополучие. Социально-экономические последствия и утрата возмож-

ностей, вызванные псориазом в течение нескольких лет, часто носят необратимый характер.

Так как псориаз оказывает огромное социально-экономическое влияние на жизнь пациентов, важно подготовить практический и реалистичный план лечения, где главной целью является максимальное сохранение КЖ путем достижения контроля над заболеванием.

Поскольку хронический характер псориаза часто требует пожизненной терапии, существует высокая потребность в эффективных и безопасных методах долгосрочного контроля заболевания с улучшением КЖ больных.

Одним из перспективных системных биологических препаратов для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза является ингибитор интерлейкина (ИЛ) 23 гуселькумаб.

Цель исследования – оценить эффективность терапии ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом и его влияние на показатели КЖ пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в реальной клинической практике.

Материал и методы

Проведено одноцентровое экспериментальное неконтролируемое исследование пациентов с распространенным бляшечным псориазом.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- тяжелая степень тяжести псориаза с PASI (Psoriasis Area and Severity Index) > 15 баллов;
- поражение псориазом более 10% поверхности тела (Body Surface Area, BSA);
- оценка изменений кожи врачом (Static Physician Global Assessment, sPGA) более 3 баллов;
- все пациенты были бионаивными и не получали лечения препаратами генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) до начала терапии;
- прошли тестирование по шкалам PASI, BSA, sPGA, DLQI и SF-36 до начала и через 12 недель после лечения;
- подписали добровольное согласие на участие в исследовании, информированное согласие с общим планом обследования и лечения.

Критерии невключения:

- противопоказания к назначению гуселькумаба;
- наличие сопутствующих соматических, а также инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, наркомания, алкоголизм, гипертиреоз;
- нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (клинически значимая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гипоплазия костного мозга);
- беременность, период лактации.

Критерии исключения:

- добровольное желание пациента завершить участие в исследовании;
- несоблюдение пациентом режима, а также назначенной схемы диагностики и терапии.



Для установления диагноза осуществлялось клинико-анамнестическое обследование (сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, антропометрические данные, сопутствующие заболевания, время с момента постановки диагноза, предшествующая терапия, оценка клинических проявлений и определение их степени тяжести) с учетом индексов PASI, BSA, sPGA. Индекс площади и тяжести псориаза PASI использовали для измерения площади пораженной области и оценки тяжести распространенного псориаза. Если показатель PASI менее 10, поражение кожи считается легким, от 10 до 20 – умеренным, а при балле, равном или превышающем 20, – тяжелым.

Индекс BSA определяли путем измерения ладони пациента до средних фаланг пальцев, при этом каждая единица равна 1% площади тела. Значение BSA менее трех указывает на легкую степень тяжести псориаза, от трех до 10 – на среднюю степень тяжести, более 10 – на тяжелую степень тяжести.

Статическая глобальная оценка врача sPGA – это фиксированная шкала, используемая врачами для оценки тяжести псориаза. Этот показатель предполагает оценку трех факторов (инфильтрация, шелушение, эритема). Оценка «ноль» указывает на отсутствие признаков псориаза, а оценка «пять» – на крайне тяжелое проявление заболевания.

Оценку степени тяжести псориаза проводили на нулевой и 12-й неделях лечения.

Для измерения показателей КЖ у больных псориазом были использованы две диагностические шкалы: дерматологический индекс качества жизни – ДИКЖ (DLQI) и универсальный опросник SF-36.

ДИКЖ (DLQI) – это опросник из десяти вопросов, используемый для измерения влияния кожных заболеваний на КЖ, который применяется специалистами с 1993 г. [14] и переведен на 115 языков, в том числе на русский (в 2001 г.). Баллы ДИКЖ (DLQI) варьируются от 0 (отсутствие влияния кожных заболеваний на КЖ) до 30 (максимальное влияние).

SF-36 представляет собой опросник для оценки физического (PCS) и психического компонента (MCS) [18]. Опросник SF-36 является одним из самых изученных и применяется с 1992 г. [25], переведен более чем на 100 языков, в том числе на русский (в 2000 г.). Библиография применения опросника насчитывает более 1000 публикаций в различных странах мира, с участием самых разных когорт пациентов [26].

Опросник SF-36 содержит 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал: 1) физическое функционирование (Physical Functioning – PF); 2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP); 3) интенсивность боли (Bodilypain – BP); 4) общее состояние здоровья (General Health – GH); 5) жизненная активность (Vitality – VT); 6) социальное функционирование (Social Functioning – SF); 7) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional Functioning – RE); 8) психическое здоровье (Mental Health – MH). Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, чем выше зна-

чение показателя, тем лучше оценка по выбранной шкале.

Все шкалы опросника объединены в два показателя – физический (1–4 шкалы) и психологический (5–8 шкалы) компоненты здоровья. Клинически значимые улучшения определяются как улучшение по шкале SF-36 на ≥ 5 баллов [19–21].

Существует укороченная версия этого опросника с 12 вопросами, предполагающая ускорение процесса заполнения опросника пациентом [27]. Но на сегодняшний день наиболее часто используется усовершенствованная, вторая версия опросника SF-36, в которой были учтены замечания, высказанные исследователями в процессе пользования предыдущим вариантом опросника. Таким образом, опросник позволяет интегрально оценить влияние различных симптомов у пациентов на качество как физической, так и эмоционально-психологической активности.

Оценку КЖ больных псориазом проводили до назначаемой терапии и на 12-й неделе лечения.

Пациенты получали терапию ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом. Разовая доза – 100 мг/мл, инъекции проводили на нулевой, четвертой, 12-й неделях, длительность наблюдения – 12 недель.

Оценку эффективности терапии осуществляли по динамике показателей PASI, BSA, sPGA, ДИКЖ и SF-36. Также были сделаны цифровые фотографии больных до начала и после окончания терапии.

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365 (Microsoft, США)). Статистическую обработку результатов проводили при помощи языка Питон (Python 3.11). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро – Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производили с помощью методов непараметрической статистики. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли W-критерий Уилкоксона. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%).

С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными, использовали непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Интерпретацию полученных значений корреляции производили по шкале Чеддока, предполагающей качественную и количественную оценку от 0,1 до 0,99: слабая вероятность наступления рисков – 0,1–0,3 балла, умеренная вероятность наступления рисков – 0,3–0,5 балла, заметная вероятность наступления рисков – 0,5–0,7 балла, высокая вероятность



Таблица 1. Антропометрические и клинические показатели пациентов группы наблюдения до лечения

Характеристики	Показатели	
	Минимальное и максимальное значения	Медиана, нижний и верхний квартили
Количество пациентов	30 (100%)	
Мужчины	19 (63%)	
Женщины	11 (37%)	
Возраст, лет	20–60	45,5 [35,5; 52,75]
Длительность течения псориаза (до 2023 г.), лет	1–44	17,5 [7,5; 21,75]
Дебют (начало) псориаза, лет	2–46	29,0 [18,25; 30,75]
Индекс массы тела, кг	16,7–35,7	28,0 [25,15; 30,27]
PASI, баллы	18–55	29,1 [22,73; 41,4]
BSA, баллы	12–81	37,0 [25,5; 62,5]
sPGA (0–5), баллы	3–4	3,0 [3,0; 4,0]
3 балла	21 (70%)	
4 балла	9 (30%)	
ВАШ	2,5–10	8,0 [5,0; 8,0]
ДИКЖ (DLQI)	7–30	16,0 [12,0; 18,0]

наступления рисков – 0,7–0,9 балла, весьма высокая вероятность наступления рисков – 0,9–0,99 балла. Коэффициент корреляции дополнен 95%-ным доверительным интервалом, который рассчитывали методом бутстреп (bootstrap) при выборке 1000 экземпляров. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 30 пациентов, из них было 19 (63,0%) мужчин и 11 (37,0%) женщин, в трудоспособном возрасте от 20 до 60 лет, в среднем – 45,5 [35,5; 52,75] лет, возраст дебюта псориаза – от двух до 44 лет, в среднем 29,0 [18,25; 30,75] лет, то есть манифестация псориаза преобладала в молодом возрасте, длительность заболевания варьировала от 1 года до 44 лет, в среднем – 17,5 [7,5; 21,75] лет. Основные клиничко-анамнестические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Ожирение было диагностировано у 22 (73,0%) пациентов, индекс массы тела у пациентов с ожирением был в диапазоне от 30,3 до 35,7. Самый низкий балл до лечения гуселькумабом по индексу PASI составил 18, самый высокий достигал 55 баллов, что свидетельствует о тяжести клинических проявлений псориаза. Баллы DLQI варьировались от 7 до 30, оценка интенсивности зуда пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила от 2,5 до 10,0 (максимальное значение). Псориатический артрит диагностирован у 18 (60,0%), сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь – у 12 (40,0%), ИБС – у 4 (13,0%), сахарный диабет – у 3 (10,0%) пациентов (табл. 2).

Пациенты были резистентны к стандартной противовоспалительной терапии. Из анамнеза установле-

Таблица 2. Коморбидность у пациентов группы наблюдения

Оцениваемый параметр	Абс.	%
Количество пациентов	30	100
Ожирение	22	73
Псориатический артрит	18	60
Гипертоническая болезнь	12	40
ИБС	4	13
Сахарный диабет второго типа	3	10

Таблица 3. Анализ динамики по индексам псориаза PASI, BSA, PGA и ДИКЖ

Шкала	До лечения	После лечения	p
PASI	29,1 [22,73; 41,4]	0,0 [0,0; 0,0]	< 0,001*
BSA	37,0 [25,5; 62,5]	0,0 [0,0; 0,0]	< 0,001*
PGA	3,0 [3,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]	< 0,001*
ДИКЖ	16,0 [12,0; 18,0]	3,5 [1,25; 9,0]	< 0,001*

* Наличие статистически значимых различий при $p < 0,05$.

но, что больные были бионаивными и не получали лечение препаратами ГИБТ.

В процессе анализа было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) изменение тяжести псориаза до лечения и через 12 недель после терапии ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом по индексу PASI с 29,1 [22,73; 41,4] до 0,0 [0,0; 0,0], по индексу BSA с 37,0 [25,5; 62,5] до 0,0 [0,0; 0,0], по PGA с 3,0 [3,0; 4,0] до 0,0 [0,0; 0,0] и по ДИКЖ с 16,0 [12,0; 18,0] по 3,5 [1,25; 9,0] (табл. 3, рис. 1).

Анализ, проведенный по шкале SF-36, показал, что у пациентов с псориазом до и после лечения гусельку-

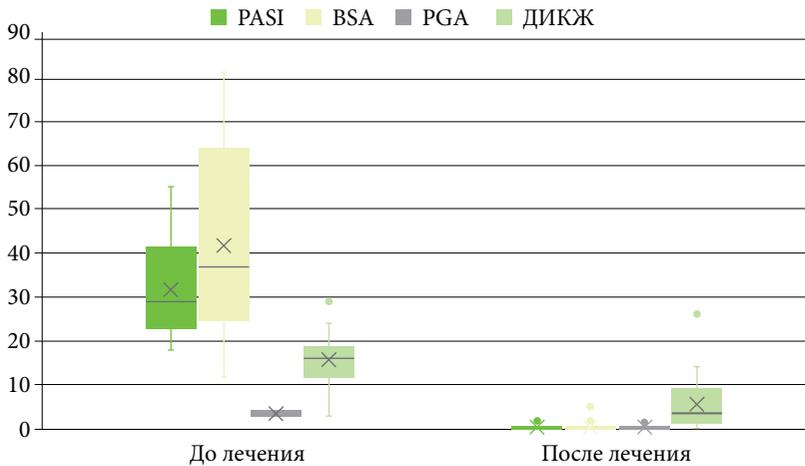


Рис. 1. Динамика тяжести псориаза по индексам PASI, BSA, PGA и ДИКЖ

Таблица 4. Динамика качества жизни по шкале SF-36

Шкала	До лечения	После лечения	p
PH	54,32 [34,56; 61,74]	64,14 [56,54; 68,73]	0,001*
MH	61,76 [48,33; 79,04]	78,36 [52,08; 86,12]	0,015*
PF	80,0 [36,25; 90,0]	95,0 [90,0; 95,0]	< 0,001*
RP	275,0 [200,0; 343,75]	312,5 [250,0; 375,0]	0,011*
GH	47,5 [35,0; 62,0]	67,0 [55,5; 80,75]	< 0,001*
VT	57,5 [45,0; 65,0]	65,0 [45,0; 70,0]	0,058
SF	67,5 [50,0; 85,62]	83,75 [67,5; 100,0]	< 0,001*
RE	233,33 [175,0; 400,0]	366,67 [266,67; 400,0]	0,003*
MH	56,0 [44,0; 76,0]	72,0 [48,0; 76,0]	0,072
BP	51,0 [33,5; 74,0]	84,0 [62,0; 100,0]	< 0,001*

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели.

* Наличие статистически значимых различий при $p < 0,05$.

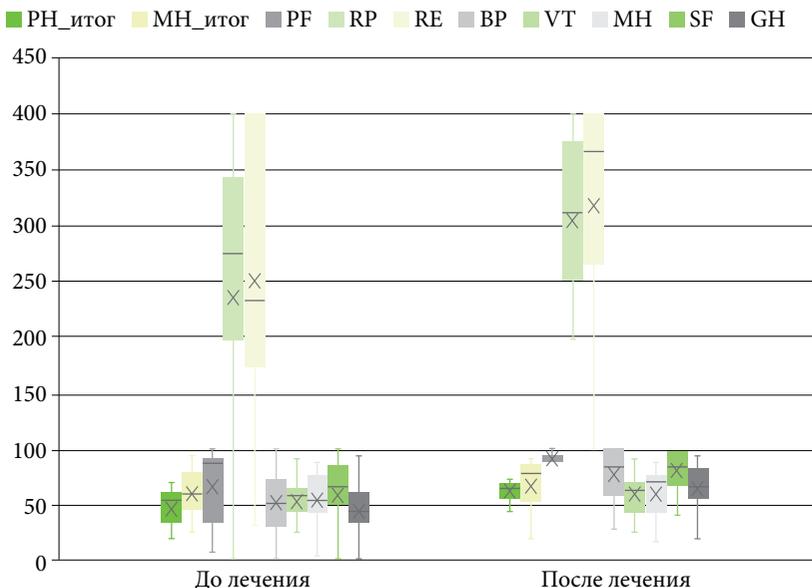


Рис. 2. Динамика качества жизни по шкале SF-36

мабом отмечались статистически значимые ($p < 0,05$) изменения по физическому компоненту здоровья (Physical Health – PH_итог) с 54,32 [34,56; 61,74] до 64,14 [56,54; 68,73] и по психологическому компоненту здоровья (MH_итог) с 61,76 [48,33; 79,04] до 78,6 [52,08; 86,12]. По обеим шкалам рост в среднем составил более 5 баллов, что говорит о клинически значимом изменении физического и психологического состояния КЖ пациентов (табл. 4, рис. 2). Однако более детальный анализ показал, что изменение по физическому компоненту здоровья более 5 баллов произошло у 18 (60%) пациентов, а по психическому компоненту – у 14 (47%) пациентов (табл. 5).

Также следует отметить, что статистически значимые изменения до и после терапии у пациентов произошло по подшкалам SF-36 шкалы «физическое функционирование» ($p < 0,001$), «общее состояние здоровья» ($p < 0,001$), «социальное функционирование» ($p < 0,001$), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ($p = 0,003$), «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» ($p = 0,011$). Изменения по подшкалам «жизненная активность» ($p = 0,058$) и «психическое здоровье» ($p = 0,072$) произошли, но они статистически незначимые.

Выявлено статистически значимое снижение баллов по индексу PASI на фоне терапии гуселькумабом. Все пациенты с «суперответом» достигли полного очищения кожи PASI 100 к 12-й неделе терапии. Изменение показателей индекса PASI привело к статистически значимому улучшению показателей КЖ по шкале ДИКЖ ($p < 0,001$). По шкале SF-36 получен статистически значимый результат как по шкале физического компонента здоровья (PH) ($p < 0,001$), так и по шкале психологического компонента здоровья (MH) ($p < 0,001$) до и после лечения гуселькумабом. Статистически значимые различия до и после лечения гуселькумабом получены в значениях шкалы физического компонента здоровья по составляющим шкалам: «физическое функционирование» ($p < 0,001$), «интенсивность боли» ($p < 0,001$), «общее состояние здоровья» ($p < 0,001$) и психологического компонента по составляющей шкале «социальное функционирование» ($p < 0,001$).

Выявлено, что оценки по шкалам PASI, BSA и PGA статистически значимо высоко коррелируют между собой ($p < 0,001$) (рис. 3). Высоко коррелируют между собой и отдельные компоненты шкалы SF-36. Однако из графика видно, что в исследовании не выявлено статистически значимой корреляции между шкалами, определяющими оценку тяжести псориаза и оценку КЖ пациента до лечения гуселькумабом.

Обсуждение

Проблема изучения КЖ пациентов с псориазом волнует исследователей достаточно давно, однако комбинировать классическую клиническую оценку с оценкой КЖ стали недавно. Помимо первичных клиничко-лабораторных измерений это позволяет отслеживать течение заболевания, получать комплексное представление

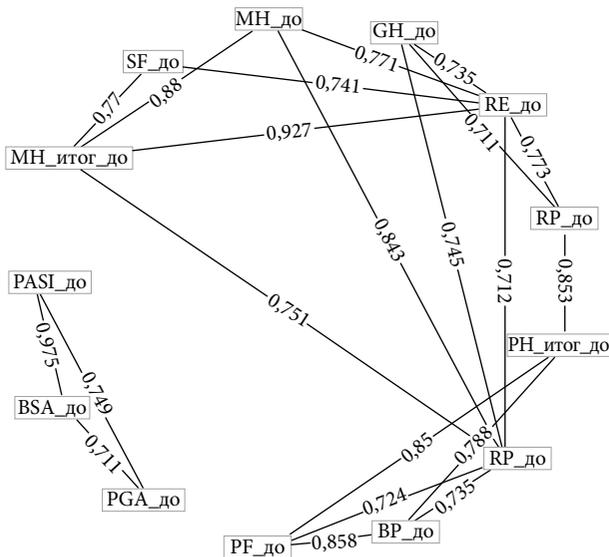


Рис. 3. График статистически значимых ($p < 0,001$), высокой (0,7–0,9) и весьма высокой тесноты (0,9–0,99)

о состоянии пациента и оперативно вносить необходимые коррективы в лечение [22, 23].

Особенностями исследования КЖ являются активное вовлечение самого пациента в оценку, изменчивость оценки с течением времени и ее многомерность (учет множества аспектов КЖ). При этом в настоящее время существует несколько инструментов для оценки КЖ. Одни из них являются универсальными опросниками, например, опросник SF-36 для больных с различными хроническими заболеваниями [24], а другие – специфичными для псориаза, а именно дерматологический индекс качества жизни (DLQI).

Проспективное многоцентровое исследование по изучению сравнения Skindex-29, DLQI, PDI и SF-36 показало, что SF-36 оказался более чувствительным, чем другие инструменты, при выявлении ухудшения КЖ у пациентов мужского пола, тогда как Skindex-29 имел слабую, хотя и статистически значимую корреляцию с тяжестью клинической картины [28, 29]. Опросник ДИКЖ (DLQI) является психометрически обоснованным и чувствительным показателем исходов, специфичных для псориаза. Он наиболее полно отражает влияние клинических признаков и симптомов на благополучие пациента [30].

По шкале SF-36 получен статистически значимый результат как по шкале физического компонента здоровья (PH) ($p < 0,001$), так и по шкале психологического компонента здоровья (MH) ($p < 0,001$) до и после лечения гуселькумабом. Статистически значимые различия до и после лечения гуселькумабом получены в значениях шкалы физического компонента здоровья по составляющим шкалам: «физическое функционирование» ($p < 0,001$), «интенсивность боли» ($p < 0,001$), «общее состояние здоровья» ($p < 0,001$) и психологического компонента по составляющей шкале «социальное функционирование» ($p < 0,001$).

Таблица 5. Динамика качества жизни по шкале SF-36 в разбивке по баллам ≥ 5 баллов

Шкала	Абс. (%)
<i>PH_итог_до_после</i>	
< 5 баллов	12 (40,0)
≥ 5 баллов	18 (60,0)
<i>MH_итог_до_после</i>	
< 5 баллов	16 (53,0)
≥ 5 баллов	14 (47,0)
<i>PF_до_после</i>	
< 5 баллов	9 (30,0)
≥ 5 баллов	21 (70,0)
<i>RP_до_после</i>	
< 5 баллов	13 (43,0)
≥ 5 баллов	17 (57,0)
<i>RE_до_после</i>	
< 5 баллов	14 (47,0)
≥ 5 баллов	16 (53,0)
<i>BP_до_после</i>	
< 5 баллов	10 (33,0)
≥ 5 баллов	20 (67,0)
<i>VT_до_после</i>	
< 5 баллов	14 (47,0)
≥ 5 баллов	16 (53,0)
<i>MH_до_после</i>	
< 5 баллов	19 (63,0)
≥ 5 баллов	11 (37,0)
<i>SF_до_после</i>	
< 5 баллов	11 (37,0)
≥ 5 баллов	19 (63,0)
<i>GH_до_после</i>	
< 5 баллов	7 (23,0)
≥ 5 баллов	23 (77,0)

Понятие «социальное функционирование» подразумевает способность человека нормально или привычно взаимодействовать в обществе и может использоваться как мера качества медицинской помощи [31]. Это понятие объединяет такие функции, как социальные контакты и деятельность, партнерство, сексуальное поведение, социальная деятельность, спорт, работа и карьера. В публикации R. Gaikwad и соавт. [32] показано, что псориаз влияет на социальное функционирование 48% пациентов, приводит к снижению работоспособности у 51,1% и к субъективному дистрессу на работе у 62,8%.

В многочисленных публикациях показано, что такие факторы, как социальная стигматизация, высокий уровень стресса, физические ограничения, депрес-



сия, проблемы с трудоустройством и другие психосоциальные состояния, включая социальную тревогу и негативное преодоление трудностей, с которыми сталкиваются пациенты с псориазом, часто непредсказуемы и не всегда пропорциональны клиническим проявлениям псориаза [33–35]. Более того, удовлетворенность лечением и формулирование целей лечения, по-видимому, являются предикторами КЖ. Соответственно, эти компоненты могут быть потенциальными целями для раннего назначения высокоэффективных препаратов во избежание долгосрочных потерь КЖ.

Таргетное лечение, раннее вмешательство с формулированием целей лечения – это новый подход в медицине, который был реализован в последние годы в нескольких дисциплинах, в том числе и в дерматологии [36]. Известно, что пациентам с хроническим заболеванием, таким как псориаз, требуется длительное лечение, и на данный момент существует несколько классов биологических препаратов, которые обеспечивают различные уровни очищения кожи [37, 38]. В последние годы ингибиторы ИЛ-17 и ИЛ-23 продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли, которые когда-то считались стандартом лечения [39]. Кроме того, с увеличением числа вариантов биологического лечения, доступных для лечения псориаза, более важным для пациентов становится выбрать терапию, которая может обеспечить долгосрочную эффективность и благоприятную безопасность на протяжении всего периода их заболевания [40, 41]. Несколько исследований показали, что полное очищение кожи является целью многих пациентов с псориазом средней и тяжелой степени [42] и связано с улучшением КЖ человека [43, 44].

В представленном нами исследовании, а также в предыдущем нашем исследовании [45] мы получили высокую статистическую значимость разницы между

исходным уровнем – до терапии и последующим уровнем – после терапии гуселькумабом по индексам PASI, BSA, PGA ($p < 0,001$). Все пациенты с «суперответом» достигли полного очищения кожи PASI 100 к 12-й неделе терапии. Изменение показателей индекса PASI привело к статистически значимому улучшению показателей КЖ по шкале ДИКЖ ($p < 0,001$) и по шкале SF-36 ($p < 0,001$) физического компонента здоровья (PH) ($p < 0,001$) и психологического компонента здоровья (MH) ($p < 0,001$). Полученные результаты доказывают высокую терапевтическую активность ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба в достижении «суперответа» и высоких показателей улучшения КЖ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза.

Таким образом, применение ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба в реальной клинической практике приводит к полному/почти полному очищению кожи и существенному улучшению показателей КЖ по шкалам физического и психологического благополучия общего опросника SF-36 и опросника ДИКЖ. Устойчивое достижение полного очищения кожи потенциально может улучшить серьезные нарушения КЖ при псориазе и открыть пациентам более широкий горизонт жизненного опыта.

Заключение

Достижение высоких показателей КЖ у пациентов с тяжелым течением псориаза играет ведущую роль. Ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб позволяет успешно достигать основных целей лечения – контроля заболевания и сохранения КЖ пациентов.

В проведенном нами исследовании на фоне терапии гуселькумабом у пациентов с достижением чистой кожи отмечены лучшие показатели КЖ.

Раннее и более эффективное лечение псориаза может иметь долгосрочные преимущества на протяжении всей жизни пациентов. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Finlay A.Y., Kelly S.E. Psoriasis – an index of disability. Clin. Exp. Dermatol. 1987; 12 (1): 8–11.
2. Weiss S.C., Kimball A.B., Liewehr D.J., et al. Quantifying the harmful effects of psoriasis on health related quality of life. J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 4: 512–518.
3. Hrehorów E., Salomon J., Matusiak L., et al. Patients with psoriasis feel stigmatized. Acta Derm. Venereol. 2012; 92: 67–72.
4. Bhosle M.J., Kulkarni A., Feldman S.R., Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. Health Qual. Life Outcomes. 2006; 4: 35.
5. Finlay A.Y., Coles E.C. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. Br. J. Dermatol. 1995; 132: 236–244.
6. Fortune D.G., Richards H.L., Griffiths C.E. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. Dermatol. Clin. 2005; 23: 681–694.
7. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20: 1475.
8. Jankowiak B., Kowalewska B., Krajewska-Kulak E., et al. Relationship between self-esteem and stigmatization in psoriasis patients. Postepy Dermatol. Alergol. 2020; 37 (4): 597–602.
9. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В. и др. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
10. Basra M.K., Hussain S. Application of the Dermatology Life Quality Index in clinical trials of biologics for psoriasis. Chin. J. Integ. Med. 2012; 18: 179–185.



11. Gupta M.A., Schork N.J., Gupta A.K., et al. Suicidal ideation in psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 1993; 32: 188–190.
12. Gupta M.A., Gupta A.K. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36 (4): 259–262.
13. Bullinger M., Kirchnerberger I., Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z. Gesundh. Wiss.* 1995; 3: 21–36.
14. Finlay A.Y., Khan G.K. The Dermatology Life Quality Index: a simple practical measure for routine clinical use. *Br. J. Dermatol.* 1993; 129 (42): 27.
15. Augustin M., Radtke M.A., Zschocke I., et al. The patient benefit index: a novel approach in patient-defined outcomes measurement for skin diseases. *Arch. Dermatol. Res.* 2009; 301 (8): 561–571.
16. Kimball A.B., Gieler U., Linder D., et al. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24 (9): 989–1004.
17. Bhatti Z.U., Salek M.S., Finlay A.Y. Major life changing decisions and cumulative life course impairment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25 (2): 245–246.
18. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36), I: conceptual framework and item selection. *Med. Care.* 1992; 30: 473–483.
19. Samsa G., Edelman D., Rothman M.L., et al. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics.* 1999; 15: 141–155.
20. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass., 1993.
21. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass., 1994.
22. Акулова А.И., Дорогойкина К.Д., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Качество жизни пациентов со спондилоартритами, получающих генно-инженерную биологическую терапию. *Современная ревматология.* 2019; 13 (4): 36–40.
23. Мазуров В.И., Авлохова С.П. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. *Клиническая медицина.* 2014; 12:42–48.
24. Ware J.E. SF-36 health survey update. *Spine.* 2000; 25 (24): 3130–3139.
25. McHorney C.A., Ware J.E., Raczek A.E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med. Care.* 1993; 31 (3): 247–263.
26. Erdes S., Erdes K.S. SF-36 questionnaire and its utilization in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Sci. Pract.* 2003; 43 (2): 47–52.
27. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-12: How to score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. 2nd ed. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center. https://www.researchgate.net/publication/242636950_SF-12_How_to_Score_the_SF-12_Physical_and_Mental_Health_Summary_Scales.
28. Fernandez-Peñas P., Jones-Caballero M., Espallardo O., García-Díez A. Comparison of Skindex-29, Dermatology Life Quality Index, Psoriasis Disability Index and Medical Outcome Study Short Form 36 in patients with mild to severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 884–887.
29. Sarkar R., Chugh S., Bansal S. General measures and quality of life issues in psoriasis. *Indian Dermatol. Online J.* 2016; 7 (6): 481–488.
30. Shikhar R., Willian M.K., Okun M.M., et al. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual. Life Outcomes.* 2006; 4: 1.
31. Korte J., Sprangers M.A., Mommers F.M., Bos J.D. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2004; 9 (2): 140–147.
32. Gaikwad R., Deshpande S., Raje S., et al. Evaluation of functional impairment in psoriasis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2006; 72 (1): 37–40.
33. Wahl A.K., Robinson H.S., Langeland E., et al. Clinical characteristics associated with illness perception in psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 2014; 94 (3): 271–275.
34. Kimball A.B., Jacobson C., Weiss S., et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2005; 6 (6): 383–392.
35. Fortune D.G., Richards H.L., Griffiths C.E.M., Main C.J. Psychological stress, distress and disability in patients with psoriasis: consensus and variation in the contribution of illness perceptions, coping and alexithymia. *Br. J. Clin. Psychol.* 2002; 41 (2): 157–157.
36. Mrowietz U., Kragballe K., Nast A., Reich K. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals – a report on an implementation meeting. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25 (3): 1–13.
37. Green L.J., Yamauchi P.S., Kircik L.H. Comparison of the safety and efficacy of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-17 inhibitors in patients with psoriasis. *J. Drugs. Dermatol.* 2019; 18: 776–88.
38. Sawyer L.M., Malottki K., Sabry-Grant C., et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One.* 2019; 14: e0220868.



39. Sawyer L.M., Malottki K., Sabry-Grant C., et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019; 14: e0220868.
40. Strober B.E., van der Walt J.M., Armstrong A.W., et al. Clinical goals and barriers to effective psoriasis care. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2019; 9: 5–18.
41. Nast A., Jacobs A., Rosumeck S., Werner R.N. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J. Investig. Dermatol.* 2015; 135: 2641–2648.
42. Armstrong A., Jarvis S., Boehncke W.H., et al. Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the clear about psoriasis worldwide survey. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32: 2200–2207.
43. Norlin J.M., Nilsson K., Persson U., Schmitt-Egenolf M. Complete skin clearance and Psoriasis Area and Severity Index response rates in clinical practice: predictors, health-related quality of life improvements and implications for treatment goals. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182: 965–973.
44. Feldman S.R., Bushnell D.M., Klekotka P.A., et al. Differences in psoriasis signs and symptom severity between patients with clear and almost clear skin in clinical practice. *J. Dermatolog. Treat.* 2016; 27: 224–227.
45. Владимирова И.С., Круглова Л.С., Свиридов О.В., Самушия М.А. Эффективность терапии больных псориазом с тревожностью и депрессией ингибитором интерлейкина 23 гуселькумабом. *Медицинский алфавит*. 2023; 24: 28–35.
46. Merola J.F., Amato D.A., See K., et al. Evaluation of PGA × BSA as an outcome measure and treatment target for clinical practice. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138 (9): 1955–1961.
47. Armstrong A.W., Siegel M.P., Bagel J., et al. From the medical board of the national psoriasis foundation: treatment targets for plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (2): 290–298.

Efficacy of Therapy with the Interleukin-23 Inhibitor a Guselkumab and Quality of Life Indicators in Patients with Psoriasis

I.S. Vladimirova, PhD^{1,2,3}, L.S. Kruglova, PhD, Prof.⁴

¹ Dermatovenerologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, St. Petersburg

² St. Petersburg State University

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Irina S. Vladimirova, ivladimirva@rambler.ru

Psoriasis is a chronic immune-mediated systemic disease that significantly affects the lives of patients. It is associated with social stigma, loss of self-confidence, pain, discomfort, physical disability and psychological stress. Controlling the disease and improving the quality of life of patients is the main goal of treating psoriasis. It is important to prepare a highly effective and realistic treatment plan. One of the promising drugs that significantly improves the quality of life of patients with moderate and severe psoriasis is the interleukin (IL) 23 inhibitor guselkumab.

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of therapy with the IL-23 inhibitor (guselkumab) and its impact on quality-of-life indicators in patients with moderate and severe psoriasis in real clinical practice.

Material and methods. A retrospective study of 30 patients diagnosed with widespread vulgar psoriasis was conducted. Initial indicators were assessed using the PASI, BSA, sPGA. Quality of life indicators were assessed using the DLQI and SF-36 scales. All patients received treatment with guselkumab according to the standard regimen. The effectiveness of therapy was assessed by the dynamics of PASI, BSA, sPGA, DLQI and SF-36 indicators after 12 weeks of therapy with the IL-23 inhibitor (guselkumab).

Results. Biologic therapy with the IL-23 inhibitor guselkumab resulted in significant improvements in all measures at 12 weeks for each patient ($p < 0.001$). A high statistical significance of the difference between the baseline and after guselkumab therapy was demonstrated in terms of the PASI, BSA, and PGA indices ($p < 0.001$). All patients with a “super response” achieved complete PASI 100 skin clearing by the 12th week of therapy. Changes in PASI index scores led to a statistically significant improvement in quality-of-life scores on the DQL scale ($p < 0.001$). On the SF-36 scale, a statistically significant result was obtained both on the scale of the physical component of health (PH) ($p < 0.001$) and on the scale of the psychological component of health (Mental Health – MH) ($p < 0.001$) before and after treatment with guselkumab.

Conclusion. Biological therapy with the IL-23 inhibitor guselkumab is highly effective in reducing the severity of the disease and achieving high quality of life in patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, quality of life, guselkumab, IL-23 inhibitor, clinical effectiveness

“ ЭТО ЖЕ Я,
ДОКТОР!
”

ВЫ МОЖЕТЕ УДИВИТЬСЯ, КОГДА УВИДИТЕ ПАЦИЕНТА СНОВА!

БОЛЕЕ 80% ПАЦИЕНТОВ УДЕРЖИВАЮТ **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ**
В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ¹ БЛАГОДАРИЯ ТОМУ, ЧТО ТРЕМФРЕЯ:

- СПОСОБСТВУЕТ ПОЛНОМУ ОЧИЩЕНИЮ КОЖИ*
- ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ,
СОПОСТАВИМЫМ С ПЛАЦЕБО²⁻⁴
- ОБЕСПЕЧИВАЕТ СТАБИЛЬНОЕ ОБЛЕГЧЕНИЕ СУСТАВНЫХ
ПРОЯВЛЕНИЙ⁵

* 53% пациентов, получающих гуселькумаб, достигли и удерживали PASI 100 в течение 5 лет терапии по данным исследования VOYAGE-1^{1,2} PASI (Psoriasis Area Severity Index) - Индекс распространенности и тяжести псориаза.

1. Reich k, et al. Br J Dermatol.2021;185(6):1146-1159. 2. Blauvelt A. et al. J Am Acad Dermatol 2022 Apr;86(4):827-834. 3. Blauvelt A. et al. J AM Acad Dermatol 2017;76:405-417. 4. Langley RG. et al. Br J Dermatol 2018;178:114-123. 5. McInnes IB. et al. Arthritis Rheumatol 2021;74(3):475-485.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой препарата и полной инструкцией по медицинскому применению.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ, ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:
ООО «ДЖОНСОН & ДЖОНСОН», РОССИЯ, 121614, Г. МОСКВА, УЛ. КРЫЛАТСКАЯ, Д. 17, КОРП. 2.
ТЕЛ. (495) 755-83-57, ФАКС: (495) 755-83-58. СР-381984, АВГУСТ 2023

Реклама



Инструкция
по медицинскому
применению и общая
характеристика
лекарственного
препарата Тремфрея



¹ Поликлиника № 5
Управления делами
Президента РФ,
Москва

² Центральная
государственная
медицинская академия
Управления делами
Президента РФ,
Москва

Опыт применения различных форм цинка пиритиона при себорейном дерматите

Е.М. Маркелова¹, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.², Н.В. Грязева, к.м.н.²

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Грязева, tynrnik@yandex.ru

Для цитирования: Маркелова Е.М., Круглова Л.С., Грязева Н.В. Опыт применения различных форм цинка пиритиона при себорейном дерматите. Эффективная фармакотерапия. 2023; 20 (1): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-1-28-32

*Себорейный дерматит – часто встречаемое мультифакторное хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, возникающее у детей и взрослых, характеризующееся формированием эритематозно-сквамозных или папуло-сквамозных высыпаний в областях с высокой концентрацией солевых желез. Патогенез заболевания до конца не изучен, но предполагается, что он связан с гиперколонизацией кожных покровов условно-патогенными дрожжами рода *Malassezia*, выраженным иммунным ответом на увеличение популяции гриба и генетической предрасположенностью. Хронизация процесса и остропротекающие рецидивы оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов. Справиться с острыми формами себорейного дерматита, продлить стойкую ремиссию возможно с помощью препарата цинка пиритиона активированного. В текущем исследовании препарат применялся у 76 пациентов, которые были распределены на три группы. В зависимости от клинической симптоматики процесса пациенты были распределены по группам с назначением различных лекарственных форм цинка пиритиона активированного: шампунь, крем, аэрозоль. Результаты проводимой терапии оценивали спустя две недели от начала использования препарата; данные, полученные в ходе исследования, подтверждают литературные сведения о том, что добиться выраженного улучшения процесса и ремиссии возможно уже на 10–14-й день.*

Ключевые слова: себорейный дерматит, цинк пиритион активированный, оценка качества жизни пациента

Введение

Благодаря достижениям современной дерматонерологии значительно расширилось представление о патогенезе развития себорейного дерматита (СД). В начале XX века основное значение в интерпретации понятия о СД было отведено гиперколонизации кожи грибами рода *Malassezia* и его рассмотрению исключительно в качестве инфекционного заболевания. В настоящее время ведущим вектором в понимании патогенетического значения являются иммуноопосредованные, генетические и другие факторы [1, 2].

СД является хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием с периодами обостре-

ний и ремиссий, характеризующимся развитием воспаления на участках кожи в областях с высокой концентрацией солевых желез [3]. Как правило, СД развивается на следующих участках кожных покровов: лицо (глабелла, область межбровья и лоб, крылья носа с возможным переходом на подглазничную и щечную область, носогубная область), волосистая часть головы (ВЧГ), внутренняя поверхность наружного уха и ретроаурикулярная область, верхняя часть туловища (межлопаточная область и область в проекции грудины и грудиноключичного сочленения), паховые и подмышечные складки, субмаммарная область [4]. СД характеризуется формированием



эритематозно-сквамозных или папуло-сквамозных высыпаний на вышеуказанных кожных покровах, вызывающих шелушение, воспаление и зуд, а также выраженную эритему, которая зачастую принимает вид бляшек или кольцевидных фигурных очертаний. Стресс, сезонная смена погодных условий, повышенная выработка кожного сала (себума), наличие иммуносупрессивного статуса, хронических неврологических, эндокринных и психиатрических заболеваний, гепатита В, С, вируса иммунодефицита человека, а также применение некоторых лекарственных средств могут спровоцировать или усугубить уже имеющееся заболевание [2, 4].

Результаты эпидемиологического исследования демонстрируют, что различными формами СД в настоящее время страдают во всем мире около 5% всего населения, более того, распространенность существующей невоспалительной формы СД (сухая форма СД, или перхоть), вероятно, стремится к 50%. Существует мнение, что именно СД является самым распространенным дерматологическим заболеванием среди всех групп населения. Необходимо особо выделить, что ученые отмечают несколько пиков заболеваемости СД в течение жизни; есть данные, что существующие пики связаны с изменением гормонального фона [4, 5].

Тактика ведения пациентов подразумевает использование системных препаратов, а именно пероральных противогрибковых средств (флуконазол, итраконазол, кетоконазол и тербинафин), в качестве основного фактора воздействия на грибы рода *Malassezia* [6]. Кроме того, в современной литературе имеются данные о применении для лечения упорных и тяжелых форм СД системного изотретиноина, используемого в основном для терапии акне или розацеа [7]. Механизм действия системного изотретиноина основывается на воздействии на терминальную дифференцировку кератиноцитов, снижая секрецию сальных желез и стимулируя базальный апоптоз себоцитов [8].

Несмотря на то что процент тяжелого течения СД невысок, зачастую врачи-дерматовенерологи используют весь доступный арсенал топических лекарственных средств, таких как топические антимикотические препараты, глюкокортикостероиды, комбинируемые с антимикотическими и противобактериальными препаратами, или же применяют эти группы препаратов в монотерапии. Кроме того, используются ингибиторы кальциневрина, препараты с кератолитическим действием и средства с цинком пиритионом [9].

Активированный цинк пиритион (АЦП) обладает не только выраженным противовоспалительным, но и противобактериальным и противогрибковым эффектами [10, 11] благодаря способности встраиваться в клеточные мембраны вследствие образования прочной связи с фосфолипидами. Таким образом, АЦП выполняет роль ионофора,

Активированный цинк пиритион (АЦП) обладает не только выраженным противовоспалительным, но и противобактериальным и противогрибковым эффектами благодаря способности встраиваться в клеточные мембраны вследствие образования прочной связи с фосфолипидами. Таким образом, АЦП выполняет роль ионофора, активируя каскад реакций, состоящих из изменения поляризации и проницаемости клеток

активируя каскад реакций, состоящих из изменения поляризации и проницаемости клеток. В процессе данных реакций происходят высвобождение митохондриального цитохрома С и последующий апоптоз клеток вследствие экспрессии проапоптотических факторов. Благодаря способности АЦП влиять на активацию дермальных макрофагов реализуется опосредованное действие на активацию, пролиферацию и дифференциацию Т-клеток [12, 13].

Цель исследования – оценка эффективности монотерапии различными формами препарата АЦП у пациентов с дифференцированной локализацией СД.

Материал и методы

В ходе исследования в амбулаторных условиях было обследовано 76 пациентов с СД различной степени тяжести, имеющих хроническое подострое воспалительное течение заболевания с периодами длительных обострений; длительность заболевания варьировала от двух-трех месяцев до 37 лет.

Диагноз СД установлен на основании типичных жалоб пациентов (высыпания на коже, зуд, шелушение) и физикальной оценки состояния кожных покровов с проведением тщательного визуального осмотра и дерматоскопии элементов высыпаний. Кроме того, на ВЧГ оценивали симптом Картамышева (пальпация инфильтративных высыпаний для проведения дифференциальной диагностики СД с псориазом: при псориазе исследуемые высыпания имеют четкие периферические границы и при пальпации ощущаются с закрытыми глазами), у всех пациентов данный симптом не был выявлен [14, 15].

В исследование были включены пациенты в возрасте старше 18 лет с диагностированным рецидивирующим хроническим СД, с ограниченным



Рис. 1. Локализация: ВЧГ, до и через 14 дней после проведенной терапии



Рис. 2. Локализация: кожа лица, до и через 14 дней после проведенной терапии



Рис. 3. Локализация: задняя поверхность шеи, до и через 14 дней после проведенной терапии

Таблица 1. Шкала SDASI (Seborrheic Dermatitis Area Severity Index) по А. Сömert и соавт. (оценка зуда, эритемы и шелушения)

Параметр	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Зуд	Нет	Незначительный	Умеренный	Выраженный
Эритема	Нет	Слабая эритема	Умеренная эритема	Выраженная эритема
Шелушение	Нет	Незначительное шелушение	Умеренное шелушение	Выраженное шелушение

и распространенным процессом. Критериями не включения являлись: возраст младше 18 лет, беременность, противопоказания к назначению АЦП, а также наличие в анамнезе сведений о недавнем применении (10 дней) наружной терапии для лечения СД, использовании пероральных форм противогрибковых препаратов или системного изотретиноина в течение предшествующих трех месяцев.

Возраст обследованных пациентов составлял $34,29 \pm 5,7$ года, соотношение женщин и мужчин – 1 : 3,47 (17 женщин и 59 мужчин соответственно). Все пациенты были разделены на три группы, исходя из клинической картины течения СД, оценки проходили при первом визите пациента и спустя две недели.

Первую группу составили 28 пациентов. Очаги СД были локализованы исключительно на коже ВЧГ и ретроаурикулярной области, при этом сыпь имела скорее лихеноидную форму с выраженным мелкопластинчатым шелушением. Пациенты данной группы применяли только шампунь с АЦП в составе в качестве монотерапии три раза в неделю в течение двух недель (рис. 1).

Во вторую группу вошли 25 пациентов. Высыпания были выявлены только на коже лица (область гласселлы, носогубные складки, кожные покровы наружного слухового прохода). В данном случае СД носил скорее эритематозный характер, кроме того, ввиду трудности использования других форм (аэрозоль или шампунь) был рекомендован крем АЦП с нанесением на сухую кожу два раза в день 14 дней (рис. 2).

Третью группу составили 23 пациента с экссудативным течением СД на коже груди, спины, задней поверхности шеи и затылочной области ВЧГ. Пациенты использовали аэрозоль АЦП так же, как и предыдущая группа, два раза в день в течение 14 дней (рис. 3).

Эффективность терапии определяли на основании дерматологического индекса качества жизни (DLQI – the Dermatology Life Quality Index), позволяющего оценить общее здоровье, зуд или болезненность, социальное и эмоциональное функционирование, а также психологическое здоровье пациентов. Полученные данные оценивали по шкале интерпретации, где 0–1 балл – заболевание не влияет на качество жизни, а 29–30 баллов – заболевание чрезмерно сильно влияет на качество жизни [16, 17]. Кроме того, оценивали индекс тяжести течения СД по шкале SDASI (Seborrheic Dermatitis Area Severity Index), разработанной А. Сömert и соавт. (2007) на основании шкалы PASI (Psoriasis Area and Severity Index). А. Сömert и соавт. предлагали оценивать три параметра, таких как зуд, интенсивность шелушения и выраженность эритемы, по шкале от 1 до 3 баллов на разных участках кожных покровов, затем сумма полученных баллов (по всем параметрам) умножалась на константу, характерную для конкретной



зоны (табл. 1, 2), итоговая сумма баллов при этом варьировала от 0 до 12,6 [17, 18].

Результаты и обсуждение

Среднее значение DLQI у пациентов первой группы с локализацией на ВЧГ (использование формы шампуня) на первичном приеме составило $17,1 \pm 5,3$ балла ($p < 0,05$), исходно заболевание сильно влияло на качество жизни пациентов. Индекс SDASI у пациентов первой группы составил $3,1 \pm 1,11$ балла ($p < 0,05$). Значение DLQI у пациентов второй группы с локализацией СД на коже лица (с использованием крема) до начала лечения составило $23,2 \pm 4,7$ балла ($p < 0,05$), индекс SDASI – $2,2 \pm 1,86$ ($p < 0,05$). Результаты опроса свидетельствовали о чрезвычайно сильном влиянии СД на качество жизни пациентов. У пациентов третьей группы (использовали аэрозоль) ввиду локализации процесса на закрытых участках кожного покрова результаты были несколько ниже – $13,7 \pm 3,3$ балла ($p < 0,05$), но также существенно сказывались на качестве жизни. Индекс SDASI у пациентов третьей группы составил $2,23 \pm 1,12$ балла ($p < 0,05$).

Во всех группах на фоне проведенного лечения у всех пациентов была достигнута полная ремиссия к 14-му дню использования препарата, отмечалось выраженное снижение зуда, уменьшение площади поражения и выраженности гиперемии и шелушения. При повторном приеме среднее значение DLQI у пациентов первой группы составило $3,2 \pm 1,3$ балла ($p < 0,05$), второй группы – $5,2 \pm 1,7$ балла ($p < 0,05$), третьей группы – $4,7 \pm 1,1$ балла ($p < 0,05$). Анализ показателей индекса SDASI также показал достаточно значимый клинический результат. У пациентов первой группы значение после терапии составило $0,38 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), второй группы – $0,26 \pm 0,17$ балла ($p < 0,05$), третьей группы – $0,13 \pm 0,16$ балла ($p < 0,05$). Нежелательных явлений не зарегистрировано ни в одной из групп.

Заключение

Препарат АЦП является эффективным и безопасным средством для топической терапии различных форм себорейного дерматита. Благодаря тому, что препарат выпускается в нескольких лекарственных формах (шампунь, крем и спрей), выбор средства определяется индивидуальными особенностями течения заболевания: удобство использования крема на открытых участках кожного покрова, шампуня для локализации на ВЧГ, спрея при локализации на туловище и при экссудативных формах. Поскольку СД является хроническим рецидивирующим процессом, вышеизложенные схемы лечения были рекомендованы пациентам для купирования обострения заболевания (именно в том состоянии, когда пациенты первично обращались за специализированной помощью); для предотвращения рецидивов пациентам в дальнейшем было рекомендовано использование препаратов с частотой применения один раз в неделю на протяжении шести месяцев. Можно предполо-

Таблица 2. Шкала SDASI (Seborrheic Dermatitis Area Severity Index) по А. Сötert и соавт. (константы для конкретных областей на коже)

Анатомическая область	Константа, характерная для данной области
Лоб	0,1
Глабелла и надбровные дуги	0,1
Ретроаурикулярная область	0,1
Внутренняя поверхность наружного уха	0,1
Носогубный треугольник	0,1
Щечная область и область подбородка	0,1
Волосистая часть головы	0,4
Область спины	0,2
Область грудины	0,2

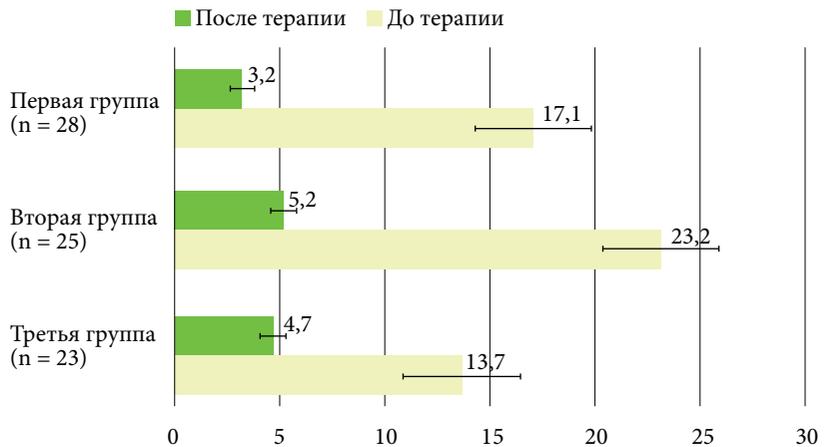


Рис. 4. Динамика DLQI до и на 14-й день терапии

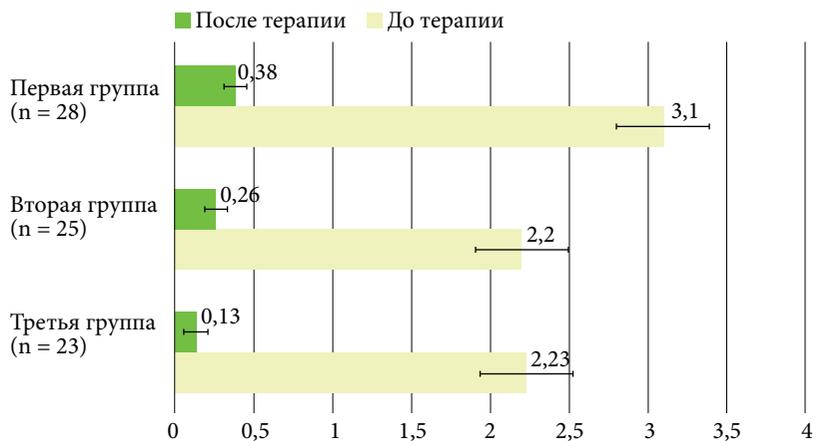


Рис. 5. Анализ показателей индекса SDASI до и на 14-й день терапии

жить, что указанная схема позволит предотвратить обострения СД и добиться стойкой ремиссии [16]. ●



Литература

1. Borda L.J., Perper M., Keri J.E. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *J. Dermatolog. Treat.* 2019; 30 (2): 158–169.
2. Wikramanayake T.C., Borda L.J., Miteva M., Paus R. Seborrheic dermatitis – looking beyond Malassezia. *Exp. Dermatol.* 2019; 28 (9): 991–1001.
3. Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. *Клиническая дерматология и косметология.* 2020; 19 (4): 451–458.
4. Gupta A.K., Versteeg S.G. Topical treatment of facial seborrheic dermatitis: a systematic review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017; 18 (2): 193–213.
5. Araya M., Kulthanan K., Jiamton S. Clinical characteristics and quality of life of seborrheic dermatitis patients in a tropical country. *Indian J. Dermatol.* 2015; 60 (5): 519.
6. Круглова Л.С., Маркелова Е.С. Себорейный дерматит волосистой части головы: от патогенеза к обоснованному лечению. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 16–20.
7. De Souza Leão Kamamoto C., Sanudo A., Hassun K.M., Bagatin E. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. *Int. J. Dermatol.* 2017; 56 (1): 80–85.
8. Rademaker M. Low-dose isotretinoin for seborrheic dermatitis. *J. Cutan. Med. Surg.* 2017; 21 (2): 170–171.
9. Kastarinen H., Oksanen T., Okokon E.O., et al. Topical anti-inflammatory agents for seborrheic dermatitis of the face or scalp. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014 (5): CD009446.
10. Barak-Shinar D., Green L.J. Scalp seborrheic dermatitis and dandruff therapy using a herbal and zinc pyrithione-based therapy of shampoo and scalp lotion. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2018; 11 (1): 26–31.
11. Schwartz J.R., Rocchetta H., Asawanonda P., et al. Does tachyphylaxis occur in long-term management of scalp seborrheic dermatitis with pyrithione zinc-based treatments? *Int. J. Dermatol.* 2009; 48 (1): 79–85.
12. Hasanbeyzade S. The effects of zinc pyrithione and selenium disulfide shampoos on the lesion-free period after treatment in patients with seborrheic dermatitis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2023; 16 (5): 40–42.
13. Piérard-Franchimont C., Goffin V., Decroix J., Piérard G.E. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2002; 15 (6): 434–441.
14. Панюкова С.В., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Себорейный дерматит: как помочь пациенту. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (7): 46–48.
15. Круглова Л.С., Петрий М.Н., Генслер Е.М. Оценка эффективности применения активированного пиритиона цинка в терапии больных псориазом. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019; 18 (5): 616–623.
16. Панюкова С.В., Соркина И.Л., Лысенко В.В., Корсунская И.М. Рациональная терапия себорейного дерматита. *Клиническая дерматология и венерология.* 2012; 10 (4): 61–65.
17. Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020; 19 (4): 451–458.
18. Cömert A., Bekiroglu N., Gürbüz O., Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2007; 8 (4): 235–238.

The Experience of Zinc Pyrithione Application for Seborrheic Dermatitis

E.M. Markelova¹, L.S. Kruglova, PhD, Prof.², N.V. Gryazeva, PhD²

¹ Polyclinic No 5 of Department of Presidential Affairs, Moscow

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Natalia V. Gryazeva, tynrik@yandex.ru

Seborrheic dermatitis is a frequently occurring multifactorial chronic recurrent inflammatory skin disease that occurs in children and adults, characterized by the formation of erythematous-squamous or papulo-squamous rashes in areas with a high concentration of sebaceous glands. The pathogenesis of the disease associated with hypercolonization of the skin by opportunistic yeast Malassezia, a pronounced immune response to an increase in the population of the fungus and genetic predisposition. Chronization of the process and acute relapses have a significant impact on the quality of life of patients. It is possible to cope with acute forms of seborrheic dermatitis, prolong persistent remission with the help of a zinc pyrithione activated preparation. In the current retrospective study, the drug was used in 76 patients who were divided into 3 groups. The distribution into groups took into account the clinical symptoms of the process and, depending on it, patients were prescribed various dosage forms of zinc pyrithione activated: shampoo, cream, aerosol. The results of the therapy were evaluated 2 weeks after the start of using the drug; the data obtained during the study confirm the literature information that it is possible to achieve a pronounced improvement in the process and remission as early as 10–14 days.

Keywords: seborrheic dermatitis, zinc pyrithione activated, assessment of the patient's quality of life

СКИН-КАП –

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ
ЦИНК ПИРИТИОН
АКТИВИРОВАННЫЙ



УНИКАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА —
прорыв в медицине XX столетия!

В 50 РАЗ СТАБИЛЬНЕЕ
по сравнению со стандартным
цинком пиритионом¹



Без ограничений
по локализации
поражений



Не содержит
гормонов



Входит
в клинические
рекомендации

1. Стабильность в водных растворах по сравнению со стандартным соединением. Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», 2004 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Результаты исследования эффективности комплексной терапии, включающей топические средства Liftactiv B3 и IPL-терапию, в лечении пациентов с мелазмой

Л.С. Круглова, д.м.н., проф., А.В. Безбородова, В.Э. Казарян,
А.Т. Семизидис, Н.В. Грязева, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Грязева, tynrik@yandex.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Безбородова А.В., Казарян В.Э. и др. Результаты исследования эффективности комплексной терапии, включающей топические средства Liftactiv B3 и IPL-терапию, в лечении пациентов с мелазмой. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-34-38

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности сочетанного протокола IPL-терапии, сыворотки и крема Liftactiv B3 у пациентов с гиперпигментацией (мелазма) с использованием клинических и специальных методов исследования.

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов, поделенные на две группы по 30 человек в каждой. Пациенты основной группы и группы контроля получали процедуры IPL-терапии один раз в четыре недели, три процедуры на курс. В основной группе все пациенты использовали ежедневно чередование сыворотки и крема Liftactiv B3. В контрольной группе пациенты использовали фотозащитный крем SPF 30. Специальные методы исследования включали в себя цифровую дерматоскопию, мексаметрию, в качестве клинических методов использовали индекс *mMASI*, шкалу качества жизни MELASQoL, шкалу GAIS.

Результаты. По данным динамики индекса *mMASI* в контрольной точке V5: снижение в основной группе составило 87,9%, в контрольной группе – 60,0%. Снижение показателя мексаметрии по сравнению с контрольной точкой V1 в основной группе в V5 составило 90,1%, в контрольной группе – 60,1%. Снижение индекса MELASQoL в точке V5 в основной группе составило 90,3%, в контрольной группе – 59,9%. По данным GAIS (пациент), в контрольной группе у 26,7% пациентов было достигнуто значительное улучшение, у 73,3% – умеренно выраженное улучшение, в основной группе у 60% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 40% – умеренно выраженное улучшение. По данным GAIS (исследователь), в контрольной группе у 33,3% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 66,7% – умеренно выраженное улучшение, в основной группе у 70% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 30% – умеренно выраженное улучшение.

Заключение. Комплексное применение IPL-терапии (три процедуры), сыворотки и крема Liftactiv B3 более эффективно, чем монотерапия широкополосным импульсным светом, в сроки наблюдения в течение 12 недель. Полученные результаты, свидетельствующие о более низкой эффективности IPL-терапии по сравнению с комплексным методом, можно объяснить синергическим эффектом комбинации физиотерапевтического фактора и наружного препарата, широким спектром действия топических средств Liftactiv B3 (влияние на различные патогенетические механизмы мелазмы), а также необходимостью проведения большего количества процедур при монотерапии широкополосным светом.

Ключевые слова: мелазма, *mMASI*, MELASQoL, GAIS, мексаметрия, сыворотка и крем Liftactiv B3, IPL-терапия



Мелазма является достаточно распространенным приобретенным гипермеланозом, в клинической картине которого преобладают пятнистые элементы – от светло- до темно-коричневого цвета с преимущественным расположением на щеках, лба и носа [1, 2]. Точная распространенность мелазмы неизвестна и колеблется примерно от 1 до 33% в зависимости от региона проживания [3, 4]. Более частое возникновение мелазмы у лиц с меланокмепентными фототипами кожи объясняется различной способностью фототипов кожи вырабатывать меланин при воздействии провоцирующих факторов [5]. Результаты исследований указывают на разнородную природу заболевания, включающую взаимодействие меланоцитов и кератиноцитов, фибробластов, тучных клеток, нарушение регуляции генов, повышение васкуляризации и разрушение базальной мембраны [6, 7]. Основные точки приложения при терапии мелазмы – разрушение меланосом и меланина в дерме и эпидермисе, уменьшение количества тучных клеток и купирование эластоа, восстановление изменения базальной мембраны, влияние на сосудистый компонент [8–10].

Материал и методы

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности сочетанного протокола IPL-терапии, сыворотки и крема Liftactiv B3 у пациентов с гиперпигментацией (мелазма) в соответствии с клиническими и специальными методами исследования.

Критерии включения: женский пол, возраст от 20 до 50 лет, фототип кожи по Фитцпатрику I–III, легкая и умеренная степень тяжести мелазмы, подписанное информированное согласие.

Критерии неключения: любые косметические процедуры на лице в течение шести месяцев до включения в исследование; использование депигментирующих средств, топических ретиноидов в течение трех месяцев до исследования; применение ацитретина, изотретиноина, метотрексата либо фотоаллергических, фототоксичных или фотосенсибилизирующих препаратов в течение шести месяцев до включения в исследование; применение гормональной контрацепции (менее шести месяцев); известная аллергия на средства по уходу; беременность, кормление грудью; онкологические заболевания, отягчающий анамнез по раку кожи, неконтролируемые соматические заболевания. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Пациенты основной группы и группы контроля получали процедуры IPL-терапии один раз в четыре недели, на курс три процедуры. IPL-терапию (импульсный широкополосный свет) проводили с помощью аппарата M22 компании Lumenis (Израиль) (РУ ФСЗ 2012/12713). Всем пациентам лечение начинали с 640 нм: три подимпульса длительностью 6–10 мс, с паузой между импульсами 40 мс, мощностью 14–16 Дж/см². Следующий этап включал использование длины волны 590 нм: три подимпульса по 6–10 мс, пауза между импульсами – 30 мс, мощностью 16 Дж/см².

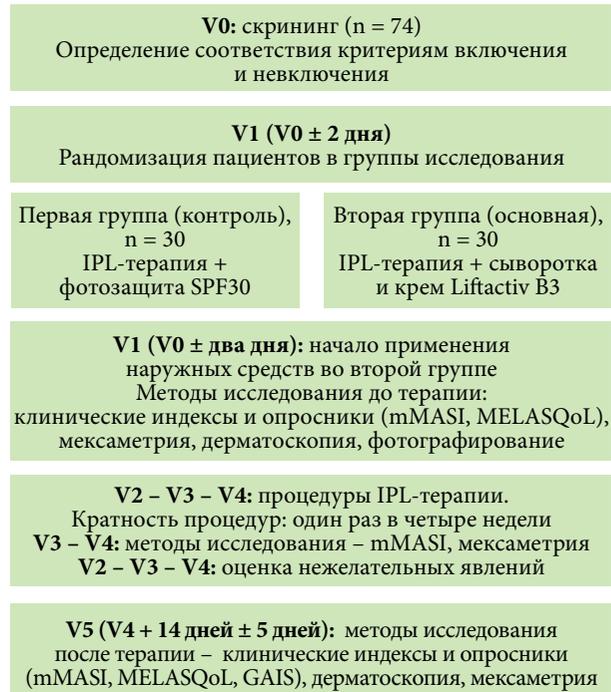


Рис. 1. Дизайн исследования

В основной группе все пациенты использовали ежедневно чередование сыворотки и крема Liftactiv B3 на протяжении всего периода наблюдения. В состав сыворотки и крема Liftactiv B3 входят активные ингредиенты, которые позволяют воздействовать на различные звенья патогенеза мелазмы.

Сыворотка Liftactiv Specialist B3 может рассматриваться как универсальное средство борьбы с пигментацией: с одной стороны, она отлично встраивается в любую комплексную программу, а с другой – может использоваться самостоятельно как средство профилактики пигментации и выравнивая общего тона кожи. Это обеспечивается оптимальной композицией активных веществ (их общее содержание достигает 13%), помещенных в специально подобранную гелевую основу. Ниацинамид (витамин B₃) укрепляет барьерную функцию, ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов. Пилинг-комплекс (гликолевая кислота, мочевины) мягко разрыхляет роговой слой и способствует скорейшему отшелушиванию. Транексамовая кислота укрепляет сосудистую стенку, предотвращает УФ-индуцированную эритему и гиперпигментацию, уменьшает поствоспалительную пигментацию. Пробиотическая фракция бактерий *Vitreoscilla filiformis* обеспечивает укрепление иммунной защиты кожи. Гидролизат пептидов риса увлажняет и успокаивает кожу, нормализует ее иммунный статус. Термальная вода VICHY вулканического происхождения усиливает способность кожи противостоять окислительному стрессу, стимулирует выработку антиоксидантных ферментов.

Для усиления клинического эффекта сыворотку рекомендуется применять совместно с кремом Liftactiv



Таблица 1. Сравнение показателей индекса mMASI (баллы) в основной группе и в группе контроля

Контрольная группа (n = 30)		Основная группа (n = 30)		p (межгрупповое сравнение)
M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Контрольная точка V1				
6,52 ± 2,95	5,42–7,63	6,94 ± 3,09	5,79–8,10	0,487
Контрольная точка V3				
6,13 ± 2,77	5,09–7,17	5,56 ± 2,48	4,63–6,48	0,280
Контрольная точка V4				
3,91 ± 1,78	3,25–4,58	1,39 ± 0,61	1,16–1,62	< 0,001*
Контрольная точка V5				
2,61 ± 1,18	2,17–3,05	0,70 ± 0,31	0,58–0,82	< 0,001*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Примечание. Здесь и далее: 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

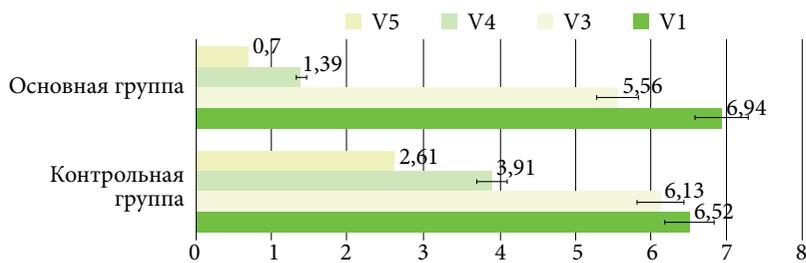


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики показателей индекса mMASI (баллы) в контрольной и основной группах

Таблица 2. Сравнение показателей мексаметрии (ME) в основной группе и в группе контроля

Контрольная группа (n = 30)		Основная группа (n = 30)		p
Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Контрольная точка V1				
37,20	36,32–37,80	35,35	35,12–36,27	0,380
Контрольная точка V3				
35,00	34,12–35,50	28,25	28,12–29,00	< 0,001*
Контрольная точка V4				
22,30	21,80–22,70	7,10	7,00–7,28	< 0,001*
Контрольная точка V5				
14,90	14,53–15,10	3,50	3,50–3,60	< 0,001*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

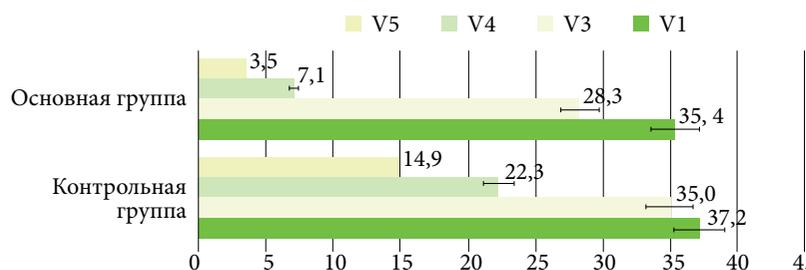


Рис. 3. Сравнительный анализ динамики показателей мексаметрии (ME) в контрольной и основной группах

V3 Anti-Dark Spots SPF 50. Помимо УФ-фильтров и ниацинамида, препятствующих появлению пигментации, крем содержит пептиды риса и матриксил. В группе контроля пациенты использовали фотозащитный крем (крем с SPF30) ежедневно на протяжении всего периода наблюдений.

Специальные методы включали цифровую дерматоскопию с помощью видеодерматоскопа «Фотофайндер бодистудио Эй-Ти-Би-Эм» (FotoFinder bodystudio ATBM), мексаметрию с использованием диагностического аппарата Multi Skin Test Center® MC 900 (Courage – Khazaka electronic, Германия). Клинические методы включали использование модифицированного индекса MASI (mMASI), шкалы качества жизни пациентов с мелазмой (MELASQoL), шкалы глобальной оценки эффективности эстетической процедуры (Global Aesthetic Scale, GAIS).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты исследования

Выполнен сравнительный анализ динамики показателей индекса mMASI в основной и контрольных группах (табл. 1).

Снижение индекса mMASI по сравнению с контрольной точкой V1 в основной группе в контрольной точке V3 составило 19,9%, в контрольной группе – 6,0%. Снижение индекса mMASI по сравнению с контрольной точкой V1 в основной группе в контрольной точке V4 составило 79,9%, в контрольной группе – 40,0%. Снижение индекса mMASI по сравнению с контрольной точкой V1 в основной группе в контрольной точке V5 составило 87,9%, в контрольной группе – 60,0% (рис. 2).

Итоги сравнения показателей мексаметрии в основной группе и в группе контроля представлены в табл. 2.

Снижение показателя мексаметрии по сравнению с контрольной точкой V1 в основной группе в V1 составило 20,1%, в контрольной группе – 6,1%. Снижение показателя мексаметрии по сравнению с контрольной точкой V1 в основной группе в V4 составило 79,9%, в контрольной группе – 40,1%. Снижение показателя мексаметрии по сравнению с контрольной точкой V1 в основной группе в V5 составило 90,1%, в контрольной группе – 60,1% (рис. 3).

Итоги сравнения показателей индекса MELASQoL в контрольных точках V1 и V5 представлены в табл. 3.

Проведенный анализ с использованием критерия Уилкоксона показал, что в точке V1 не удалось выявить статистически значимых различий между группами (p = 0,588), в то время как в точке V5 удалось выявить статистически значимые различия в показателях между группами (p < 0,001). Снижение индекса MELASQoL в точке V5 в основной группе составило 90,3%, в контрольной группе – 59,9%.

По данным GAIS (пациент), в контрольной группе у 26,7% пациентов было достигнуто значительное



улучшение, у 73,3% – умеренно выраженное улучшение. По данным GAIS (пациент), в основной группе у 60% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 40% – умеренно выраженное улучшение. По данным GAIS (исследователь), в контрольной группе у 33,3% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 66,7% – умеренно выраженное улучшение. По данным GAIS (исследователь), в основной группе у 70% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 30% – умеренно выраженное улучшение. Клинические примеры комплексного применения IPL-терапии, сыворотки и крема Liftactiv B3 изображены на рис. 4 и 5.

Выводы

1. Комплексное применение IPL-терапии (три процедуры), сыворотки и крема Liftactiv B3 более эффективно, чем использование монотерапии широкополосным импульсным светом, в сроки наблюдения в течение 12 недель. По данным динамики индекса mMASI, снижение в основной группе составило 87,9%, в контрольной группе – 60,0%. Полученные результаты, свидетельствующие о более низкой эффективности IPL-терапии по сравнению с комплексным методом, можно объяснить синергическим эффектом комбинации физиотерапевтического фактора и наружного препарата, широким спектром действия топических средств Liftactiv B3 (влияние на различные патогенетические механизмы мелазмы), а также необходимостью проведения большего количества процедур при монотерапии широкополосным светом.

2. Комплексное применение IPL-терапии, сыворотки и крема Liftactiv B3 в сроки наблюдения в течение 12 недель в большей степени способствует купированию гиперпигментации. По данным динамики показателей мексаметрии, снижение в основной группе составило 90,1%, в контрольной группе – 60,1%.

3. Комплексное применение IPL-терапии, сыворотки и крема Liftactiv B3 в большей степени, чем моно-IPL-терапия, способствует улучшению качества жизни пациентов. По данным динамики шкалы MELASQoL, снижение в основной группе составило 90,3%, в контрольной группе – 59,9%.

4. Комплексное применение IPL-терапии, сыворотки и крема Liftactiv B3 в большей степени, чем моно-IPL-терапия, вызывает положительный эффект. По данным анкетирования (GAIS) в сроки наблюдения в течение 12 недель: по данным GAIS (пациент), в основной группе у 60% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 40% – умеренно выраженное улучшение, в контрольной группе у 26,7% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 73,3% – умеренно выраженное улучшение; по данным GAIS (исследователь), в основной группе у 70% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 30% – умеренно выраженное улучшение, в контрольной группе у 33,3% пациентов достигнуто значительное улучшение, у 66,7% – умеренно выраженное улучшение.

5. Комплексное применение IPL-терапии, сыворотки и крема Liftactiv B3 отличается высокой безопасностью.

Таблица 3. Сравнение показателей индекса MELASQoL (баллы) в основной группе и в группе контроля

Контрольная группа (n = 30)		Основная группа (n = 30)		p
Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
<i>Контрольная точка V1</i>				
30,50	27,00–35,75	32,00	25,50–37,00	0,588
<i>Контрольная точка V5</i>				
12,20	10,80–14,30	3,10	2,45–3,60	< 0,001*

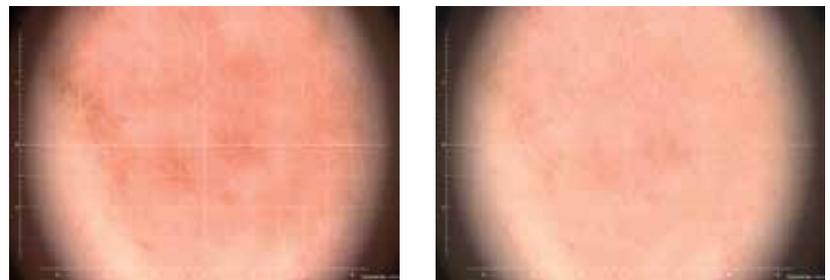


Рис. 4. Примеры дерматоскопической картины у пациентов после комплексного применения IPL-терапии (три процедуры), сыворотки и крема Liftactiv B3

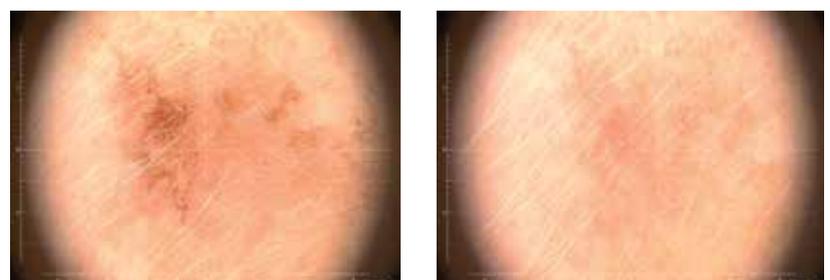


Рис. 5. Примеры дерматоскопической картины у пациентов после применения IPL-терапии (три процедуры)



стью, о чем свидетельствует отсутствие серьезных нежелательных явлений.

6. Полученные в исследовании результаты обеспечивают теоретический базис для обоснования возможности применения других методов терапии мелазмы

(лазерные технологии, радиочастотный метод, пилинг) в комбинации с топическими средствами – сывороткой и кремом Liftactiv B3. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Стрелкович Т.И. Пигментация. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухольевых гиперпигментаций кожи. Пластическая хирургия и косметология. 2014; 1: 176–182.
2. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. Клиническая дерматология и венерология. 2012; 6: 65–70.
3. Sarkar R., Arora P., Garg V.K., et al. Renewal melasma. Indian Dermatol. Online J. 2014; 5 (4): 426–435.
4. Sarma N., Chakraborty S., Poojary S.A., et al. Evidence-based review, grade of recommendation, and suggested treatment recommendations for melasma. Indian Dermatol. Online J. 2017; 8: 406–442.
5. Sheth V.M., Pandya A.G. Melasma: a comprehensive update: part I. J. Am. Acad. Dermatol. 2011; 65 (4): 689–697.
6. Trivedi M.K., Yang F.C., Cho B.K. A review of laser and light therapy in melasma. Int. J. Womens Dermatol. 2017; 3 (1): 11–20.
7. Sanchez N.P., Pathak M.A., Sato S., et al. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J. Am. Acad. Dermatol. 1981; 4: 698–710.
8. Ogbechie-Godec O.A., Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. Dermatol. Ther. 2017; 7 (3): 305–318.
9. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. 3-е изд., доп. 2018.
10. McKesie J., Tovar-Garza A., Pandya A.G. Treatment of melasma: an evidence-based review. Am. J. Clin. Dermatol. 2020; 21 (2): 173–225.

Research Results of Complex Therapy Efficiency, Including Topical Medications Liftactiv B3 and IPL-Therapy in the Treatment of Patients with Melasma

L.S. Kruglova, PhD, Prof., A.V. Bezborodova, V.E. Kazaryan, A.T. Semizidis, N.V. Gryazeva, PhD

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Natalia V. Gryazeva, tynrik@yandex.ru

Purpose of the study. Comparative assessment of the effectiveness of the combined protocol of IPL therapy, serum and Liftactiv B3 cream in patients with hyperpigmentation (melasma) in accordance with clinical and special research methods.

Material and methods. The study included 60 patients in 2 groups. Patients in the main group and the control group received IPL therapy procedures once every 4 weeks, 3 procedures per course. In the main group, all patients used a daily alternation of serum and Liftactiv B3 cream. In the control group, patients used photoprotective cream SPF 30. Special methods included: digital dermatoscopy, mexametry. Clinical methods included: mMASI index, MELASQoL quality of life scale, GAIS scale.

Results. According to the dynamics of the mMASI index at control point V5: the decrease in the main group was 87.9%, in the control group – 60.0%. The decrease in mexametry compared to the control point V1 in the main group in V5 was 90.1%, in the control group – 60.1%. The decrease in the MELASQoL index at point V5 in the main group was 90.3%, in the control group – 59.9%. According to GAIS (patient), in the control group, 26.7% of patients achieved significant improvement, 73.3% – moderate improvement, in the main group, 60% of patients achieved significant improvement, 40% – moderate improvement. According to GAIS (researcher), in the control group, 33.3% of patients achieved significant improvement, 66.7% – moderate improvement, in the main group, 70% of patients achieved significant improvement, 30% – moderate improvement.

Conclusions. The combined use of IPL therapy (3 procedures), serum and Liftactiv B3 cream is more effective than monotherapy with broadband pulsed light during a 12-week follow-up period. The obtained results about the lower effectiveness of IPL therapy compared to the complex method can be explained by the synergistic effect of the combination of a physiotherapeutic factor and an external drug, the wide spectrum of action of Liftactiv B3 topical agents (influence on various pathogenetic mechanisms of melasma), as well as the need to carry out a larger number of procedures for mono broadband light therapy.

Keywords: melasma, mMASI, MELASQoL, GAIS, mexametry, serum and cream Liftactiv B3, IPL therapy

VICHY

LABORATOIRES

N°1 ПО РЕКОМЕНДАЦИИ ДЕРМАТОЛОГОВ
ПРИ ПИГМЕНТАЦИИ²

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИ
ПРОТЕСТИРОВАНО

СОКРАЩАЕТ
ПИГМЕНТНЫЕ ПЯТНА
НА 65%¹



LIFTACTIV [B3]

НОВЫЙ ПРОТОКОЛ
ПРОТИВ ПИГМЕНТАЦИИ
СЫВОРОТКА + КРЕМ SPF 50

**ВЫСОКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ
НИАЦИНАМИДА [ВИТАМИНА B3]³**

ЦЕНИТЕ ЗДОРОВЬЕ. НАЧНИТЕ С КОЖИ.

¹ Клиническая оценка, 49 человек, 8 недель.

² Согласно данным проведенного АО «Астон Консалтинг» опроса врачей-дерматологов в период с 17 февраля по 31 марта 2023 года в Москве, Санкт-Петербурге, Воронеже, Самаре, Нижнем Новгороде, Краснодаре, Ростове-на-Дону, Екатеринбурге, Челябинске, Уфе, Казани, Новосибирске, Иркутске, Красноярске. Размер выборки – 300 дерматологов.

³ Относится к сыворотке Liftactiv Specialist.

Vichy Laboratoires – Лаборатории Виши. Liftactiv – Лифтактив. Liftactiv Specialist – Лифтактив Специалист сыворотка комплексного действия с витамином B3 против пигментации и морщин. Liftactiv – Лифтактив крем с витамином B3 против пигментации SPF 50. SPF – фактор защиты от солнца.
Реклама.



Сравнительная характеристика методов лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, перенесших ковидную инфекцию

А.С. Ромащенко

Адрес для переписки: Анастасия Сергеевна Ромащенко, romashchenko_as@mail.ru

Для цитирования: Ромащенко А.С. Сравнительная характеристика методов лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, перенесших ковидную инфекцию. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-40-44

Цель исследования – сравнить эффективность стандартной терапии и комбинированного лечения с использованием лазерной терапии и липосомального геля воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, перенесших ковидную инфекцию.

Материал и методы. В данном исследовании принял участие 101 пациент, из них 56 (55,4%) мужчин и 45 (44,6%) женщин. Средний возраст больных составил $47,6 \pm 11,7$ (26–72) года, мужчин – $48,9 \pm 12,5$ (26–72) лет, женщин – $46,0 \pm 10,3$ (27–72) года. Все пациенты имели в анамнезе перенесенный COVID-19 за последние один – шесть месяцев и обращались за стоматологической помощью; заболевания пародонта были определены как основной или сопутствующий диагноз. К участию в исследовании были допущены пациенты, давшие информированное согласие в письменной форме в соответствии с ГОСТ Р ИСО 14155–2014.

Результаты. По итогам проведенного исследования выявлено, что при комбинированном лечении заболеваний пародонта, включающем в себя применение лазерной терапии и липосомального геля, выявлена наибольшая эффективность по сравнению со стандартной терапией.

Заключение. В ходе исследования было выявлено значительное снижение пародонтальных и гигиенических индексов при комбинированном лечении заболеваний пародонта у пациентов, перенесших ковидную инфекцию, что свидетельствует об эффективности данной терапии.

Ключевые слова: пародонт, пародонтит, гингивит, физиотерапия, лазерная терапия

Введение

Лечение заболеваний пародонта является важной проблемой в стоматологии. В связи с мировой эпидемией коронавирусной инфекции данная задача стала еще более актуальной. В ряде исследований отмечена связь между воспалительными заболеваниями пародонта и перенесенной ковидной инфекцией [1, 2].

Выдвинута гипотеза о роли периферических воспалительных процессов (в том числе полости рта) в развитии системного субклинического сосудистого воспаления вследствие перепрограммирования функции костного мозга как центрального узла иммунного ответа [3]. Таким образом, COVID-19 может воздействовать на слизистую оболочку полости рта:



повышается чувствительность десен к местным факторам, таким как бактериальный налет, зубной камень, протезы и пр. В ответ происходит увеличение их объема, кровоточивость и отек вплоть до возникновения в ряде случаев пародонтита. Все эти изменения происходят на уровне микробиома полости рта с увеличением количества анаэробных и аэробных бактерий, таких как *Bacteroides melaninogenicus*, *Prevotella intermedia* и *Porphyromonas gingivalis* [4, 5]. Пародонтит вследствие возникновения вторичной воспалительной реакции негативно влияет на окружающую периодонтальную связку и альвеолярную кость. В отсутствие лечения потеря структур прикрепления может в конечном итоге привести к потере зуба.

На данный момент применение лазера в стоматологии широко распространено, в том числе и для лечения заболеваний пародонта [6, 7]. Обнаружено, что использование лазеров снижает рост патогенных бактерий в пародонтальных карманах и пораженных участках, а также уменьшает отек мягких тканей пародонта [8], поэтому данный метод лечения был выбран нами для исследования.

Цель исследования – сравнить эффективность стандартной терапии воспалительных заболеваний пародонта и комбинированного лечения с использованием лазерной терапии и липосомального геля у пациентов, перенесших ковидную инфекцию.

Материал и методы

В данное исследование был включен 101 пациент, все пациенты имели в анамнезе перенесенный COVID-19 за последние один – шесть месяцев. Пациенты обращались за стоматологической помощью, заболевания пародонта были определены как основной или сопутствующий диагноз. Среди больных, включенных в исследование, было 56 (55,4%) мужчин и 45 (44,6%) женщин. Средний возраст больных составил $47,6 \pm 11,7$ (26–72) года, мужчин – $48,9 \pm 12,5$ (26–72) лет, женщин – $46,0 \pm 10,3$ (27–72) года.

Давность перенесенного COVID-19 варьировала от одного до шести месяцев (рис. 1). Так, месяц назад COVID-19 перенесли 16 (15,8%) пациентов, два месяца назад – 29 (28,7%), три месяца – 22 (21,8%), четыре месяца – 20 (19,8%), пять месяцев – 9 (8,9%), шесть месяцев назад – 5 (5%) пациентов.

Амбулаторно лечились 70 пациентов, 31 пациенту потребовалась госпитализация.

На основании выполненной рандомизации все пациенты были разделены на три группы:

- 1) первая (33 пациента) – стандартное стоматологическое лечение;
- 2) вторая (33 пациента) – дополнительно к стандартной терапии применяли курсовое воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением;
- 3) третья (35 пациентов) – дополнительно к стандартной терапии применяли курсовое воздействие импульсным низкочастотным лазерным излучением с использованием восстанавливающего липосомального геля.



Рис. 1. Давность перенесенного COVID-19

Стандартное стоматологическое лечение включало профессиональную гигиену полости рта ультразвуковыми скалерами и кюретами аппарата Piezon Master 700 (EMS, Швейцария). Удаление зубных отложений осуществляли с использованием воздушно-абразивной технологии Air-Flow (EMS, Швейцария). Проводили обучение и контроль индивидуальной гигиены полости рта. Медикаментозную терапию проводили с использованием антисептика – 0,2%-ного водного раствора хлоргексидина в виде ротовых ванночек продолжительностью одна-две минуты, три раза в день курсом 10 дней.

Также были устранены факторы, способствующие развитию воспалительных заболеваний пародонта, а именно кариозные полости, клиновидные дефекты, нависающие края пломб.

Инфракрасную низкоинтенсивную лазеротерапию проводили с помощью физиотерапевтического аппарата «Мустанг-2000» (ООО «НПЛЦ «Техника», Россия, РУ от 31.12.2010 № ФСР 2008/02872) с использованием насадки для полости рта. Во время процедуры излучатель располагался на расстоянии не менее 1,5 см от поверхности слизистой оболочки по сегментам. Время воздействия на одно поле составляло до двух минут. Курс лечения состоял из пяти процедур, проводимых через день.

Восстанавливающий липосомальный гель применяли в виде аппликации тонким слоем в области десен с последующей активацией низкоинтенсивным лазерным излучением.

Оценку клинического состояния тканей пародонта проводили с использованием гигиенических и пародонтологических показателей, таких как:

- индекс гигиены (ИГ) для оценки состояния зубного налета и зубного камня в полости рта;
- пародонтальный индекс (ПИ) для оценки как наличия гингивита, так и подвижности зубов, а также глубины клинического кармана и др. [9];
- индекс Мюллемана (РВИ) для оценки степени кровоточивости зубодесневой борозды [10, 11];
- папиллярно-альвеолярно-маргинальный индекс (РМА) для оценки протяженности и тяжести пародонтита [12].

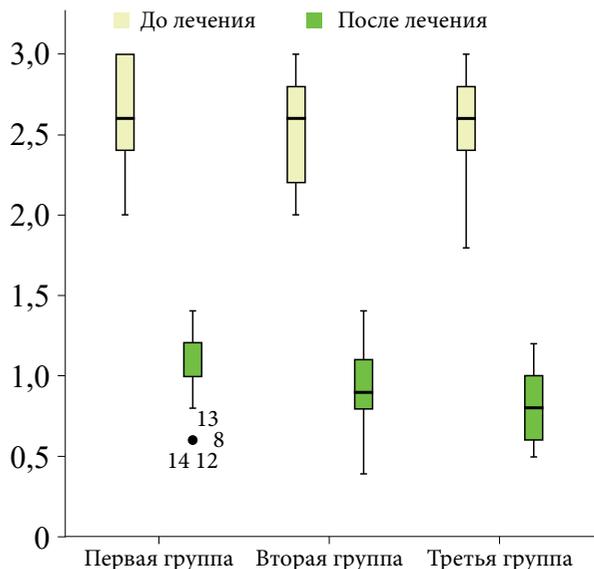


Таблица 1. Описательные статистики показателей ИГ, ПИ, РВИ, РМА до и после лечения в первой группе

Оцениваемый параметр	Минимум	Максимум	Среднее	Стандартное отклонение
ИГ до лечения, усл. ед.	2,0	3,0	2,7	0,3
ИГ после лечения, усл. ед.	0,6	1,4	1,1	0,3
ПИ до лечения, усл. ед.	1,6	4,6	3,4	0,9
ПИ после лечения, усл. ед.	0,7	2,4	1,6	0,5
РВИ до лечения, баллы	1,3	2,7	2,1	0,4
РВИ после лечения, баллы	0,7	1,8	1,2	0,3
РМА до лечения, %	20	67	42,2	11,6
РМА после лечения, %	7	35	18,2	6,4

Таблица 2. Описательные статистики показателей ИГ, ПИ, РВИ, РМА до и после лечения во второй группе

Оцениваемый параметр	Минимум	Максимум	Среднее	Стандартное отклонение
ИГ до лечения, усл. ед.	2,0	3,8	2,6	0,4
ИГ после лечения, усл. ед.	0,4	1,4	0,903	0,3
ПИ до лечения, усл. ед.	1,8	4,8	3,4	0,9
ПИ после лечения, усл. ед.	0,7	1,8	1,2	0,3
РВИ до лечения, баллы	1,5	2,8	2,3	0,4
РВИ после лечения, баллы	0,7	1,5	1,1	0,2
РМА до лечения, %	28	65	45,5	12,2
РМА после лечения, %	8	25	14,5	4,2



Примечание. Здесь и на рис. 3–5: результаты выражены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей, минимального и максимального значений распределения.

Рис. 2. Коробчатая диаграмма изменения ИГ (усл. ед.) до и после лечения в первой – третьей группах

Полученные в работе количественные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с привлечением программ Excel и IBM SPSS Statistics

(версия 17.0) (StatSoft Inc, США), в соответствии с современными требованиями к проведению анализа медицинских данных.

На первом этапе оценивали нормальность распределения количественных показателей в выборке с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

При нормальном распределении количественные данные оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и представляли в виде средних значений \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и 95%-ного доверительного интервала.

Для выявления корреляционных зависимостей использовали корреляционный анализ Спирмена.

При проверке статистических гипотез вероятность ошибочного принятия неверной гипотезы (p) не превосходила 0,05 (5%).

Результаты

После проведенного лечения в первой группе значимые различия наблюдались в средних значениях всех показателей – ИГ, ПИ, РВИ и РМА до и после лечения ($p < 0,05$). ИГ снизился с $2,7 \pm 0,3$ усл. ед. до лечения до $1,1 \pm 0,3$ усл. ед. после лечения (59%), ПИ – с $3,4 \pm 0,9$ до $1,6 \pm 0,5$ усл. ед. (53%), РВИ – с $2,1 \pm 0,4$ до $1,2 \pm 0,3$ балла (~43%), РМА – с $42,2 \pm 11,6$ до $18,2 \pm 6,4\%$ (~57%). Снижение показателей после лечения в первой группе статистически значимо (табл. 1).

Также после лечения значимые различия наблюдались в средних значениях всех показателей – ИГ, ПИ, РВИ и РМА до и после лечения ($p < 0,05$) во вто-



Таблица 3. Описательные статистики показателей ИГ, ПИ, РВИ, РМА до и после лечения в третьей группе

Оцениваемый параметр	Минимум	Максимум	Среднее	Стандартное отклонение
ИГ до лечения, усл. ед.	1,8	3,0	2,6	0,3
ИГ после лечения, усл. ед.	0,5	1,2	0,8	0,2
ПИ до лечения, усл. ед.	1,7	4,8	3,4	0,8
ПИ после лечения, усл. ед.	0,4	1,8	0,9	0,4
РВИ до лечения, баллы	1,5	2,6	2,1	0,3
РВИ после лечения, баллы	0,3	1,2	0,6	0,2
РМА до лечения, %	25	67	43,1	12,5
РМА после лечения, %	2	25	8,7	5,4

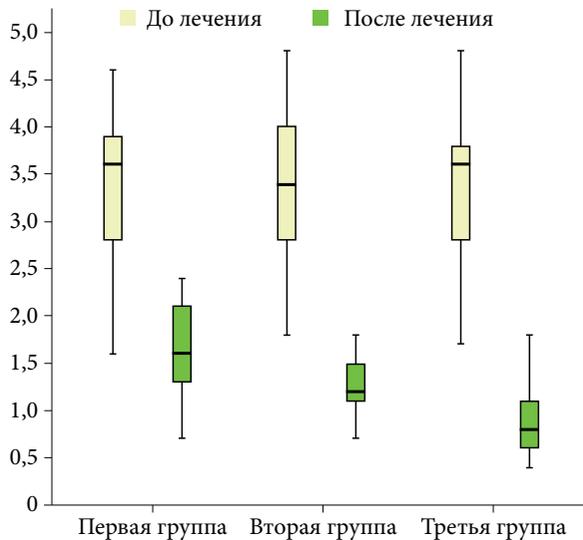


Рис. 3. Коробчатая диаграмма изменения ПИ (усл. ед.) до и после лечения в первой – третьей группах

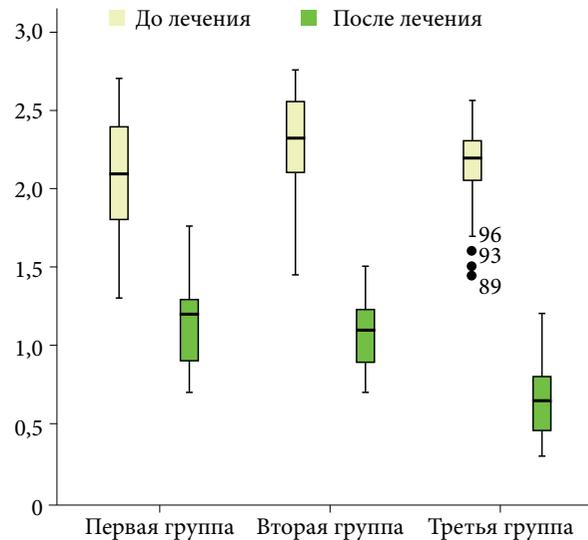


Рис. 4. Коробчатая диаграмма изменения РВИ (баллы) до и после лечения в первой – третьей группах

рой группе. ИГ снизился с $2,6 \pm 0,4$ усл. ед. до лечения до $0,9 \pm 0,3$ усл. ед. после лечения (65%), ПИ – с $3,4 \pm 0,9$ до $1,2 \pm 0,3$ усл. ед. (~65%), РВИ – с $2,3 \pm 0,4$ до $1,1 \pm 0,2$ балла (~52%), РМА – с $45,5 \pm 12,2$ до $14,5 \pm 4,2\%$ (~65%). Снижение показателей после лечения во второй группе статистически значимо (табл. 2).

Значимые различия наблюдались в средних значениях всех показателей – ИГ, ПИ, РВИ и РМА – до и после лечения ($p < 0,05$) и в третьей группе. ИГ снизился с $2,6 \pm 0,3$ до лечения до $0,8 \pm 0,2$ после лечения (69%), ПИ – с $3,4 \pm 0,8$ до $0,9 \pm 0,4$ (~74%), РВИ – с $2,1 \pm 0,3$ до $0,6 \pm 0,2$ балла (~71%), РМА – с $43,1 \pm 12,5$ до $8,7 \pm 5,4\%$ (~79%). Снижение показателей после лечения в третьей группе статистически значимо (табл. 3).

Для оценки эффективности лечения в трех группах сравнивали результаты, полученные после проведенного лечения (рис. 2–5).

До терапии группы были сопоставимы. Индекс гигиены после лечения снизился в трех группах на 59, 65 и 69% соответственно. Пародонтальный индекс после лечения – на 53, 65 и 74% соответственно. Индекс РВИ после лечения снизился на 43, 52 и 71% со-

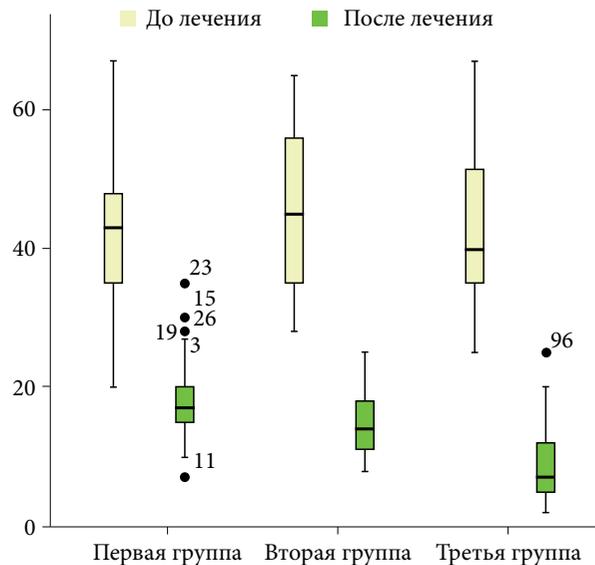


Рис. 5. Коробчатая диаграмма изменения РМА (%) до и после лечения в первой – третьей группах



ответственно. Индекс РМА после лечения снизился на 57, 65 и 79% соответственно. После лечения отмечена максимальная положительная динамика в третьей группе, на основании чего можно предположить, что лечение с использованием лазерной терапии и липосомального геля наиболее эффективно.

Заключение

Лазерная терапия с липосомальным гелем обладает более высокой эффективностью по сравнению со стандартной, что подтверждается значительным снижением показателей гигиенических и пародонтологических индексов. ●

Литература

1. Мишутина О.Л., Шашмурина В.Р., Волченкова Г.В., Васильцова О.А. Заболевания слизистой оболочки рта у пациентов с диагнозом COVID-19 (обзор литературы). Смоленский медицинский альманах. 2022; 2: 124–128.
2. Bucciarelli V, Nasi M, Bianco F, et al. Depression pandemic and cardiovascular risk in the COVID-19 era and long COVID syndrome: gender makes a difference. Trends Cardiovasc. Med. 2022; 32 (1): 12–17.
3. Чиркова Н.В., Петросян А.Э., Антонян А.Б. и др. Разработка новых подходов при лечении воспалительных заболеваний пародонта. Тенденции развития науки и образования. 2020; 59 (1): 80–82.
4. Чудова Л.В., Токмакова С.И., Луницына Ю.В. и др. Причины и клинические проявления поражений слизистой оболочки рта, возникающих на фоне COVID-19. Пародонтология. 2022; 27 (2): 183–192.
5. Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. J. Int. Med. Res. 2021; 49 (3): 03000605211002695.
6. Трисветова Е.Л. Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022; 18 (2): 200–208.
7. Трунин Д.А., Вырмаскин С.И., Афанасьев В.В. Опыт использования диодного лазера в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021; 23 (5): 85–91.
8. Luk K, Zhao I.S., Yu O.T. Effects of 10,600 nm carbon dioxide laser on remineralizing caries: a literature review. Photobiomodul. Photomed. Las. Surg. 2020; 38 (2): 59–65.
9. Орехова Э.М., Романовская А.А. Современные фармако-физиотерапевтические технологии в лечении хронического верхушечного периодонтита. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018; 4: 158–163.
10. Mühlemann H.R., Son S. Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis. Helvet. Odontol. Acta. 1971; 15 (2): 107–113.
11. Cowell C.R., Saxton C.A., Sheiham A., Wagg B.J. Testing therapeutic measures for controlling chronic gingivitis in man: a suggested protocol. J. Clin. Periodontol. 1975; 2 (4): 231–240.
12. Ясникова Е.Я. Клинико-микробиологическая оценка лечения острого периодонтита и обострения хронического верхушечного периодонтита методом пролонгированной антисептической обработки корневых каналов: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.

Comparative Characteristics of Methods of Inflammatory Periodontal Diseases in Patients After COVID Infection

A.S. Romashchenko

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Anastasia S. Romashchenko, romashchenko_as@mail.ru

Aim. To compare the effectiveness of standard therapy for periodontal diseases and combined treatment using laser therapy and liposomal gel for inflammatory periodontal diseases in patients who have suffered from covid infection.

Material and methods. 101 patients took part in this study, of which 56 people (55.4%) were men, 45 people (44.6%) were women. The average age of patients was 47.6 ± 11.7 years (26–72), the average age of men was 48.9 ± 12.5 (26–72) years, the average age of women was 46.0 ± 10.3 years (27–72). All patients had a history of COVID-19 in the last 2–6 months and sought dental care; periodontal disease was identified as the main or concomitant diagnosis. Patients who gave informed consent in writing in accordance with GOST R ISO 14155–2014 were allowed to participate in the study.

Results. The study revealed that the combined treatment of periodontal diseases, including the use of laser therapy and liposomal gel, the greatest effectiveness was revealed in comparison with standard therapy.

Conclusion. The study revealed a significant decrease in periodontal and hygienic indices during the combined treatment of periodontal diseases in patients who had suffered a covid infection, which indicates the effectiveness of this therapy.

Keywords: periodontium, periodontitis, gingivitis, physiotherapy, laser therapy

XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ



17–20 сентября
2024 г.



Место проведения

г. Москва, Площадь Европы, д. 2
ОТЕЛЬ «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»



Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации





Контактный дерматит: современное состояние проблемы

Л.С. Круглова, д.м.н., проф., А.В. Безбородова, Л.А. Рубцова,
Л.С. Холупова, Е.А. Шатохина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Анна Владимировна Безбородова, bezborodova98@yandex.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Безбородова А.В., Рубцова Л.А. и др. Контактный дерматит: современное состояние проблемы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 46–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-46-50

Контактный дерматит (КД) является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи, вызванных воздействием экзогенных веществ. Выделяют два подтипа КД: ирритантный, в основе которого – воспалительная реакция на прямое химическое повреждение кожного барьера, и аллергический, в основе которого – замедленная реакция гиперчувствительности IV типа, возникающая после сенсибилизации к определенному гаптену. Наиболее распространенными аллергенами считаются никель, кобальт, бальзам перуанский, консерванты и красители. Золотым стандартом терапии контактных дерматитов считаются топические глюкокортикостероиды. К ним относится метилпреднизолона ацепонат 0,1%, обладающий высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, глюкокортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат, Комфодерм

Введение

Контактный дерматит (КД) является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи, вызванных воздействием экзогенных веществ, с поражением, по некоторым данным, около 15% общей популяции в течение всей жизни [1]. По механизму развития выделяют два основных типа КД: ирритантный и аллергический. Ирритантный КД – неспецифическая воспалительная реакция организма на прямое химическое/физическое повреждение кожного барьера, на долю которого приходится около 80% всех случаев КД [2]. Нарушение эпидермального барьера повышает его проницаемость для раздражителей, вследствие чего кератиноциты начинают действовать как «трансдукторы сигналов», ответственные за стимуляцию кожного воспаления с помощью преобразования экзогенных стимулов в секрецию цитокинов, адгезионных молекул и хемотаксических факторов [3]. Кроме того, была обнаружена связь между полиморфизмом гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и восприимчивостью к внешним раздражителям, а именно, аллель ФНО- α –308А связана с низким порогом раздражения кожи, повышающим риск развития КД [4]. Основные причины развития ирритантного КД: химические вещества (едкие щелочи и кислоты); физические факторы (высокие и низкие

температуры, ультрафиолетовое излучение, радиационное излучение); биологические вещества (борщевик, растения рода сумах, медузы). Аллергический КД – это замедленная реакция гиперчувствительности четвертого типа, которая возникает после сенсибилизации к определенному гаптену [5]. Воспалительная реакция при аллергическом КД подразделяется на две фазы: сенсибилизации и активации. Фаза сенсибилизации начинается при первом контакте гаптенных с эпидермальным кожным барьером, в ответ кератиноциты начинают экспрессировать молекулы адгезии (ICAM-1), провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ) 1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) и хемокины (IP-10, MCP-1) [6]. Затем аллерген связывается с антигенпрезентирующими клетками, которые мигрируют в регионарный лимфатический узел. В результате происходят активация и дифференцировка Т-лимфоцитов на эффекторные и регуляторные. Во время фазы активации при повторном воздействии того же аллергена CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты опосредуют воспаление вследствие производства интерферона-гамма и ИЛ-17А с развитием клеточной инфильтрации [7]. Аллергический фотодерматит является разновидностью аллергического КД. Под воздействием ультрафиолетового облучения возникает фотосенсибилизация, что приводит к изменению молекулярной



Таблица 1. Распространенность гаптен-специфической сенсибилизации в популяции

Аллерген	Распространенность, %
Никель	11,4
Ароматические смеси	3,5
Кобальт	2,7
Бальзам перуанский	1,8
Хром	1,8
Красители (Р-фенилалендиамин)	1,5
Консерванты (метилхлороизотиазолин/метилизотиазолин)	1,5
Колофониум	1,3
Формальдегидная смола	1,2

структуры соединения, обладающего антигенными свойствами и вызывающего аллергическую реакцию замедленного типа. К основным провоцирующим факторам аллергического КД относятся синтетические моющие средства (средства для мытья посуды и уборки, стиральные порошки), косметическая и парфюмерная продукция (компоненты растительного и животного происхождения), отдушки, металлы (кобальт, никель), лакокрасочные материалы, лекарственные препараты для местного применения (анестетики, антибактериальные и противогрибковые средства), промышленные материалы (синтетические ткани, краска для одежды), шерсть, тальк, резиновые изделия.

Наиболее распространенными этиологическими аллергенами аллергического и ирритантного КД, по данным недавнего метаанализа, являются никель, ароматические смеси, кобальт, бальзам перуанский, хром, метилхлороизотиазолин и др. (табл. 1) [8].

Для ирритантного КД характерно появление высыпаний сразу после попадания раздражителя на кожу в отличие от аллергического дерматита, при котором от повторного попадания аллергена на кожу до появления высыпаний должно пройти определенное время. Выраженность клинических проявлений КД зависит от стадии заболевания. Острая стадия характеризуется отеком, гиперемией кожи, образованием множественных везикулярных высыпаний и эрозий, сливающихся в очаги мокнутия. Признаками хронической стадии являются шелушение и лихенификация. Локализация высыпаний при ирритантном КД ограничивается местом воздействия на кожу раздражителя, а при аллергическом КД высыпания обычно распространяются за пределы зоны контакта [9].

Условием эффективности терапии ирритантного и аллергического КД является прекращение воздействия химических веществ, вызвавших их развитие. В качестве первой линии лечения КД используются топические глюкокортикостероиды (ГКС), которые обладают комплексным противовоспалительным, противозудным и иммуномодулирующим эффектом. При локализации КД на лице, веках, в складках и на сгибательных поверхностях конечностей рекомендовано использовать негалогенизированные ГКС,

поскольку при длительном применении галогенизированных ГКС на больших поверхностях или высокочувствительных участках кожи возможно развитие нежелательных эффектов, таких как атрофия кожи, стрии и телеангиэктазии. Для восстановления защитного барьера кожи рекомендуется использовать эмоленты, представляющие собой смесь жиров и масел, которые образуют окклюзионный слой на поверхности эпидермиса, предотвращая трансэпидермальную потерю воды и восстанавливая барьерные функции кожи [10].

Глюкокортикостероиды для наружного применения обладают иммуносупрессивным и выраженным противовоспалительным действием, обеспечивая локальное влияние на активированные иммунные клетки в очагах поражения кожного покрова [11]. Исходя из современных классификаций, топический ГКС метилпреднизолон ацепонат относится к классу препаратов средней силы. Метилпреднизолон ацепонат является негалогенизированным средством с метильной группой в положении С6, сочетающим выраженную противовоспалительную активность, быстрое и эффективное терапевтическое действие, а также доказанную безопасность при использовании пациентами как взрослого, так и детского возраста вследствие минимизации риска возникновения местных и системных побочных явлений, в том числе при длительном применении [12, 13].

Метилпреднизолон ацепонат обладает высокой липофильностью ввиду двойной этерификации, что позволяет ему быстро всасываться в кожу. Биологическая активация метилпреднизолон ацепоната в тканях, подвергшихся воспалению, протекает значительно быстрее, чем в здоровых окружающих тканях [14]. В отличие от других топических ГКС метилпреднизолон ацепонат гидролизует эстеразами преимущественно на уровне эпидермиса и дермы, что приводит к образованию его активного метаболита – метилпреднизолон пропионата. Метилпреднизолон пропионат имеет высокую аффинность к глюкокортикоидным рецепторам, превышающую аффинность метилпреднизолон ацепоната к этим рецепторам в 2–4 раза [12]. Связывание метилпреднизолон пропионата активирует внутриклеточ-

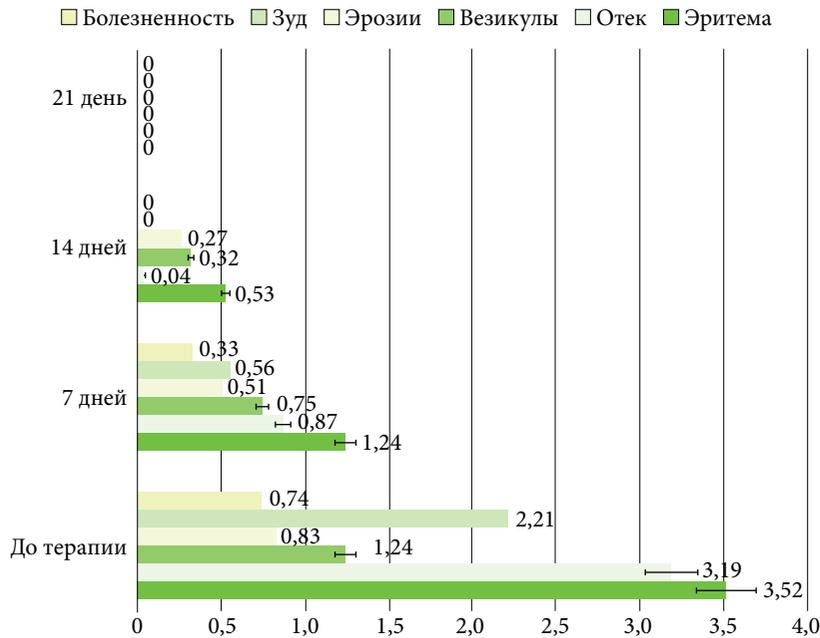


Рис. 1. Сравнительный анализ динамики показателей ВАШ (баллы) у пациентов с раздражительным и аллергическим дерматитами

ные глюкокортикоидные рецепторы. После образования димера активный рецепторный комплекс перемещается в ядро клетки, где связывается либо со специфическими участками ДНК, либо непосредственно с факторами транскрипции. Это приводит к процессу ингибирования цитокинов, являющихся медиаторами воспалительной реакции, выброс которых опосредован активацией Т-клеток [12–14]. Считается, что уменьшение зуда под действием топических ГКС также является результатом ингибирования воспалительных процессов, однако недавние исследования в модели на животных указывают на то, что могут существовать дополнительные механизмы противозудного действия метилпреднизолона ацепоната. Этот наблюдаемый противозудный эффект обусловлен ингибированием фосфолипазы А2 и Сb3, а также угнетающим действием на ванилоидные рецепторы (TRPV-1) С-волокон [15]. Вследствие функционального связывания метилпреднизолона пропионата происходит его диссоциация, что приводит к разрыву связи с рецептором, после чего метилпреднизолона пропионат достигает кровотока, деактивируется глюкуроновой кислотой в печени путем конъюгации, а затем такой неактивный метаболит выводится с мочой через почки. Все эти процес-

Таблица 2. Сравнение показателей ВАШ (суммарный балл)

Контактный раздражительный дерматит (n = 21)		Аллергический дерматит (n = 27)		p
Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
<i>До терапии</i>				
11,78	10,56–13,04	11,73	10,25–12,7	0,637
<i>7 дней</i>				
4,26	4,01–5,29	4,23	3,92–4,72	0,783
<i>14 дней</i>				
1,16	0,63–1,45	1,12	0,68–1,73	0,822
<i>21 день</i>				
0,0	0–0,02	0,0	0–0,03	0,548

Примечание. Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).



Рис. 2. Клинический пример применения мази Комфодерм 0,1% у пациентки с раздражительным контактным дерматитом после использования дерматокосметики



Рис. 3. Клинический пример применения мази Комфодерм 0,1% у пациентки с аллергическим контактным дерматитом после использования обезболивающего пластыря



сы обеспечивают снижение общего системного воздействия метилпреднизолона ацепоната на организм и значительно уменьшают риски развития побочных явлений. Таким образом, эффекты метилпреднизолона ацепоната ограничены желаемой локализацией воздействия в пораженных тканях кожи [12]. Способность метилпреднизолона ацепоната накапливаться в коже позволяет применять его однократно в сутки. Также использование этого средства не оказывает влияния на уровень эндогенного кортизола, что является очень важным фактором в тактике ведения пациентов педиатрического профиля, так как у детей отмечается более активная абсорбция веществ ввиду более выраженного соотношения площади кожного покрова и массы тела, а система метаболических превращений экзогенных ГКС у детей развита намного слабее, чем у взрослых. Таким образом, по сравнению с другими топическими ГКС метилпреднизолона ацепонат обладает наименьшими показателями терапевтического индекса, что выражается в лучшем соотношении риска побочных явлений и эффективности терапевтического воздействия препарата [11, 12, 14].

Стандартом терапии ирритантного и аллергического КД являются ГКС [15].

Цель исследования – оценить эффективность применения метилпреднизолона ацепоната (мазь Комфодерм 0,1%) у пациентов с ирритантным и аллергическим дерматитами.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 48 пациентов с контактным ирритантным ($n = 21$) и аллергическим дерматитом ($n = 27$), среди них 29 (60,4%) женщин и 19 (39,6%) мужчин (средний возраст – $28,3 \pm 4,7$ года). В качестве лечения все пациенты получали терапию метилпреднизолона ацепонатом (мазь Комфодерм 0,1%) до достижения показателя чистой кожи.

Методы исследования включали оценку по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (эритема, отек, везикулы, эрозии, зуд, болезненность) по четырехбалльной системе каждого из основных симптомов, выявленных у пациентов. Также проводилось исследование увлажненности кожи в очагах поражения (корнеометрия, аппарат Soft Plus Callegari, Италия). Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты

В соответствии с показателями ВАШ, у всех пациентов отмечалась выраженная положительная динамика уже в течение семи дней: в группе ирритантного КД – 63,8%, в группе аллергического КД – 63,9%. В контрольной точке через 14 дней динамика индекса в группе ирритантного КД составила 90,2%, в группе аллергического КД – 90,5%. В контрольной точке 21 день динамика индекса в группе ирритантного КД составила 100%, в группе аллергического КД – 100% (рис. 1).

Таким образом, метилпреднизолона ацепонат (мазь Комфодерм 0,1%) является высокоэффективным препаратом для купирования клинической симпто-



Рис. 4. Клинический пример применения мази Комфодерм 0,1% у пациентки с фитодерматитом



Рис. 5. Клинический пример применения мази Комфодерм 0,1% у пациентки с контактным аллергическим дерматитом на парфюм



Рис. 6. Клинический пример применения мази Комфодерм 0,1% у пациентки с контактным аллергическим дерматитом на клеящее вещество пластыря (после забора крови)



Рис. 8. Клинический пример применения мази Комфодерм 0,1% у пациентов с контактным аллергическим дерматитом на стиральный порошок



Рис. 8. Клинический пример применения мази Комфодерм 0,1% у пациентки с ирритантным контактным дерматитом после контакта с медузой

матики ирритантного и аллергического дерматита (табл. 2, рис. 2–8). Ни у одного пациента не отмечались нежелательные явления, что свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Выводы

1. Мазь Комфодерм 0,1% является высокоэффективным препаратом в терапии пациентов с ирритантным и аллергическим КД.
2. Препарат может быть рекомендован для назначения пациентам с КД вне зависимости от причины заболевания и локализации процесса. ●

Литература

1. Svensson A., Ofenloch R.F., Bruze M., et al. Prevalence of skin disease in a population-based sample of adults from five European countries. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178 (5): 1111–1118.
2. Rubins A., Romanova A., Septe M., et al. Contact dermatitis: etiologies of the allergic and irritant type. *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2020; 29 (4): 181–185.
3. Patel K., Nixon R. Irritant contact dermatitis – a review. *Curr. Dermatol. Rep.* 2022; 11 (2): 41–51.
4. DeJongh C.M., John S.M., Bruynzeel D.P., et al. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2008; 58 (5): 269–277.
5. Круглова Л.С., Жукова О.В. Преимущества применения 0,05% бетаметазона дипропионата в форме спрея при лечении контактного и аллергического дерматитов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016; 5: 26–31.
6. Novak-Bilić G., Vučić M., Japundžić I., et al. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin. Croat.* 2018; 57 (4): 713–719.
7. Mraz V., Geisler C., Bonefeld C.M. Dendritic epidermal T cells in allergic contact dermatitis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 874.
8. Alinaghi F., Bennike N.H., Egeberg A., et al. Prevalence of contact allergy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2019; 80 (2): 77–85.
9. Pigatto P.D. Contact dermatitis: some important topics. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 47 (6): 188–191.
10. Mostosi C., Simonart T. Effectiveness of barrier creams against irritant contact dermatitis. *Dermatology.* 2016; 232 (3): 353–362.
11. Круглова Л.С., Петрий М.А., Генслер Е.М. Эра кортикостероидов в дерматологии: эффективность и безопасность клобетозола пропионата 0,05% при различных дерматозах. *Фарматека.* 2019; 8: 72–77.
12. Ponte L.G., Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26: 9–13.
13. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 2017; 56 (6): 691–697.
14. Кондратьева Ю.С., Кархова В.В. Опыт применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната в комплексной терапии стероидчувствительных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016; 1: 93–98.
15. Sekine R., Satoh T., Takaoka A., et al. Antipruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp. Dermatol.* 2012; 21 (3): 201–204.
16. Tan C.H., Rasool S., Johnston G.A. Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clin. Dermatol.* 2014; 32 (1): 116–124.

Contact Dermatitis: Current Standing of the Issue

L.S. Kruglova, PhD, Prof., A.V. Bezbordova, L.A. Rubtsova, L.S. Kholupova, E.A. Shatokhina, PhD, Prof.

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Anna V. Bezbordova, bezbordova98@yandex.ru

Contact dermatitis (CD) is one of the most common inflammatory skin diseases caused by exposure to exogenous substances. There are 2 subtypes of CD: irritant and allergic. The first is based on an inflammatory reaction to direct chemical damage to the skin barrier; allergic CD is based on a delayed type IV hypersensitivity reaction that occurs after sensitization to a specific hapten. The most common allergens are nickel, cobalt, balsam of Peru, preservatives and dyes. Topical glucocorticosteroids are considered the gold standard in the treatment of contact dermatitis. Among all topical glucocorticosteroids, methylprednisolone aceponate 0.1% has a safe therapeutic index and is even used in children from 4 months.

Keywords: contact dermatitis, allergic contact dermatitis, glucocorticosteroids, Komfoderm

КОМФ©ДЕРМ®

СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ
ВОСПАЛЕНИЯ, РАЗДРАЖЕНИЯ,
ЗУДА И ОТЕКА НА КОЖЕ



- 💧 ОБЛАДАЕТ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЯМИ
- 💧 ПРИМЕНЯЕТСЯ 1 РАЗ В СУТКИ
- 💧 ОСНОВА С КЕРАМИДАМИ ДОПОЛНИТЕЛЬНО УВЛАЖНЯЕТ КОЖУ



Реклама

**ДЕТЯМ
с 4
месяцев**

1. Применяется при следующих нозологиях (показания из инструкции): атопический дерматит, нейродермит, детская экзема, истинная экзема, микробная экзема, простой контактный дерматит, аллергический (контактный) дерматит, дисгидротическая экзема. ИМП Комфодерм® К.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Эффективность микроигольчатого радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты в комплексной терапии инволютивных изменений кожи лица

С.Н. Гресь, А.Г. Стенько, д.м.н., проф., Н.В. Грязева, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Грязева, tynrik@yandex.ru

Для цитирования: Гресь С.Н., Стенько А.Г., Грязева Н.В. Эффективность микроигольчатого радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты в комплексной терапии инволютивных изменений кожи лица. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 52–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-52-55

Цель исследования – научное обоснование и разработка алгоритма комплексного применения микроигольчатого радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица.

Материал и методы. Под наблюдением в амбулаторных условиях находились 83 пациентки с инволютивными изменениями кожи лица, которые в зависимости от метода коррекции инволютивных изменений были разделены на три группы. Методом контроля служила Научная шкала оценки качества кожи (Scientific Assessment Scale of Skin Quality, SASSQ).

Результаты. Выявлено, что комбинированное применение микроигольчатого радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты значительно снижает выраженность клинических проявлений у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица: 11 [9; 12], 10 [9; 11], 8 [8; 9] в первой, второй, третьей группах соответственно, по данным SASSQ.

Заключение. Таким образом, можно рекомендовать комбинированное применение микроигольчатого радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты пациентам с инволютивными изменениями кожи в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: микроигольчатый радиочастотный лифтинг, инъекционные наполнители на основе гиалуроновой кислоты, SASSQ

Введение

Имеющиеся в настоящее время исследования о комбинированном использовании инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты (ГК)

и лазера RF/IPL немногочисленны, и все они нерандомизированные. Тем не менее в большинстве этих исследований показано, что одновременное (в один и тот же день) использование лазера и инъекцион-



ных наполнителей на основе ГК для омоложения лица представляет собой эффективную и безопасную стратегию, которая улучшает клинические результаты и удовлетворенность пациентов [1–3].

Цель исследования – научное обоснование и разработка алгоритма комплексного применения микроиглового радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе ГК у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица с учетом данных патоморфологического метода исследования.

Материал и методы

Под наблюдением в амбулаторных условиях находились 83 пациентки с инволютивными изменениями кожи лица.

В зависимости от метода коррекции инволютивных изменений пациентки путем простой рандомизации (конвертный метод) были разделены на три группы. Все пациентки были сопоставимы по возрасту, полу, степени выраженности инволютивных изменений кожи лица.

Таблица 1. Научная шкала оценки качества кожи (SASSQ)

Параметр	0 – нет	1 – слабо	2 – средне	3 – сильно	4 – очень сильно
Потеря эластичности	Нет	Слабая	Средняя	Сильная	Очень сильная
Морщины	Нет	Слабые	Средние	Сильные	Очень сильные
Неровность поверхности кожи	Нет	Слабая	Средняя	Сильная	Очень сильная
Пигментация	Нет	Слабая	Средняя	Сильная	Очень сильная
Эритема	Нет	Слабая	Средняя	Сильная	Очень сильная
Высыпания	Нет	Слабые (1–3 комедона, папулы)	Средние (4–6)	Сильные (7–10)	Очень сильные (более 11)
Размер пор	Нормальный	Маленький	Средний	Большой	Очень большой

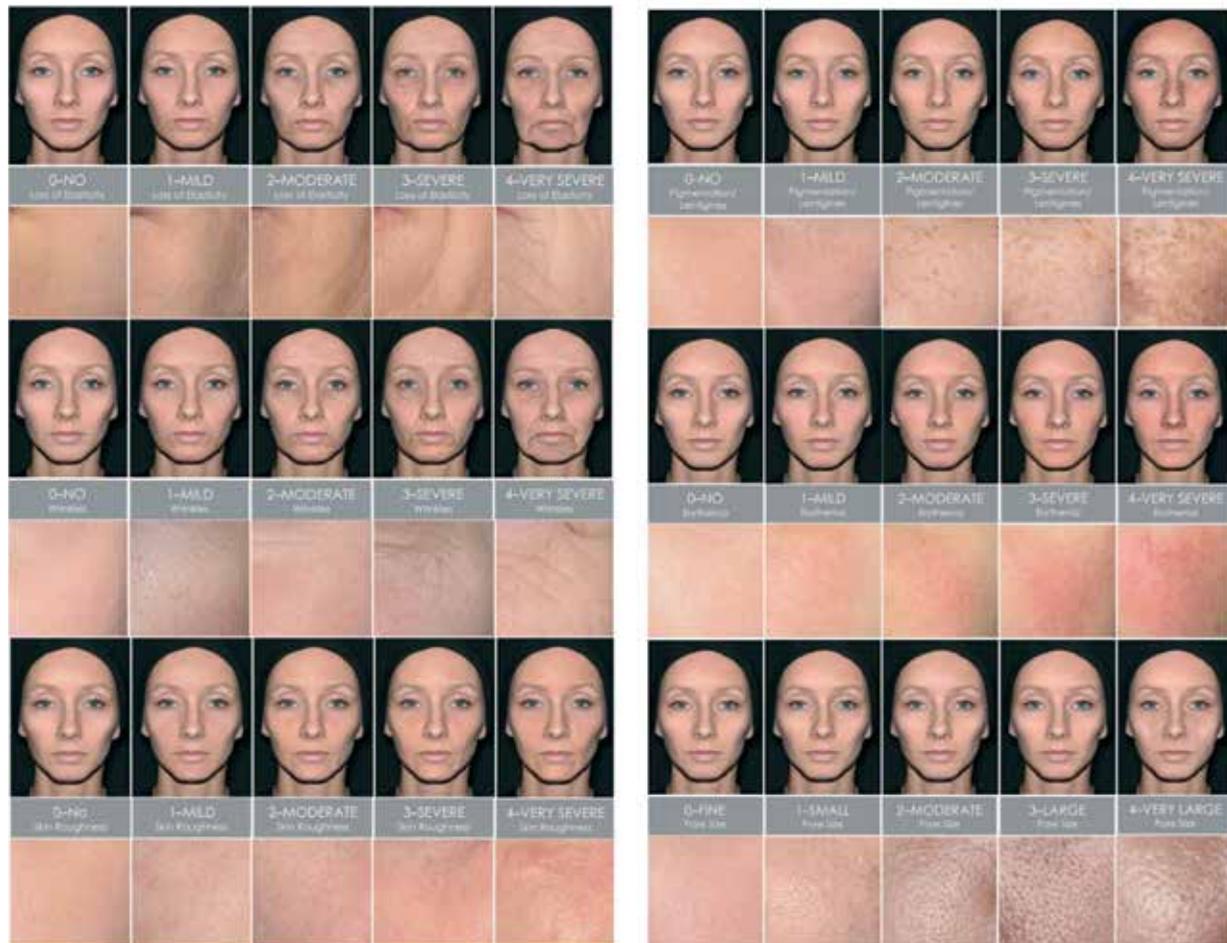


Рис. 1. Научная шкала оценки качества кожи (SASSQ)



Таблица 2. Динамика показателей SASSQ у пациентов первой группы (n = 28)

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
16	15-18	11	9-12	< 0,001*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

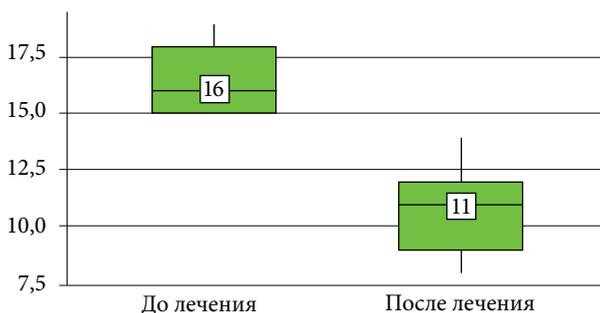


Рис. 2. Динамика показателей SASSQ у пациентов первой группы

В первую группу вошли 28 пациенток, которым проводили биоревитализацию кожи лица препаратом, содержащим ГК, три раза с интервалом две недели. Во вторую группу вошли 26 пациенток, которым проводили процедуру микроиглового радиочастотного лифтинга кожи лица. В третью группу вошли 29 пациенток, которым проводили комбинированную терапию – биоревитализацию кожи лица препаратом, содержащим ГК, три раза с интервалом две недели, затем процедуру микроиглового радиочастотного лифтинга кожи лица.

Таблица 3. Динамика показателей SASSQ у пациентов второй группы (n = 26)

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
16	16-18	10	9-11	< 0,001*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

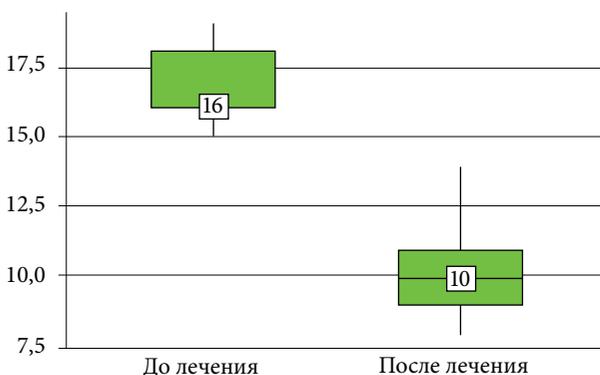


Рис. 3. Динамика показателей SASSQ у пациентов второй группы

Термин «качество кожи» включает в себя строение и качественные характеристики кожи. Состояние кожи человека является результатом взаимодействия множества компонентов: поверхностной структуры, количества и качества гидролипидной мантии, пигментации, упругости кожи. Типичными признаками стареющей кожи являются потеря упругости, эластичности, линии, морщины, пигментация [4]. В крупном исследовании, проведенном в 2019 г., определены шесть параметров стареющей кожи [5]. На основании этих параметров была разработана Научная шкала оценки качества кожи (Scientific Assessment Scale of Skin Quality, SASSQ), с помощью которой оценивали эффективность терапии (табл. 1, рис. 1).

Результаты

Проведено сравнение показателей SASSQ у пациентов первой, второй и третьей групп до и после лечения. В процессе анализа с применением критерия Уилкоксона установлено, что у пациентов первой группы после лечения отмечались статистически значимые изменения (p < 0,001) (табл. 2, рис. 2). Анализ полученных результатов с применением критерия Уилкоксона показал, что у пациентов второй группы после лечения отмечались статистически значимые изменения (p < 0,001) (табл. 3, рис. 3). В процессе анализа с применением критерия Уилкоксона установлено, что у пациентов третьей группы после лечения также отмечались статистически значимые изменения (p < 0,001) (табл. 4, рис. 4). Кроме того, было проведено сравнение между группами полученных после лечения показателей SASSQ. Анализ результатов с использованием критерия Краскела – Уоллиса показал, что между первой и третьей груп-

Таблица 4. Динамика показателей SASSQ у пациентов третьей группы (n = 29)

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
16	16-18	8	8-9	< 0,001*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

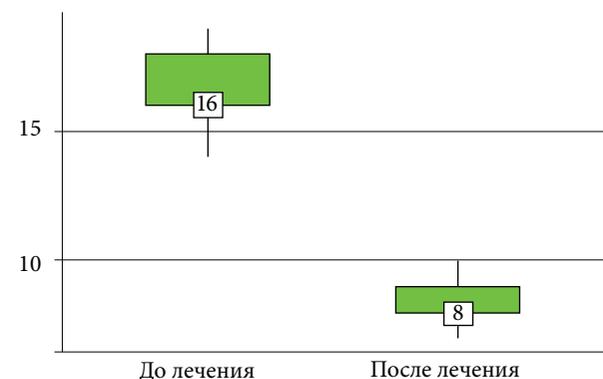


Рис. 4. Динамика показателей SASSQ у пациентов третьей группы



Таблица 5. Сравнение между группами полученных после лечения показателей SASSQ

Первая группа		Вторая группа		Третья группа		p*
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
11 (n = 28)	9-12	10 (n = 26)	9-11	8 (n = 29)	8-9	P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,001

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

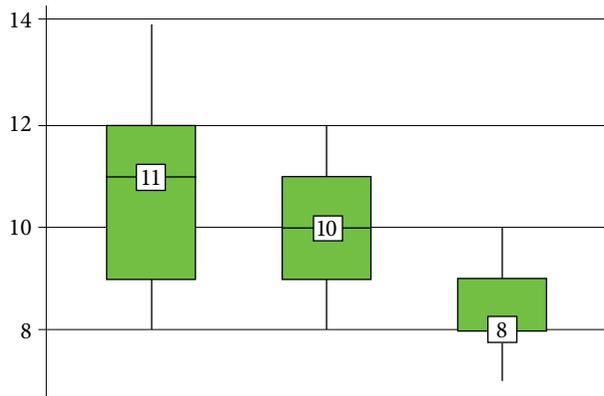


Рис. 5. Сравнение полученных после лечения показателей SASSQ по группам

пами и второй и третьей группами после лечения отмечались статистически значимые изменения (p < 0,001), а значит, по данным SASSQ, комплексный метод лечения (курс биоревитализации и микроигльчатый радиочастотный лифтинг кожи лица) является наиболее эффективным (табл. 5, рис. 5).

Заключение

Таким образом, согласно данным SASSQ, комбинированное применение микроигльчатого радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе ГК значительно снижает выраженность клинических проявлений у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица: 11 [9; 12], 10 [9; 11], 8 [8; 9] в первой, второй, третьей группах соответственно, наиболее значимо в группе комбинированной терапии. ●

Литература

1. Farkas J.P., Richardson J.A., Brown S., et al. Effects of common laser treatments on hyaluronic acid fillers in a porcine model. *Aesthet. Surg. J.* 2008; 28 (5): 503-511.
2. Choi S.Y., Lee Y.H., Kim H., et al. A combination trial of intradermal radiofrequency and hyaluronic acid filler for the treatment of nasolabial fold wrinkles: a pilot study. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2014; 16 (1): 37-42.
3. Kim H., Park K.Y., Choi S.Y., et al. The efficacy, longevity, and safety of combined radiofrequency treatment and hyaluronic acid filler for skin rejuvenation. *Ann. Dermatol.* 2014; 26 (4): 447-456.
4. Krutmann J., Gilchrist B.A. Aging- and photo-aging-dependent changes of enzymatic and nonenzymatic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 118: 1212-1217.
5. Eiben-Nielson C. Scientific Assessment Scale of Skin Quality (SASSQ): establishing of relevant conditions and parameters with evaluation within an interdisciplinary research approach. Dissertation. Hamburg: University of Hamburg, 2019.

The Effectiveness of Microneedle Radiofrequency Lifting and Injectable Fillers Based on Hyaluronic Acid in the Complex Therapy of Involutive Changes in the Skin of the Face

S.N. Gres, A.G. Stenko, PhD, Prof., N.V. Gryazeva, PhD

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Natalia V. Gryazeva, tynrik@yandex.ru

The purpose of the study is to scientifically substantiate and develop an algorithm for the complex use of microneedle radiofrequency lifting and injectable fillers based on hyaluronic acid in patients with involutive changes in facial skin.

Material and methods. 83 patients with involutive changes in facial skin were observed on an outpatient basis. Depending on the method of correction of involutive changes, the patients were divided into three groups. The control method was the Scientific Assessment Scale of Skin Quality (SASSQ).

Results. It was revealed that the combined use of microneedle radiofrequency lifting and injectable fillers based on hyaluronic acid significantly reduces the severity of clinical manifestations in patients with involutive changes in the facial skin: 11 [9; 12], 10 [9; 11], 8 [8; 9] in the first, second, third groups, respectively, according to SASSQ.

Conclusion. Thus, the combined use of microneedling radiofrequency lifting and injectable fillers based on hyaluronic acid can be recommended for patients with involutive skin changes in practical healthcare.

Keywords: microneedling radiofrequency lifting, injectable hyaluronic acid fillers, SASSQ

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

² Институт пластической хирургии и косметологии, Москва

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Топическая гиалуронидаза: возможности эффективного применения в дерматологии и косметологии

Л.С. Круглова, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.В. Иконникова, д.м.н.^{1,2},
Н.Е. Мантурова, д.м.н.³, А.Г. Стенько, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Евгения Владимировна Иконникова, evikonnikova@bk.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Иконникова Е.В., Мантурова Н.Е., Стенько А.Г. Топическая гиалуронидаза: возможности эффективного применения в дерматологии и косметологии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-56-60

Гиалуронидаза является одним из наиболее популярных терапевтических средств в современной дерматологии и косметологии. Она используется как инъекционно, так и в виде топической терапии в целях лечения различных видов рубцов (гипертрофических, келоидных, постакне, постожоговых), осложнений после введения филлеров на основе гиалуроновой кислоты, различных заболеваний, сопровождающихся фиброзированием тканей. С появлением инновационной иммобилизованной формы гиалуронидазы для топического применения расширились возможности ее использования как в монотерапии, так и в сочетании с различными методами физиотерапии. В статье приводятся обзорные данные, касающиеся исследований эффективности и безопасности применения иммобилизованной гиалуронидазы, входящей в состав крема Имофераза®. Статья представляет интерес для широкого круга специалистов (врачей косметологов, дерматовенерологов, пластических хирургов, физиотерапевтов).

Ключевые слова: гиалуронидаза, топическая гиалуронидаза, иммобилизованная гиалуронидаза, рубцы, гипертрофические рубцы, келоиды, атрофические рубцы, нормотрофические рубцы, постакне, осложнения после филлеров

Гиалуронидаза, представляющая собой фермент, расщепляющий гиалуроновую кислоту (ГК), широко применяется в медицине уже более 60 лет [1] для лечения различных видов рубцов, а также в терапии других заболеваний (микседема, склеродермия, склередема и пр.) [2]. Ее получают из семенников крупного рогатого скота или применяют рекомбинантную человеческую [3]. С ростом популярности филлеров на основе ГК гиалуронидаза стала незаменимым препаратом для лечения осложнений и коррекции неудовлетворительных результатов после их введения (формирование узелков и гранулем, поверхностное размещение препарата, гиперкоррекция после введения филлеров на основе ГК, неравномерность контуров, эффект Тиндаля, отсроченная воспалительная реакция, стойкий отек, гранулематозная реакция, коррекция ишемии тканей и профилактика их некроза) [1, 4–6]. Выраженная антифиброзная активность гиалуронидазы осуществляется благодаря деполимеризации гликозаминогликанов и протеогликанов, что способствует деструкции избыточной фиброзной ткани, препятствует образованию коллагеновых волокон [7] и играет значительную роль при лечении рубцов, а также гранулем после введения филлеров. Помимо этого, гиалуронидаза обла-

дает противоотечным действием, улучшает диффузию в тканях и способствует увеличению скорости резорбции избыточной жидкости [8]. Механизм резорбции филлеров при воздействии гиалуронидазы основан на расщеплении сложных полисахаридов гиалуроновых гликозаминогликанов путем реакции гидролиза (разрушение связи С1 и С4 между компонентами глюкозамина и глюкуроновой кислоты), в результате чего молекула ГК разворачивается и разрушается [4]. Удаление филлера приводит к прерыванию патологической стимуляции иммунной системы при отсроченных воспалительных реакциях [9].

Побочные эффекты терапии гиалуронидазой редки. Наиболее частыми из них являются местные реакции в области введения (жжение, отек, эритема), но они легко переносятся и являются преходящими. При необходимости их можно купировать, используя глюкокортикостероиды или антигистаминные препараты [10]. Аллергические реакции на гиалуронидазу встречаются редко: локальная аллергическая реакция – от 0,05 до 0,69%, крапивница и ангионевротический отек – менее чем в 0,1% случаев (от 0,05 до 0,69%) [11, 12], причем большинство из них описывается в статьях офтальмологической тематики при



их инъекционном применении [13, 14]. Помимо инъекционного метода введения гиалуронидазы, с появлением современных лекарственных форм стало возможным ее эффективное применение в виде топического средства как в монотерапии, так и в комбинации с физиотерапевтическими методами.

Одним из перспективных направлений развития физиотерапии в дерматологии является введение фармакологического препарата с помощью физического фактора: электрофорез, фармафорез – электромагнитное поле, фотофорез – лазерное излучение, магнитофорез – магнитное поле, ультразвук – ультрафонофорез [15].

Основу методов фореза составляет локальное воздействие непосредственно физическим фактором и лечебным средством, помимо этого, в терапевтический процесс вовлекается реакция всего организма на проводимое физиовоздействие при помощи механизмов гуморальной и нейрорефлекторной регуляции. Фармафорез успешно используется при различных кожных заболеваниях и состояниях, имеющих воспалительный характер, а также в терапии заболеваний, сопровождающихся выраженным фибротическим процессом, в том числе в косметологии для коррекции рубцов и пигментации [16–18] и при отсроченных воспалительных реакциях после введения филлеров различного типа, когда излишняя травматизация кожных покровов значительно увеличивает риск усиления воспаления [15].

Применение гиалуронидазы в физиотерапии известно с 1951 г. для уменьшения отеков различного происхождения и лечения больных склеродермией посредством ее введения с помощью ионофореза. По окончании терапии у пациентов отмечалось клиническое улучшение в виде повышения мягкости и эластичности тканей, улучшения цветового показателя кожи, а также снижения чувствительности к холоду. Ионофорез гиалуронидазы показал хороший клинический ответ на лечение больных лимфедемой верхних и нижних конечностей, проявляющийся в прогрессирующем уменьшении объема пораженной конечности, а применение фермента у лиц, страдающих гемофилией, показало более быстрое разрешение кровоизлияний в суставах и мягких тканях. Выраженный лечебный эффект гиалуронидазы отмечен при использовании метода ультрафонофореза в терапии рубцовых деформаций: фермент проникает вглубь рубца, увеличивая его эластичность и делая рубец менее заметным [6].

Стандартной схемой фореза является проведение 10 процедур на курс в ежедневном режиме или с интервалом один день. Преимущества данного метода заключаются в возможности безинъекционного введения лекарственных средств непосредственно в кожу, без нарушения ее целостности. Основу метода составляют физиологические эффекты, которые реализуются благодаря синергичному действию импульсного низкоэнергетического электромагнитного поля сложной структуры и лечебного средства на ткани. При сочетанном действии данного факто-

ра и лекарственного препарата физико-химической основой метода является электролитическая диссоциация (доля терапевтического влияния которой составляет до 90%), остальное средство проникает в ткани благодаря процессу электроосмоса, а также простой диффузии. Методом фармафореза лекарственный препарат может диффундировать на глубину до 10–12 см. Аналогично прочим методам фореза препарат депонируется в тканях, его активное проникновение происходит через протоки сальных, потовых желез и через эпителиальные пространства [6, 16, 19]. Помимо лечебного действия самого препарата, форез оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее, трофическое, бактерицидное, десенсибилизирующее действия. Вследствие этого его применение показано при разнообразных дерматозах (экзема, красный плоский лишай, атопический дерматит, очаговая склеродермия). Электрофорез широко применяется в коррекции рубцов, оказывая выраженное антифибротическое действие. Метод имеет высокий профиль безопасности, побочные реакции, как правило, не отмечаются [15].

Использование инновационных технологий позволило отечественным ученым разработать стабилизированную гиалуронидазу для активного применения в медицине, в частности в дерматологии и косметологии. Иммунизация (стабилизация) фермента на высокомолекулярном носителе позволяет повысить его активность в 1,5 раза по сравнению с нативной гиалуронидазой, пролонгирует его действие и снижает риск развития нежелательных явлений и аллергических реакций благодаря ковалентным и электростатическим связям между ферментом и полимером [25]. Стабилизированная гиалуронидаза оказывает протеолитическое действие на ткань рубца, подавляет пролиферацию соединительнотканых структур, повышает активность трофических процессов, снижая выраженность отека [20]. Коррекция патологических рубцов является одной из актуальных проблем эстетической медицины. В настоящее время косметическая продукция отличается широким выбором противорубцовых средств с различным механизмом воздействия на рубцовую ткань: глюкокортикостероидные препараты, гели, пластыри на основе силиконов и пр.

Однако повышенный интерес представляют ферментные препараты, обеспечивающие гидролиз коллагена и гликозаминогликанов в зоне рубца и последующее восстановление нормального состава и структуры внеклеточного матрикса, способные достаточно эффективно ремоделировать рубцовую ткань и заметно улучшать внешний вид патологических рубцов.

В настоящее время в терапевтическом арсенале имеется крем, содержащий стабилизированную гиалуронидазу (Имофераза®), который предназначен для специализированного ухода за косметическими дефектами и рубцово-измененными участками кожи после травм, ожогов, акне, косметологических процедур, хирургических операций. Иммунизированная (стабилизированная) гиалуронидаза от-

носится к современному классу ферментативных препаратов с длительным эффектом, представляя собой конъюгат фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Конъюгированный фермент обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих нативной гиалуронидазе: улучшает трофику тканей и увеличивает их проницаемость, облегчает движение жидкости в межклеточном пространстве, уменьшает отечность ткани, реконструирует межклеточный матрикс вследствие гидролиза гликозаминогликанов, увеличивает эластичность измененных рубцами участков, размягчает рубцы, предупреждает их формирование. В то же время клинический эффект конъюгированной формы значительно выше, чем эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию высокой температуры и ингибиторов, увеличивает его активность в 1,5 раза, продолжительность действия, снижает риск развития нежелательных явлений и аллергических реакций [20, 21].

Крем Имофераза® неоднократно применяли в различных исследованиях в клинической практике с успешной апробацией и подтверждением эффективности и безопасности. Например, по результатам исследования, проведенного в 2016 г. в Научно-практическом центре по экспертной оценке качества и безопасности продуктов питания и косметики «КосмоПродТест» с участием 35 пациентов с гипертрофическими рубцами, было отмечено уменьшение толщины рубца в 2,1 раза, снижение выраженности дискомфортных ощущений (по шкале POSAS симптом «боль» уменьшился в 1,9 раза, «зуд» – в 1,5 раза), повышение увлажненности кожи в области рубца. Помимо этого, наблюдалось снижение уровня пигментации, эритемы в области рубца, а также увеличение эластичности кожи в данной области. Апробация, проведенная в Ханты-Мансийском клиническом кожно-венерологическом диспансере с участием 30 пациентов, показала, что крем Имофераза® высокоэффективен при топическом применении с использованием метода фотофореза, ультрафонофореза у пациентов с гипертрофическими рубцами различной этиологии. В 2016 г. в ГКБ им. Ф.И. Иноземцева (Москва) 30 пациентам в ранние сроки после травмы (до трех месяцев), перенесших ожоги второй-третьей степени, был назначен крем Имофераза®. По результатам наблюдения было отмечено, что у 80% пациентов не произошло формирования патологических послеожоговых рубцов, а при сформировавшихся послеожоговых рубцах отмечался регресс рубцовой ткани на 1,7 балла по шкале VSS. Более того, применение крема было комфортным для пациентов, не отмечалось никакого раздражающего, аллергизирующего и сенсibiliзирующего действия, пациенты отмечали уменьшение чувства стянутости, кожного зуда и парестезий [22, 26].

С.В. Ключарева и соавт. [23] проводили изучение селективного воздействия излучения лазера на парах

меди с длиной волны 578 нм на келоидный рубец у 98 пациентов: первая группа – 25 пациентов с келоидными рубцами в области мочек ушей, вторая – 23 пациента с келоидными рубцами, третья – 33 пациента с гипертрофическими рубцами. Всем пациентам проводили лазеротерапию в сочетании с наружным лечением кремом Имофераза® в течение одного месяца после процедуры и фонофорез бовгиалуронидазы азоксимера № 5–10. Контрольную группу составили 17 пациентов с келоидными рубцами, которым проводили инъекции пролонгированными кортикостероидами. Пациентам первой группы проводили лазерную деструкцию рубца, затем после эпителизации раневой поверхности (через 5–7 дней) назначали лазеротерапию аппаратом на парах меди (две-три процедуры (в зависимости от эффекта) с интервалом две недели). У пациентов второй и третьей групп осуществляли селективную ангиофотокоагуляцию. По результатам исследования эффективность метода составила 100%, сроки наблюдения – до трех лет, рецидивов не выявлено. В противоположность этому, в контрольной группе из 17 пациентов у четырех развились явления глубокой атрофии кожи в местах введения гормональных препаратов, у семи – терапевтический эффект достигнут не был. У шести пациентов наблюдали формирование множественных телеангиоэктазий. Таким образом, авторы заключили, что разработанный метод комплексной терапии рубцов имеет доказанную эффективность, что позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов, сократить количество введений гормонов, уменьшить сроки лечения и добиться наилучших косметических результатов.

Ю.Н. Перламутров и соавт. [20] провели оценку эффективности крема Имофераза® в коррекции рубцовых изменений кожи. В исследование были включены 1622 участника в возрасте от 18 до 45 лет, из них 665 мужчин и 957 женщин с посттравматическими (43,03%), послеожоговыми (6,04%) и ятрогенными (50,92%) рубцами. У 22,93% отмечался нормотрофический тип рубцовых изменений кожи, у 77,07% – гипертрофический. Все пациенты применяли крем Имофераза® на область рубца два раза в день в течение восьми недель. Его клиническую эффективность оценивали через четыре и восемь недель от начала применения. По результатам исследования было отмечено статистически значимое уменьшение интенсивности диспигментации области рубцов через четыре недели от начала его использования и снижение данного показателя к окончанию периода наблюдения на 56,05%. Показано достоверное уменьшение интенсивности кровенаполнения рубцовой ткани, а изменение средних значений данного показателя спустя восемь недель применения крема составило 38,86%. Также было установлено выраженное влияние крема Имофераза® на толщину рубцов, что проявлялось достоверным уменьшением средних значений данного показателя через один месяц, и к концу терапии уменьшение высоты рубцов составило 68,47%. Побочных эффектов, при которых требуются отмена крема



или уменьшение кратности его нанесения, отмечено не было. Таким образом, анализ результатов исследования эффективности применения крема Имофераз[®] с целью коррекции рубцов различного происхождения после полной репарации тканей (спустя минимум три недели после воздействия фактора, вызвавшего формирование рубца) позволяет констатировать его высокую эффективность. Более того, авторы отмечают, что снижение выраженности косметических дефектов, связанных с формированием рубцов, привело к уменьшению выраженности психологического дискомфорта в три раза.

А.Г. Стенько и соавт. [21] провели исследование эффективности и безопасности применения крема Имофераз[®] в коррекции симптомов постакне в режиме монотерапии и на этапе реабилитации после лазеротерапии у 20 пациентов в возрасте от 21 до 46 лет с длительностью заболевания от 3 до 30 лет. Пациенты первой группы (n = 10) применяли крем Имофераз[®] на проблемные области дважды в день в течение восьми недель; пациентам второй группы (n = 10) проводили лазерное воздействие аблятивным СО₂-лазером, через одну неделю после процедур использовали крем Имофераз[®] дважды в день в течение восьми недель. По результатам исследования, в первой группе (только крем Имофераз[®]) через восемь недель по шкале Гудмана отмечалось улучшение на 36,4%, по шкале ЕССА – на 22,3%, показатель эластичности кожи увеличился на 12,1%, толщина дермы – на 4%, показатели мексаметрии – на 55,8%. Во второй группе (Имофераз[®] + лазер) через восемь недель по шкале Гудмана отмечалось улучшение на 42,6%, по шкале ЕССА – на 39,4%, показатель эластичности кожи увеличился на 14,8%, толщина дермы – на 8%, показатель мексаметрии – на 72,9%. Согласно результатам исследования, авторы заключили, что переносимость крема Имофераз[®] оценивается как очень хорошая и он может быть рекомендован в качестве средства монотерапии легких форм симптомокомплекса постакне с преобладанием дисхромии и застойных пятен, а также в комбинации с лазерным воздействием в среднесрочном реабилитационном периоде для пациентов с явлениями постакне средней степени тяжести. Регулярное применение крема Имофераз[®] в течение восьми недель способствует улучшению внешнего вида кожи проблемных областей: разрешению застойных пятен,

уменьшению гиперпигментации, разглаживанию рельефа, уменьшению натяжения кожи.

А.П. Тальбова и соавт. [24] наблюдали 20 пациентов в возрасте 17,2 ± 2,4 года с симптомокомплексом постакне, получавших курс ультрафонофореза крема Имофераз[®] (15 процедур, через день). Эффективность оценивали с учетом клинических высоковалидных индексов: Ванкуверской шкалы, шкалы оценки степени тяжести рубцов и выраженности клинических симптомов, Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). После ультрафонофореза крема Имофераз[®] васкуляризация снизилась на 60% через два месяца и не имела отрицательной динамики через шесть месяцев. Пигментация уменьшилась на 80% и также не имела отрицательной динамики через шесть месяцев. Рельеф рубца улучшился на 67% через два месяца с тенденцией к улучшению, и через шесть месяцев общее снижение составило 83%. Пластичность рубца улучшилась на 50% через два месяца без дальнейшей отрицательной динамики. Помимо этого, болезненные ощущения в области рубца полностью купировались через два месяца без отрицательной динамики в дальнейшем. Зуд снизился на 75% через два месяца и полностью купировался через шесть месяцев. Цвет рубца улучшился на 50% через два месяца без отрицательной динамики через шесть месяцев. Жесткость уменьшилась на 67%, толщина рубцовой деформации – на 50% без отрицательной динамики обоих показателей через шесть месяцев. ДИКЖ через два месяца после лечения улучшился на 61%, через шесть месяцев – на 67%.

Заключение

Гиалуронидаза является одним из самых активно применяемых терапевтических агентов в современной дерматологии и косметологии. Ее стабилизированная форма в виде инновационного крема Имофераз[®], по результатам многочисленных исследований, доказала свою высокую эффективность и безопасность в коррекции различных видов рубцов, в том числе постакне, келоидов, послеожоговых рубцов, а также в терапии осложнений после введения филлеров на основе ГК. Применение крема Имофераз[®], начиная с ранних этапов терапии, способствует предотвращению образования грубого косметического дефекта после травматизации кожи. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Jung H. Hyaluronidase: an overview of its properties, applications, and side effects. Arch. Plast. Surg. 2020; 47 (4): 297–300.
2. Searle T., Ali F.R., Al-Niaimi F. Hyaluronidase in dermatology: uses beyond hyaluronic acid fillers. J. Drugs Dermatol. 2020; 19 (10): 993–998.
3. Lee W. Five factors to consider before treatment of a hyaluronic acid filler-induced vascular complications. Arch. Plast. Surg. 2022; 49 (4): 479–481.
4. Murray G., Convery C., Walker L., et al. Guideline for the safe use of hyaluronidase in aesthetic medicine, including modified high-dose protocol. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2021; 14 (8): 69–75.
5. Yu J.T.S., Peng S. Chronic eyelid edema following periocular hyaluronic acid filler treatment. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2017; 33 (6): 139–140.
6. Иконникова Е.В., Голанова О.А., Круглова Л.С. Гиалуронидаза: эффективность и безопасность применения в косметологии. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2021; 20 (6): 511–516.

7. Круглова Л.С., Хамаганова И.В., Гюльалиев Д.М. и др. Лечение больных ограниченной склеродермией комбинированным ферментативным препаратом пролонгированного действия методом ультрафонофореза. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 12 (4): 30–37.
8. Bühren B.A., Schrupf H., Hoff N.P. и др. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. Eur. J. Med. Res. 2016; 21: 5.
9. Philipp-Dormston W.G. Verantwortungsvoller umgang mit hyaluronsäure-fillern in der ästhetischen medizin: nebenwirkungen und komplikationen vermeiden, erkennen und erfolgreich therapieren [Responsible application of hyaluronic acid fillers in aesthetic medicine: prevention, diagnosis and therapy of adverse events and complications]. Hautarzt. 2021; 72 (5): 408–420.
10. Bravo B.S.F., Bianco S., Bastos J.T., et al. Hyaluronidase: what is your fear? J. Cosmet. Dermatol. 2021; 20 (10): 3169–3172.
11. Владимирова Е.В., Мураков С.В., Санчес Е.А. и др. Гиалуронидаза в косметологии: обзор данных доказательной медицины. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15 (3): 456–460.
12. Olaiya O.R., Forbes D., Humphrey S., et al. Hyaluronidase for treating complications related to HA fillers: a national plastic surgeon survey. Plast. Surg. (Oakv.). 2022; 30 (3): 233–237.
13. Eberhart A.H., Weiler C.R., Erie J.C. Angioedema related to the use of hyaluronidase in cataract surgery. Am. J. Ophthalmol. 2004; 138 (1): 142–143.
14. Leibovitch I., Tamblyn D., Casson R., et al. Allergic reaction to hyaluronidase: a rare cause of orbital inflammation after cataract surgery. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006; 244 (8): 944–949.
15. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Возможности терапии осложнений в косметологии методом фореза. Курортная медицина. 2022; 2: 82–87.
16. Иконникова Е.В., Авагумян М.А. Метод фореза в профилактике и терапии гиперпигментации: теоретические и практические аспекты применения. Медицинский алфавит. 2020; 24: 74–77.
17. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажина Н.Б. Методы физиотерапии в детской дерматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
18. Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. Клинические проявления, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
19. Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Отсроченный иммуновоспалительный ответ после введения филлера на основе гиалуроновой кислоты: клинический случай. Фарматека. 2019; 8: 88–91.
20. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Эффективность крема, содержащего стабилизированную гиалуронидазу, для коррекции рубцовых изменений кожи. Consilium Medicum. Дерматология (прил.). 2017; 1: 5–9.
21. Стенько А.Г., Талыбова А.М., Чайковская Е.А., Круглова Л.С. Коррекция рубцов постакне – применение конъюгированной гиалуронидазы в виде монотерапии и в комбинации с лазеротерапией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018; 2: 154–159.
22. Черняков А.В. Профилактика и лечение патологических рубцов в хирургической практике. РМЖ. 2017; 28: 2063–2068.
23. Ключарева С.В., Белова Е.А., Гусева С.Н. и др. Патологические рубцы – новые аспекты комбинированной терапии с использованием селективной фотодеструкции. Российско-китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии и клинической микологии (XX Кашкинские чтения): сборник тезисов. С. 78.
24. Талыбова А.П., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Ультрафонофорез ферментативного препарата в лечении рубцов постакне. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017; 16 (5): 254–256.
25. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Карапутадзе Н.Т. Физико-химические принципы создания Лонгидазы. Иммунология. 2006; 27 (2): 114–118.
26. Отчет о результатах научно-исследовательской работы «Изучение эффективности крема Имофераз® для ухода за кожей у больных, перенесших ожоги». Под ред. А.Е. Митичкина. 2016.

Topical Hyaluronidase: the Possibilities of Effective Use in Dermatology and Cosmetology

L.S. Kruglova, PhD, Prof.^{1,2}, E.V. Ikonnikova, PhD^{1,2}, N.E. Manturova, PhD³, A.G. Stenko, PhD, Prof.^{1,2}

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow

² Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Evgenia V. Ikonnikova, evikonnikova@bk.ru

Hyaluronidase is one of the most popular therapeutic agents in modern dermatology and cosmetology. It is used both by injection and in the form of topical therapy in order to treat various types of scars (hypertrophic, keloid, post-acne, post-burn scars), complications after the injection of fillers based on hyaluronic acid, various diseases accompanied by tissue fibrosis. With the advent of an innovative immobilized form of hyaluronidase for topical use, the possibilities of its use have expanded both in the form of monotherapy and in combined protocols with various methods of physiotherapy. The article provides an overview of the research on the effectiveness and safety of topical hyaluronidase, which is part of Imoferase® cream. The article is of interest to a wide range of specialists (cosmetologists, dermatovenerologists, plastic surgeons, physiotherapists).

Keywords: hyaluronidase, topical hyaluronidase, scars, hypertrophic scars, keloids, post-acne, side effects after fillers

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



¹ Приволжский
исследовательский
медицинский
университет,
Нижний Новгород

² Московский
государственный
технический
университет
им. Н.Э. Баумана

³ Нижегородский
областной клинический
онкологический
диспансер

⁴ Общество
с ограниченной
ответственностью
«АИМЕД»,
Москва

⁵ Российский
университет
дружбы народов,
Москва

Искусственный интеллект как инструмент популяционного скрининга опухолей кожи

К.А. Ускова¹, О.Е. Гаранина, к.м.н., доц.¹, А.О. Ухаров, к.т.н.²,
И.А. Клеменова, д.м.н., проф.¹, С.В. Гамаюнов, д.м.н.³,
А.М. Миронычева¹, В.И. Дардык⁴, А.В. Бурдаков, к.т.н.², Я.Л. Степанова¹,
В.А. Сайфуллина¹, С.С. Короткий⁵, И.Л. Шливко, д.м.н., доц.¹

Адрес для переписки: Ксения Александровна Ускова, k_balyasova@bk.ru

Для цитирования: Ускова К.А., Гаранина О.Е., Ухаров А.О. и др. Искусственный интеллект как инструмент популяционного скрининга опухолей кожи. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 62–71.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-62-71

Меланома и немеланомный рак кожи являются самыми распространенными видами злокачественных новообразований (ЗНО) кожи. Низкая осведомленность населения, недоступность профессиональной дерматологической экспертизы и неэффективность скрининговых программ препятствуют раннему выявлению ЗНО кожи, их своевременному и эффективному лечению.

Цель исследования – определить возможности использования мобильного приложения на базе искусственного интеллекта (ИИ) как инструмента популяционного скрининга.

Материал и методы. Предложен инструмент самообследования на базе ИИ, позволяющий регулярно проводить осмотр кожи по фотографии, сделанной смартфоном, в сочетании с анкетными данными. Предложенная модель позволяет бинарно различать злокачественные и доброкачественные новообразования, побуждая людей обращаться к специалистам для углубленного обследования в случае подозрения на ЗНО кожи.

Результаты. За время работы мобильного приложения с января 2021 г. по декабрь 2022 г. получено и обработано ИИ более 500 тыс. изображений новообразований кожи от более 290 тыс. пользователей из 86 регионов Российской Федерации (РФ). Выявлено 5957 случаев, подозрительных на немеланомный рак кожи, и 7622 – на меланому. Анализ результатов популяционного скрининга выявил значительно более высокую распространенность ЗНО кожи на 100 тыс. населения. Наши результаты показали гораздо более молодой средний возраст пациентов со ЗНО кожи как у мужчин, так и у женщин по сравнению с официальной статистикой, с разницей в 15 лет.

Заключение. Мобильное приложение на основе ИИ дает возможность проведения популяционного скрининга населения без крупных материальных вложений со стороны государственной системы здравоохранения. Данный инструмент может эффективно использоваться с целью повышения информированности населения о факторах риска развития ЗНО кожи и маршрутизации пользователей в случае выявления подозрительного новообразования в специализированное медицинское учреждение.

Ключевые слова: опухоли кожи, искусственный интеллект, популяционный скрининг, самообследование, нейросети, факторы риска, ИИ



Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи являются ведущей локализацией в общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями [1, 2]. Расположение опухоли на кожном покрове должно приводить к ранней диагностике и активному обращению пациентов к специалистам. Вследствие низкой осведомленности населения, страха обратиться к врачу и отсутствия в отдаленных регионах квалифицированных онкологов-дерматологов диагностика опухолей кожи происходит уже на поздних стадиях заболевания [3].

Приблизительно 80% всех ЗНО кожи составляет базальноклеточный рак кожи (БКРК), однако доля смертельных исходов от этого заболевания составляет не более 0,1%. Чаше смертельные исходы регистрируются при плоскоклеточном раке кожи (ПКРК), который составляет приблизительно 19% от всех ЗНО кожи. 95–98% случаев ПКРК могут быть вылечены при ранней диагностике, но при инвазивном росте пятилетняя выживаемость составляет менее 50%. Приблизительно 1% от всех ЗНО кожи составляет меланома, но доля смертельных исходов, в отличие от ПКРК, гораздо выше. Пятилетняя выживаемость для локализованных рано диагностированных случаев меланомы составляет приблизительно 98%, однако при регионарном метастазировании показатели уменьшаются до 68%, а при отдаленном – до 30% [4–6].

В качестве причин, препятствующих ранней диагностике и соответственно эффективности лечения ЗНО кожи, выступают следующие: 1) недоступность квалифицированной медицинской помощи, особенно для жителей отдаленных регионов; 2) недостаток знаний и опыта врачей общей практики и других специалистов, а также времени, отведенного на прием; 3) низкая осведомленность населения об опухолях кожи [7–10].

Методы машинного обучения, применяемые уже несколько десятилетий, в настоящий момент переживают взрывной рост [11]. Нейронные сети (НС) глубокого обучения (Deep Neural Network, DNN) прекрасно зарекомендовали себя для решения самых различных задач. В области компьютерного зрения доминируют сверточные НС (Convolutional Neural Network, CNN), которые используются для всех видов анализа медицинских изображений. Методы машинного обучения успешно применяются для классификации изображений и прогнозирования в области дерматологии [12–17].

Для успешного обучения с помощью НС требуются большие и хорошо аннотированные наборы данных, поэтому большинство современных подходов основаны на использовании предобученных моделей, которые уже готовы распознавать основные закономерности и элементы в изображениях. Такие модели необходимо в дальнейшем настроить для решения конкретной задачи. По результатам исследования, предварительно обученные модели ImageNet обеспечивают точность классификации

медицинских изображений в дерматологии на уровне человека, а некоторые модели даже превосходят эффективность дерматологов в диагностике кожных заболеваний [18–20].

подавляющее большинство нейросетевых моделей в дерматологии базируются на дерматоскопических изображениях и предназначены для использования в качестве инструментов поддержки принятия решений в медицинских учреждениях [21–23].

Обследование новообразований кожи без применения дерматоскопии основано на качественной оценке медицинским персоналом факторов риска, которые включают в себя как общие характеристики (оттенок кожи, цвет волос и глаз, наличие веснушек и солнечных ожогов, частое пребывание на солнце, наличие рака кожи в анамнезе), так и характеристики конкретного новообразования, которые обычно оцениваются тестом ABCDE [24, 25].

Единственный подход к самообследованию основан на визуальном осмотре на предмет несоответствия структуры одного новообразования структуре большинства других новообразований, что, очевидно, является весьма субъективной и неточной оценкой. В данной публикации предложен инструмент на базе ИИ для самооценки новообразований кожи, основанный на клинических фотографиях, сделанных с помощью смартфона, с оценкой факторов риска. В отличие от традиционных кампаний популяционных скринингов «лицом к лицу», которые являются высоко время- и ресурсозатратными, наш подход позволяет удаленно собрать и обработать данные, необходимые для визуальной оценки новообразований кожи.

Цель исследования – определить возможности использования мобильного приложения на базе ИИ как инструмента популяционного скрининга.

Материал и методы

Авторами предложено решение на основе ИИ для самообследования кожи с помощью мобильного приложения «ПроРодинки» для Android/iOS.

Проведение исследования было одобрено независимым локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ), протокол № 1 от 18 января 2021 г. Перед началом использования мобильного приложения «ПроРодинки» предусмотрено пользовательское соглашение.

Пользователи могут сфотографировать новообразование в приложении, добавить метаданные, включая демографическую информацию, характеристики самого новообразования и факторы риска (оттенок кожи, цвет волос, наличие веснушек, количество родинок на одной руке, случаи солнечных ожогов, наличие больших родинок, случаи меланомы в анамнезе, случаи меланомы у родственников, посещение солярия), отправить этот набор данных для анализа ИИ. Каждое изображение на первом этапе проходит контроль качества, затем сегментируется CNN-моделью для обнаружения границ объекта и, наконец,

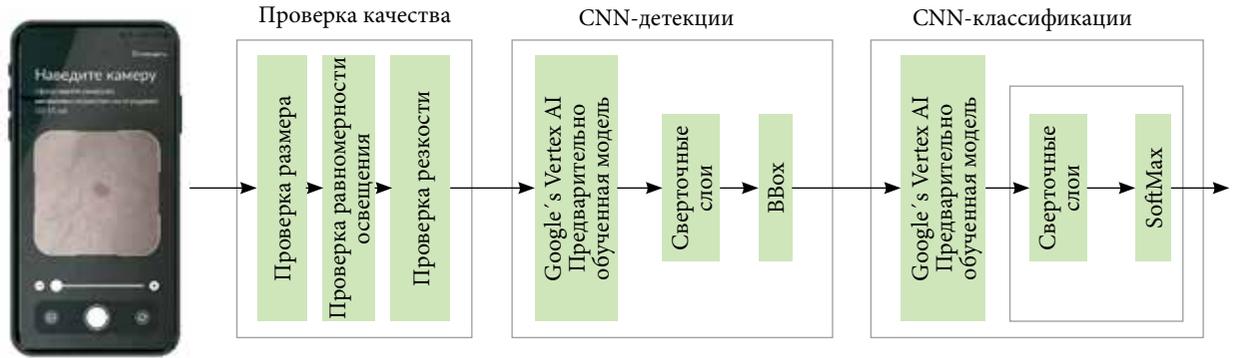


Рис. 1. Архитектура предложенного решения

классифицируется CNN-моделью на предмет наличия риска рака кожи. Метаданные используются исключительно для проверки качества и статистических исследований.

Наша модель различает пять классов образований: доброкачественные – невус, гемангиому, себорейный кератоз, а также злокачественные – меланому, БКРК или ПКРК. В связи с нормативными ограничениями на оказание медицинских услуг пользователям приложения предоставляется только бинарный ответ, указывающий на высокий или низкий риск наличия рака кожи. В случае обнаружения высокого риска ЗНО приложение предлагает пользователям незамедлительно обращаться к онкологам для проведения очной консультации.

В разработанном авторами статьи решении для самостоятельной оценки риска заболевания раком кожи используется ансамбль сверточных НС для детекции новообразования и его классификации. Передаче изображения в CNN-модели предшествует оценка его качества (рис. 1). Компонент оценки изображения проверяет каждую представленную фотографию по следующим критериям: равномерное освещение без тени, резкость и размер.

Для оценки равномерности освещенности использовали метод локального контраста на основе среднеквадратического отклонения с порогом 63 и крите-

рий Майкельсона с порогом 0,99; для оценки уровня резкости – фильтр Лапласа с порогом 16. Минимальный требуемый размер изображения был определен в 100 пикселей. Проверка изображения реализована с помощью библиотеки OpenCV. Все изображения, не прошедшие проверку, отклоняются с просьбой предоставить новое фото (уровень отказа составляет около 37%).

Изображения, прошедшие проверку, передаются в первую CNN-модель детекции, задача которой обнаружить границы новообразования и кадрировать фото. В случае обнаружения нескольких объектов для дальнейшего анализа выбирается тот, который имеет признаки ЗНО кожи. Мы использовали предварительно обученную модель Google с Vertex AI в качестве основы и дообучили ее для обнаружения новообразований кожи, используя 7680 верифицированных клинических изображений, собранных специалистами ПИМУ. Характеристики разработанной модели для тестового подмножества из 1523 изображений показаны на рис. 2 А: точность и чувствительность модели составляют 91,94 и 81,06% соответственно.

Изображение, кадрированное CNN-моделью детекции, поступает на вход модели классификации. Мы снова применили метод дообучения и настройки предварительно обученной модели Google с Vertex AI

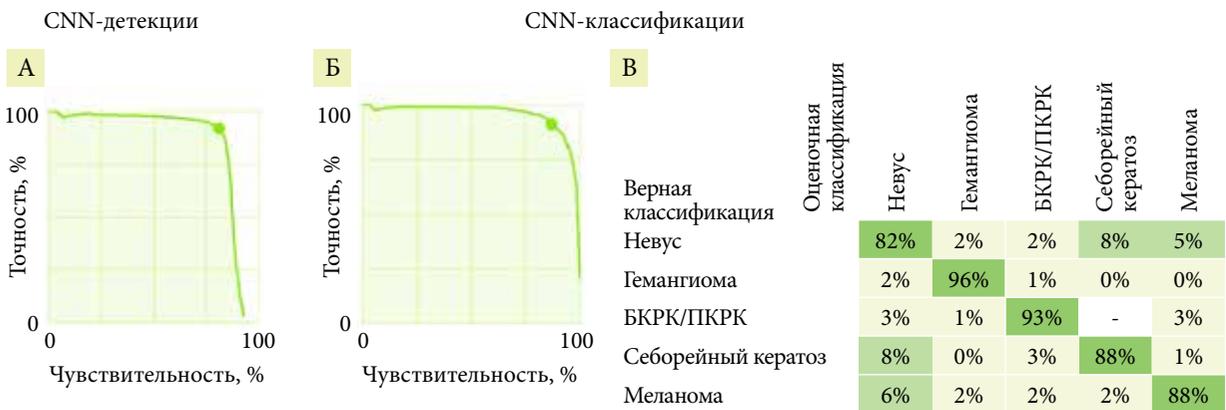


Рис. 2. Характеристики CNN-модели детекции (А) и классификации (Б), матрица несоответствий модели классификаций (В)



для распознавания пяти заболеваний: невус, гемангиома, себорейный кератоз, меланома, БКРК/ПКРК. Для модели классификации использовали набор данных, содержащий 11 429 клинических изображений: 7680 изображений, используемых в CNN-детекции, дополненных 3749 изображениями, собранными через приложение «ПроРодинки» в начале 2021 г. и классифицированными дерматологами Университетской клиники. Характеристики полученной модели классификации и матрица несоответствий представлены на рис. 2 Б и 2 В. Достиженная точность и чувствительность модели на тестовом подмножестве из 1233 изображений составляют 90,92 и 86,94% соответственно.

Результаты

Представлены результаты анализа данных, собранных приложением «ПроРодинки» за 15 месяцев 2021–2022 гг. Обработано 401 606 изображений новообразований, присланных через приложение. Выявлено 9321 подозрение на ЗНО, из них на меланому – 5230. По гендерному признаку подозрительные новообразования распределились следующим образом: 3602 образования выявлены у женщин и 1628 – у мужчин. Профили пользователей по возрасту, фототипу и полу представлены на рис. 3. Распределение по возрасту близко к нормальному с медианой и средним возрастом 37 лет и 38,46 года соответственно, что делает возможным использовать возраст для дальнейшего совместного анализа с другими факторами риска. Распределение фототипов соответствует профилю Российской Федерации (РФ) [26]. Распределение по полу сильно скошено в сторону женщин: 3/4 изображений получено от лиц женского пола. Поскольку пол считается важным фактором риска развития рака кожи, в дальнейшем следует отдельно анализировать мужские и женские изображения новообразований.

Наибольшее количество пользователей приложения «ПроРодинки» в четырех регионах РФ представлено на рис. 4. Можно увидеть количество новообразований в процентах от населения региона в масштабе $\times 100$, то есть фактически процент населения, охваченного массовым скринингом. Весь дальнейший анализ основан на данных из Москвы и Московской области, Нижегородской области, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Краснодарского края.

Как показано на рис. 5 А, средний возраст мужчин с БКРК/ПКРК составляет 56,28 года (1-й квартиль: 45,50 лет; 3-й квартиль: 68,00 лет), женщин – 55,98 года (1-й квартиль: 44,00 года; 3-й квартиль: 69,00 лет). Средний возраст пациентов с меланомой заметно ниже: 46,78 года у мужчин (1-й квартиль: 31,00 года; 3-й квартиль: 60,00 лет) и 41,35 года у женщин (1-й квартиль: 28,50 года; 3-й квартиль: 54,00 года).

Показатель распространенности среди мужчин (количество случаев на 100 тыс. человек) для БКРК/ПКРК составляет 4,42 случая, а для меланомы – 5,43 случая. Цифры для женского населения значительно выше: 8,98 случая БКРК/ПКРК и 11,88 случая меланомы.

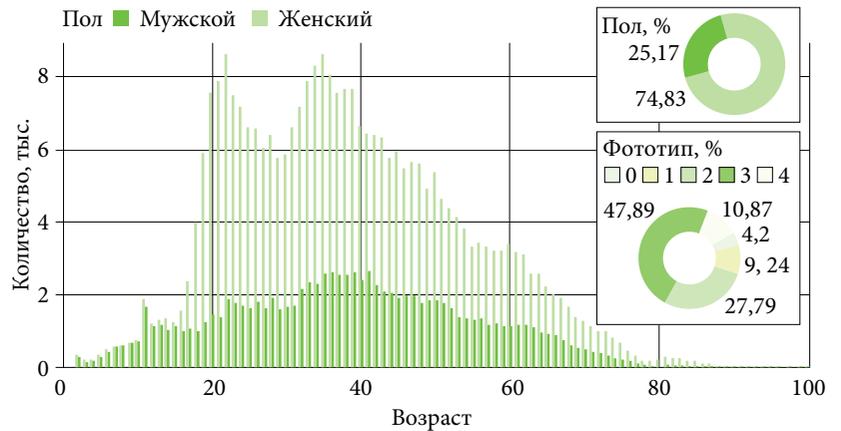


Рис. 3. Профиль пользователей: распределение по полу, возрасту и фототипу

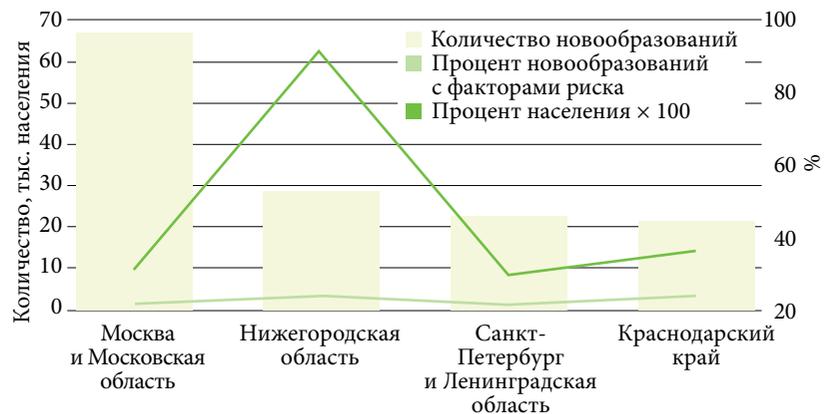


Рис. 4. Профиль пользователей: четыре региона по наибольшему количеству полученных изображений

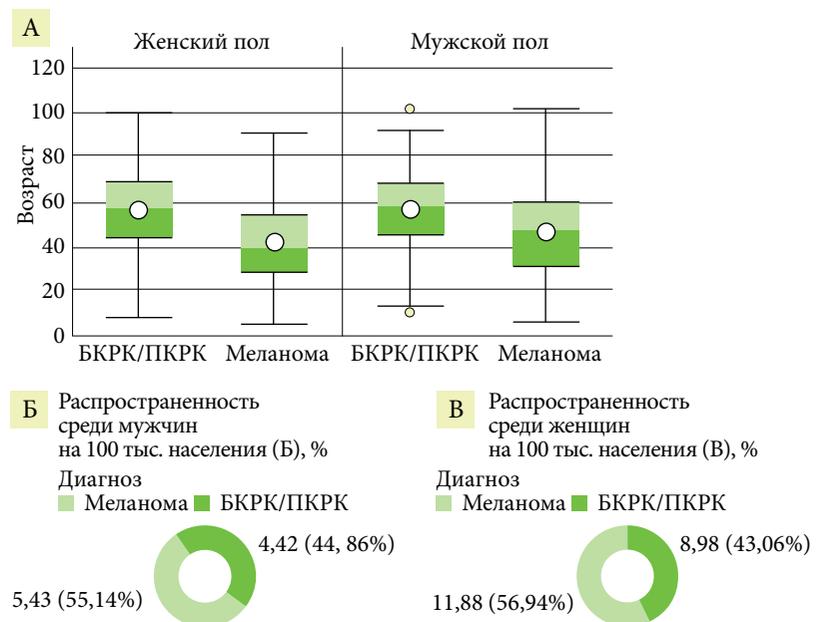


Рис. 5. Злокачественные новообразования: распределение по возрасту (А), распространенность (количество случаев на 100 тыс. населения) среди мужчин (Б) и женщин (В)



Рис. 6. Злокачественные новообразования кожи: распространенность (количество случаев на 100 тыс. населения) в зависимости от локализации среди женщин (А) и мужчин (Б) и в зависимости от анамнеза у женщин (В) и мужчин (Г)

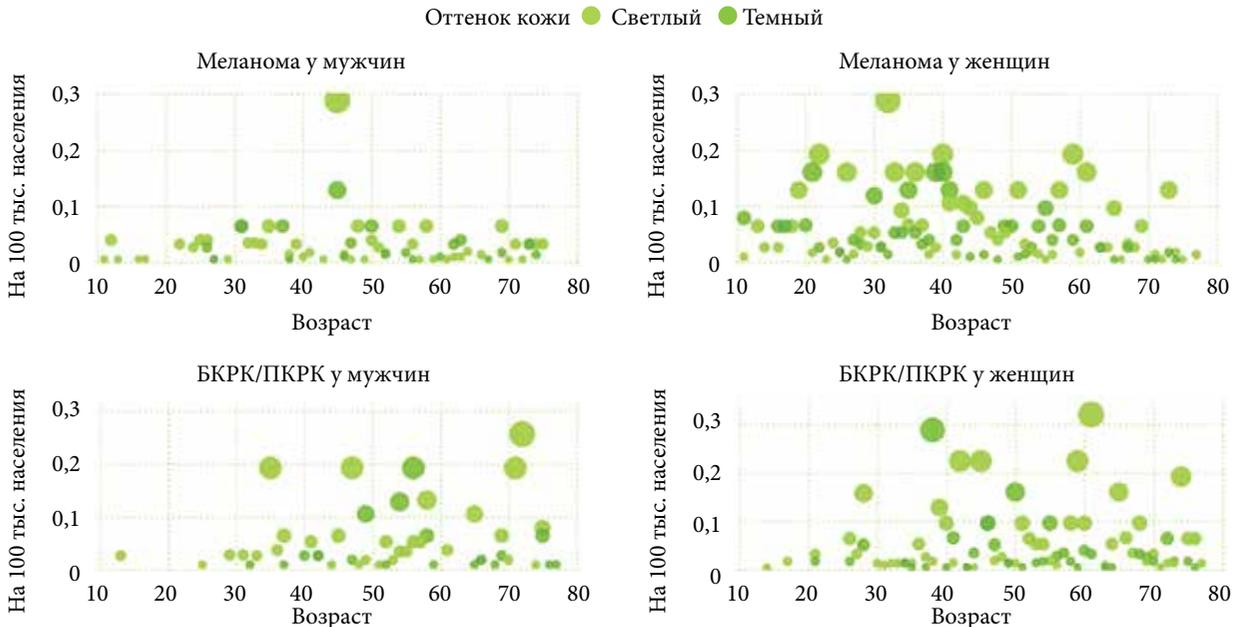


Рис. 7. Распространенность меланомы и БКРК/ПКРК для различных оттенков кожи, возраста и пола

В то время как БКРК является наиболее распространенным типом рака кожи, в нашем наборе данных мы наблюдаем более высокий показатель распространенности меланомы на 100 тыс. человек как среди мужчин (рис. 5 Б), так и среди женщин (рис. 5 В). Предположительно это связано с тем, что средний возраст появления БКРК составляет около 68–70 лет, тогда как пользователи приложения «ПроРодинки» намного моложе, средний возраст составляет 37 лет [1, 4].

На рис. 6 представлены данные о распространенности ЗНО (количество случаев на 100 тыс. населения) для БКРК/ПКРК и меланомы в зависимости от локализации (рис. 6 А и 6 Б) и анамнеза новообразований (рис. 6 В и 6 Г). Четыре основные локализации БКРК/ПКРК как у женщин, так и у мужчин, ответственные за 72,7% случаев, – это лицо, верхняя часть тела, нижняя часть тела и плечи. Четыре основные локализации меланомы как у женщин, так и у мужчин

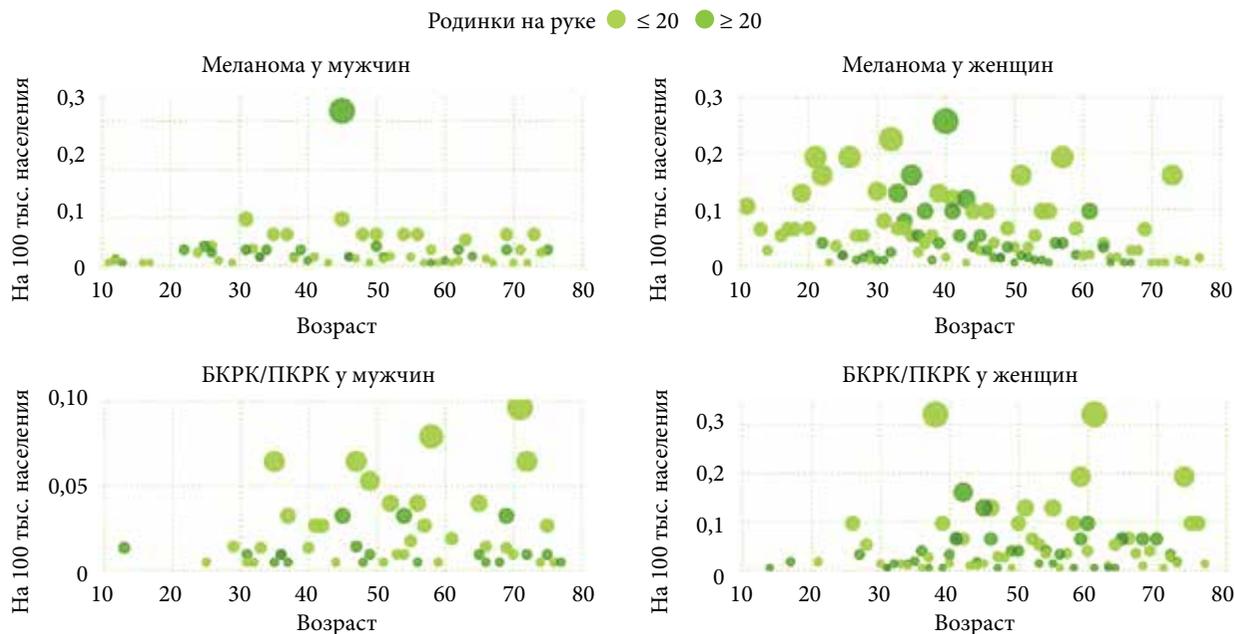


Рис. 8. Распространенность меланомы и БКРК/ПКРК в зависимости от количества родинок на руке

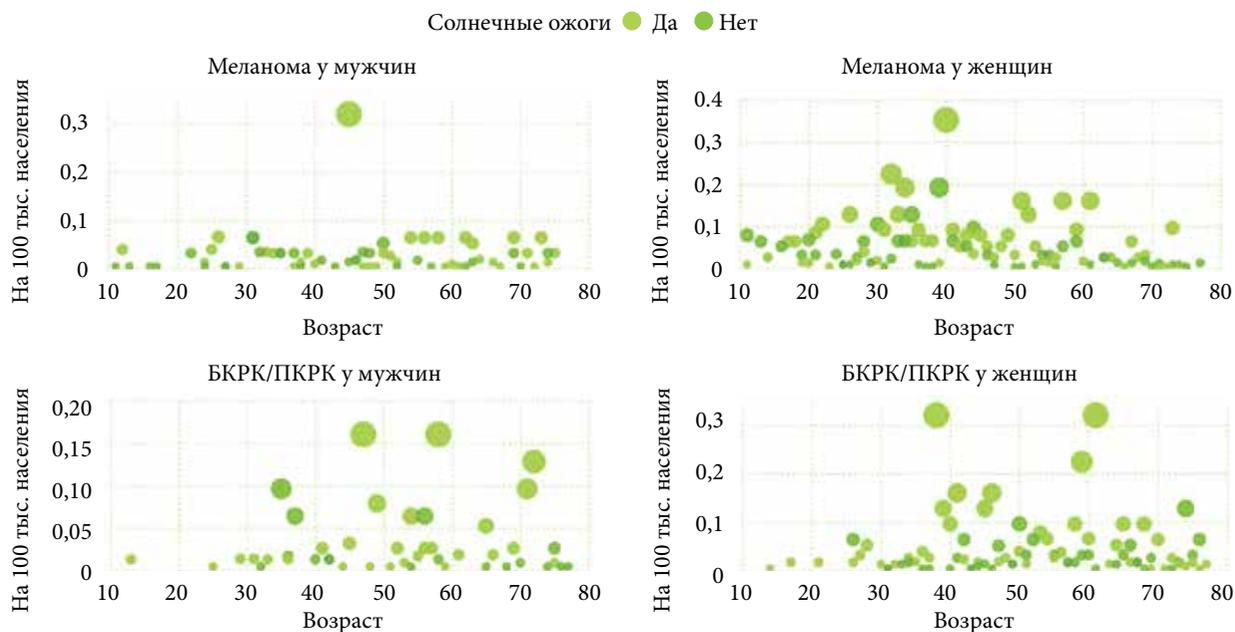


Рис. 9. Распространенность меланомы и БКРК/ПКРК в зависимости от истории солнечных ожогов, возраста и пола

в 64,59% случаев – это верхняя часть тела, нижняя часть тела, плечи и бедра.

Данные анамнеза новообразований при БКРК/ПКРК свидетельствуют о том, что недавнее развитие или изменение ранее возникших образований являются основными факторами риска (возникают в 60,86% случаев) независимо от пола. Данные анамнеза новообразований при меланоме равномерно распределены как в женской, так и в мужской популяции.

Факторы риска собираются на добровольной основе и поэтому доступны только в 22% случаев. Мы

не можем проверить корректность ответов пользователей приложения «ПроРодинки». Эти ответы носят субъективный характер, однако мы считаем, что объем собранных данных (более 88 тыс. заполненных анкет) нивелирует возможные искажения в ответах.

Отдельно исследовали каждый из факторов риска для случаев БКРК/ПКРК и меланомы в разбивке по полу и возрасту. Результаты приведены на рис. 7–12.

Светлый оттенок кожи преобладает у пользователей с подозрением как на меланому, так и на БКРК/ПКРК

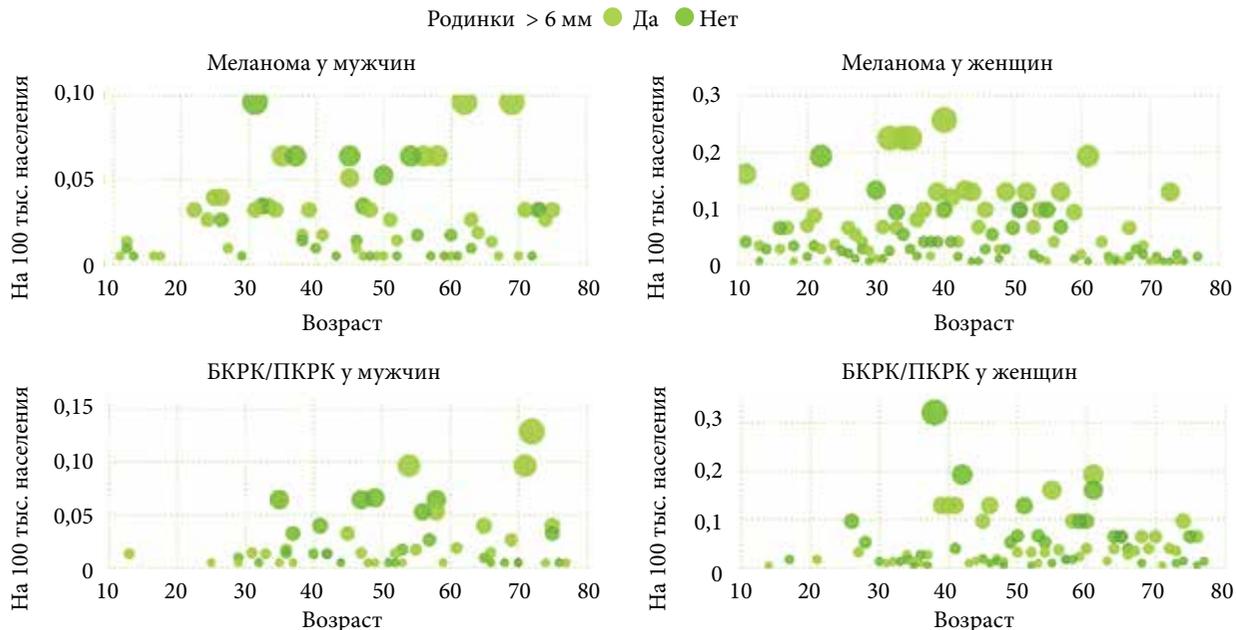


Рис. 10. Распространенность меланомы и БКРК/ПКРК в зависимости от размера образований, возраста и пола

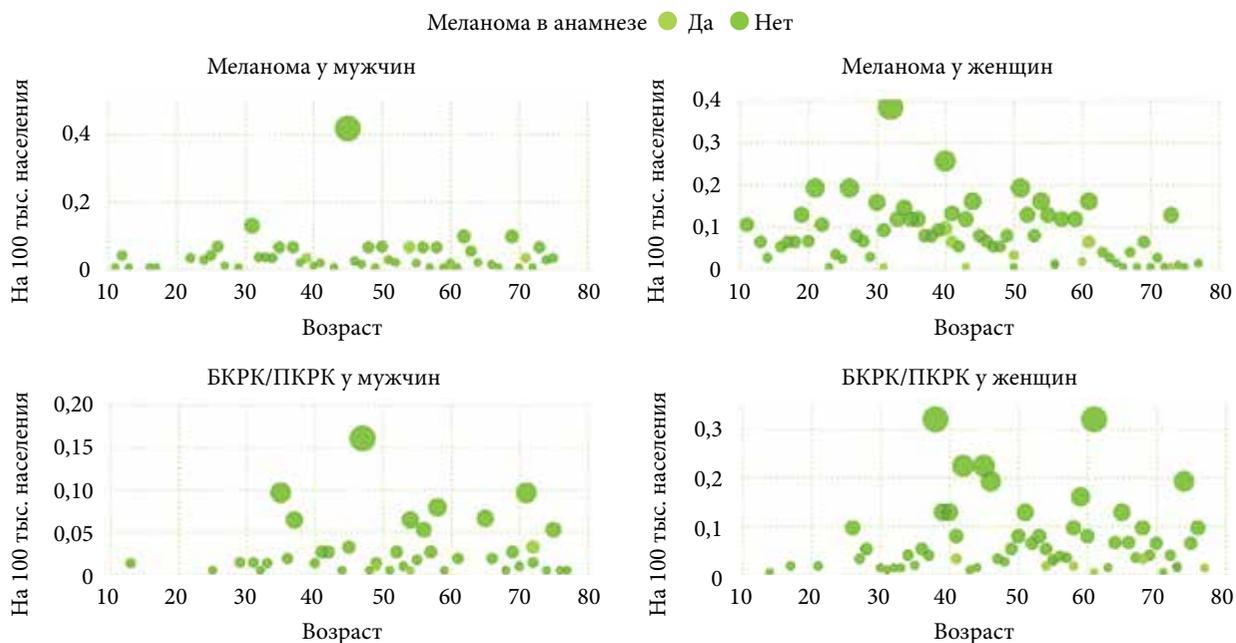


Рис. 11. Распространенность меланомы и БКРК/ПКРК в зависимости от меланомы в анамнезе, возраста и пола

независимо от пола и возраста (рис. 7). Количество случаев БКРК/ПКРК ожидаемо увеличивается с возрастом как для мужчин, так и для женщин.

Большое количество родинок (более 20 на одной руке) связано с более ранним развитием меланомы у женщин (рис. 8). Количество случаев БКРК/ПКРК ожидаемо увеличивается с возрастом как для мужчин, так и для женщин.

История солнечных ожогов преобладает в группах пользователей с подозрением на меланому и БКРК/ПКРК независимо от пола и возраста (рис. 9).

Большой размер новообразований преобладает в выявленных случаях меланомы, особенно у женщин (рис. 10).

Большинство пользователей с подозрением на меланому не имеют указания в анамнезе на предшествующий рак кожи, поэтому мы не можем должным образом оценить влияние этого фактора, однако наблюдаем значительное количество случаев БКРК/ПКРК у женщин с меланомами в анамнезе (рис. 11). Посещение солярия связано с более ранним развитием меланомы у женского населения (рис. 12). Количе-

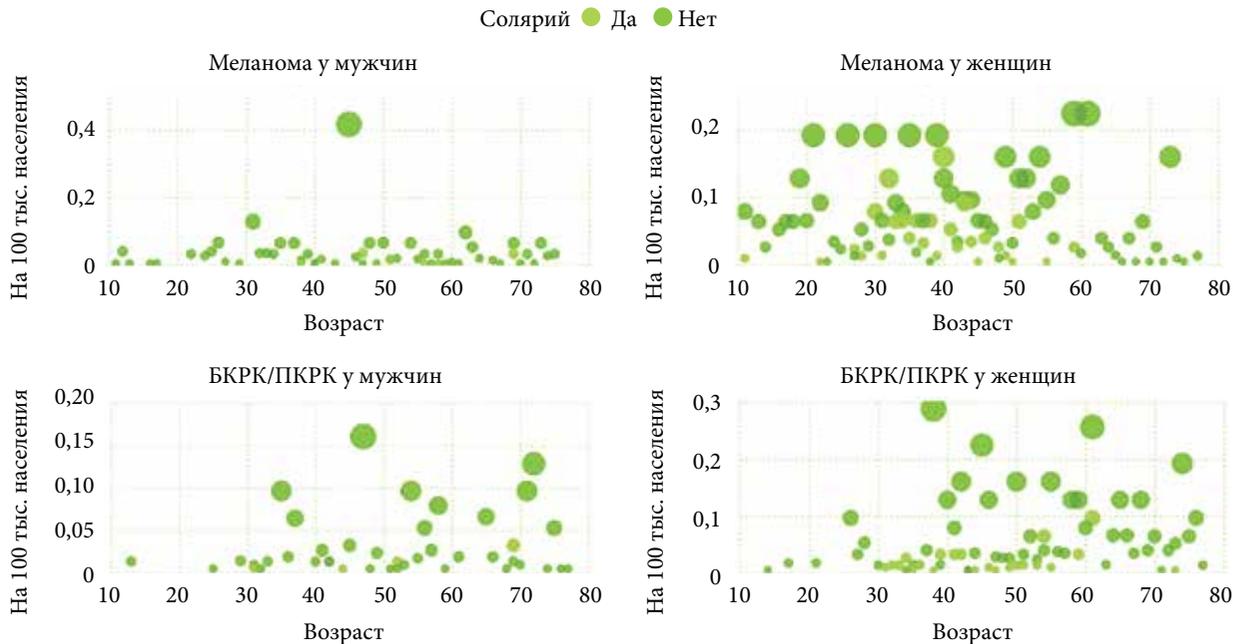


Рис. 12. Распространенность меланомы и БКРК/ПКРК в зависимости от посещения солярия, возраста и пола

ство случаев БКРК/ПКРК ожидаемо увеличивается с возрастом как для мужчин, так и для женщин.

Обсуждение

На территории РФ предложен инструмент для проведения популяционного населения. За ограниченный период использования были охвачены 85 регионов и более 290 тыс. пользователей. Без использования новых технологий аналогичный масштаб охвата населения с целью скрининга опухолей кожи требует значительных профессиональных ресурсов и материальных затрат.

В Европе с 1999 г. и в России с 2007 г. проводится ежегодная общеевропейская кампания «Евромеланома». За 10 лет (с 2000 по 2010 г.) в 27 странах было проведено 260 тыс. скрининговых обследований. В частности, в 2021 г. в России в кампании «День диагностики меланомы» приняли участие 8003 человека, из них у 227 выявлено ЗНО кожи. Таким образом, для того чтобы заподозрить ЗНО кожи у одного человека, потребовалось осмотреть 35 человек. Аналогичное соотношение обследованных к выявленным случаям ЗНО было получено в другом российском скрининговом исследовании «Жизнь без страха», в котором для обнаружения одного ЗНО кожи потребовалось осмотреть 30 человек [26, 27]. Анализ 401 606 новообразований кожи можно считать крупнейшей кампанией популяционного скрининга ЗНО кожи, когда-либо проводившейся в РФ, как по количеству собранных новообразований, так и по охвату населения.

По данным официальной статистики, в РФ в 2021 г. меланома диагностирована у 10 162 пациентов, в том числе 6077 женщин и 4085 мужчин [1]. Наши исследования выявили 5230 случаев подозре-

ния на меланому за 2021–2022 гг. (3-й квартал) в РФ, 3602 случая у женщин и 1628 случаев у мужчин.

Данные по Москве и Московской области, Нижнему Новгороду, Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Краснодару составляют 5,43 случая для мужчин и 11,88 случая для женщин на 100 тыс., в то время как статистика дает нам общий показатель всего 4,12 [1].

Наши результаты показали гораздо более молодой средний возраст пациентов с ЗНО кожи как у мужчин, так и у женщин по сравнению с официальной статистикой. В статистическом ежегодном сборнике за 2021 г. в РФ средний возраст больных меланомой составил 61,5 года для мужчин и 62,1 года для женщин, аналогичные показатели получены в нашем исследовании – 46,78 и 41,35 соответственно [1]. Насколько большая разница в возрасте обратившихся к ИИ и в систему здравоохранения может быть связана с недостаточной информированностью населения об опухолях кожи, распространенными мифами и заблуждениями, страхом, отсутствием времени для обращения к врачу в самом активном возрасте. Мобильное приложение и ИИ оказались инструментом для преодоления психологического барьера на пути к очной консультации. Можно предположить, что обращение лиц за медицинской помощью в более молодом возрасте обеспечит своевременную выявляемость ЗНО.

Преобладание выявленных случаев, подозрительных на меланому, по сравнению с раком кожи, не совпадающее с данными официальной статистики, объясняется более молодым контингентом пользователей приложения и недостаточным охватом старшего поколения. Помимо более молодого возраста развития меланомы, отмечена значитель-



ная разница в среднем возрасте между мужчинами и женщинами: женское население оказывается в группе риска почти на пять лет раньше. Это можно объяснить более внимательным отношением женщин к своему состоянию здоровья и к состоянию здоровья кожи.

Согласно официальной статистике, средний возраст немеланомного рака кожи для мужчин 68,2 года и для женщин 70,2 года, в то время как наше исследование для БКРК/ПКРК показывает средний возраст – 56,28 года для мужчин и 55,98 года для женщин. Для пользователей с подозрением на немеланомный рак кожи также прослеживается тенденция более раннего обращения за медицинской помощью через предложенный инструмент, чем в первичное звено системы здравоохранения.

Анализ взаимосвязи между факторами риска и ранним развитием опухолей кожи выявил, что для меланомы статистически значимым маркером является наличие более 20 невусов на одной руке и наличие невусов большого размера, для всех опухолей – анамнестические данные о светлом фототипе и солнечных ожогах, и не выявил связи с цветом волос, наличием веснушек и наличием меланомы у родственников. Эти данные расходятся с данными официальных статистических источников, что, возможно, связано с субъективным фактором при заполнении анкетных данных.

Доказано, что инструмент самообследования на базе ИИ может использоваться для популяци-

онного скрининга рака кожи в качестве экономически эффективного решения, обеспечивающего большую охват населения и способствующего повышению его осведомленности. Соответствие анкетных данных изображениям, подозрительным на ЗНО кожи, побуждает исследователей пересмотреть существующий подход к определению групп риска.

Заключение

Приложение «ПроРодинки» продемонстрировало себя как эффективный и экономически выгодный для государства инструмент популяционного скрининга. ●

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке программы «Приоритет 2030», площадь Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия.

Качественное подтверждение данных

Метаданные в виде изображений новообразований, полученные через приложение, не могут быть валидированы нами и используются как есть. В случае субъективных ответов пользователей мы полагаем, что сумма собранных данных выравнивает сознательно искаженные ответы.

Заявление об информированном согласии

Не применимо.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2022. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin.* 2022; 72 (1): 7–33.
3. Gupta A.K., Bharadwaj M., Mehrotra R. Skin cancer concerns in people of color: risk factors and prevention. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016; 17 (12): 5257–5264.
4. Ciężyńska M., Narbutt J., Woźniacka A., Lesiak A. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 16-year retrospective study of a population in central Poland. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018; 35 (1): 47–52.
5. Fontanillas P., Alipanahi B., Furlotte N.A. (ed.). Disease risk scores for skin cancers. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 160.
6. Zhu S., Sun C., Zhang L., Du X. Incidence trends and survival prediction of malignant skin cancer: a SEER-based study. *Int. J. Gen. Med.* 2022; 15: 2945–2956.
7. Davis L.E., Shalin S.C., Tackett A.J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol. Ther.* 2019; 20 (11): 1366–1379.
8. Apalla Z., Nashan D. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2017; 7 (1): 5–19.
9. Steeb T., Wessely A., Mastnik S., Brinker T.J. (ed.). Patient attitudes and their awareness towards skin cancer-related apps: cross-sectional survey. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7 (7): e13844.
10. Quinlan C., Gill R., Murphy M. Increasing melanoma awareness among health and social care professionals in secondary care in an era of reduced skin cancer referrals due to COVID-19. *Clin. Exp. Dermatol.* 2020; 45 (7): 920–921.
11. Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G.E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Communications of the ACM.* 2016; 60 (6): 84–90.
12. Escalé-Besa A., Fuster-Casanovas A., Börve A., Yélamos O. Using artificial intelligence as a diagnostic decision support tool in skin disease: protocol for an observational prospective cohort study. *JMIR Res. Protoc.* 2022; 11 (8): e37531.
13. Jones O.T., Matin R.N., van der Schaar M., Prathivadi Bhayankaram K. Artificial intelligence and machine learning algorithms for early detection of skin cancer in community and primary care settings: a systematic review. *Lancet Digit. Health.* 2022; 4 (6): e466–e476.



14. La Salvia M., Torti E., Leon R., et al. Deep convolutional generative adversarial networks to enhance artificial intelligence in healthcare: a skin cancer application. *Sensors (Basel)*. 2022; 22 (16): 6145.
15. Thapar P., Rakhra M., Cazzato G., Hossain M.S. A novel hybrid deep learning approach for skin lesion segmentation and classification. *J. Healthc. Eng.* 2022; 2022: 1709842.
16. Yap J., Yolland W., Tschandl P. Multimodal skin lesion classification using deep learning. *Exp. Dermatol.* 2018; 27 (11): 1261–1267.
17. Zhao Z., Wu C.M., Zhang S., et al. (ed.). A novel convolutional neural network for the diagnosis and classification of rosacea: usability study. *JMIR Med. Inform.* 2021; 9 (3): e23415.
18. Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A., Ko J. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017; 542 (7639): 115–118.
19. Haenssle H.A., Fink C., Toberer F., et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (1): 137–143.
20. Sangers T., Reeder S., van der Vet S., et al. Validation of a market-approved artificial intelligence mobile health app for skin cancer screening: a prospective multicenter diagnostic accuracy study. *Dermatology*. 2022; 238 (4): 649–656.
21. Felmingham C., MacNamara S., Cranwell W. Improving skin cancer management with artificial intelligence (SMARTI): protocol for a preintervention/postintervention trial of an artificial intelligence system used as a diagnostic aid for skin cancer management in a specialist dermatology setting. *BMJ Open*. 2022; 12 (1): e050203.
22. Shetty B., Fernandes R., Rodrigues A.P. Skin lesion classification of dermoscopic images using machine learning and convolutional neural network. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 18134.
23. Xin C., Liu Z., Zhao K., et al. An improved transformer network for skin cancer classification. *Comput. Biol. Med.* 2022; 149: 105939.
24. Duarte A.F., Sousa-Pinto B., Azevedo L.F. Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. *Eur. J. Dermatol.* 2021; 31: 771–778.
25. Miller K.D., Fidler-Benaoudia T.H. Cancer statistics for adolescents and young adults. *CA Cancer. J. Clin.* 2020; 70 (6): 443–459.
26. Lieberherr S., Lieber-hert S., Jafari M.S., et al. Evaluation of the national skin cancer campaign: a Swiss experience of eumelanoma. *Wiss Med. Wkly.* 2017; 147: w14511.
27. Demidov L., Samoylenko I.V. Screening for melanoma and other skin cancer shows a higher early melanoma incidence: social educational program “Life Fear-Free”. *Dermatopathology*. 2021; 8: 54–68.

Artificial Intelligence as a Tool for Population Screening of Skin Tumors

K.A. Uskova¹, O.E. Garanina, PhD, Assoc. Prof.¹, A.O. Ukharov, PhD², I.A. Klemenova, PhD, Prof.¹, S.V. Gamayunov, PhD³, A.M. Mironycheva¹, V.I. Dardyk⁴, A.V. Burdakov, PhD², Ya.L. Stepanova¹, V.A. Sayfullina¹, S.S. Korotkiy⁵, I.L. Shlivko, PhD, Assoc. Prof.¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

² Bauman Moscow State Technical University

³ Nizhny Novgorod Regional Oncology Center

⁴ "AIMED" Limited liability company, Moscow

⁵ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Contact person: Ksenia A. Uskova, k_balyasova@bk.ru

BCC/SCC and melanoma are the most common types of skin cancer. Low public awareness, unavailability of local professional dermatological expertise, and ineffective screening programs prevent early detection critical for successful treatment.

Aim. Evaluate capabilities of AI-powered mobile application for population screening.

Materials and methods. We proposed a free mobile application for regular skin self-examination based on AI analysis of photos taken using a smartphone enriched with demographic data and risk factors. Our model provides a binary output (malignant/benign), encouraging people to see dermatologists for an in-depth examination if a risk of a malignant skin tumor is detected.

Results. We received and processed 500,000+ images of skin neoplasms taken by 290,000 users from 86 regions of the Russian Federation from 01.2021 to 12.2022. The images were accompanied by demographic data and responses to a questionnaire on cancer risk factors. 5,957 cases of BCC/SCC and 7,622 cases of melanoma were detected. Analysis of the campaign results revealed a significantly higher prevalence of malignant skin tumors per 100,000 population. Our results exposed a much younger average age of skin cancer patients in both men and women populations compared to official statistics, with a difference of 15 years.

Conclusion. The AI-based mobile application proved to be a feasible vehicle for skin cancer mass screening campaigns requiring no significant investment from the public health authorities. The proposed tool provides an efficient way to increase public awareness about skin cancer and associated risk factors as well as encourages people to seek dermatologists' help in case of skin cancer risk.

Keywords: skin tumors, artificial intelligence, population screening, self-examination, neural networks, and risk factors



Перспектива фотодинамической терапии в лечении гипертрофической формы онихомикоза

С.И. Суркичин, к.м.н., Л.С. Круглова, д.м.н., проф.¹, Р.Ю. Майоров¹

Адрес для переписки: Сергей Иванович Суркичин, surkichinsi24@mail.ru

Для цитирования: Суркичин С.И., Круглова Л.С., Майоров Р.Ю. Перспектива фотодинамической терапии в лечении гипертрофической формы онихомикоза. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 72–76.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-72-76

Онихомикоз – это инфекционное заболевание ногтевого аппарата, вызываемое патогенными грибами (дерматофитами, недерматофитами и дрожжами), клинически проявляющееся чаще всего онихолизисом ногтевой пластины, ее утолщением и подногтевым гиперкератозом со значительными физическими, эстетическими и психосоциальными последствиями. Когда назначение системных антимикотиков невозможно или нежелательно, на помощь врачу-дерматовенерологу приходят аппаратные методы воздействия на пораженные ткани. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это достойный, неинвазивный, безопасный метод, который позволит значительно сократить время лечения и снизить количество рецидивов. Однако применять ФДТ желательно только в составе терапевтического комплекса.

Ключевые слова: *подология, микоз, онихомикоз, грибок ногтей, фотодинамическая терапия, ФДТ, подологическая обработка, подология, фреза, механическая обработка ногтевой пластины*

Введение

Онихомикоз – это инфекционное заболевание ногтевого аппарата, вызываемое патогенными грибами (дерматофитами, недерматофитами и дрожжами), клинически проявляющееся онихолизисом ногтевой пластины, ее утолщением и подногтевым гиперкератозом со значительными физическими, эстетическими и психосоциальными последствиями [1, 2].

К сожалению, терапия данной патологии зачастую является крайне малоэффективной, чему способствует ряд факторов, которые будут затронуты в этой статье. Лечение онихомикоза должно быть индивидуализировано в зависимости от тяжести заболевания, его формы, наличия сопутствующих заболеваний; должны учитываться побочные эффекты от применения тех или иных

лекарственных средств, их взаимодействие [1, 3]. Некоторые недостатки монотерапии грибка ногтей включают потенциальную резистентность и трудность достижения высоких летальных концентраций препарата в пораженных участках, особенно в тяжелых случаях заболевания [4]. В пятилетнем слепом исследовании пациентов, достигших микологического излечения через 12 месяцев после монотерапии пероральным тербинафином или итраконазолом, у 23 и 53% пациентов соответственно наблюдались микологический рецидив или реинфекция [5]. К тому же применение системных антимикотиков (например, тербинафина) противопоказано при печеночной и почечной недостаточности, алкоголизме (риск гепатотоксического эффекта), угнетении костномозгового кроветворения, опухолях, бо-



лезнях обмена веществ, окклюзионных заболеваний сосудов конечностей. Известно также лекарственное взаимодействие тербинафина: ингибирует изофермент CYP2D6 и препятствует метаболизму таких препаратов, как трициклические антидепрессанты и селективные блокаторы захвата серотонина (дезипрамин, флувоксамин), бета₁-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), противоаритмические средства (флекаинид, пропафенон), ингибиторы МАО типа В (селегилин) и антипсихотические (хлорпромазин, галоперидол) [6].

В настоящее время существует приверженность назначению комбинированной терапии пациентам с онихомикозом. В частности, в нескольких работах рекомендовано назначение комбинации системных и местных антимикотиков при поражении ногтей по площади более 50–60% или в количестве более трех [5]. Предполагается, что комбинированная терапия обеспечивает антимикробный синергизм, более широкий противогрибковый охват с повышенной фунгицидной активностью и снижением резистентности, а также улучшение клинического лечения при использовании препаратов с разными механизмами действия или путями введения [7]. Однако исследования по комбинированной противогрибковой терапии онихомикоза редки, а самые последние обзоры датируются 1999–2006 гг. [8]. В этой статье мы рассмотрим фотодинамическую терапию (ФДТ) с применением подологической аппаратной обработки ногтей пластин в качестве дополнительного метода лечения онихомикоза.

Этиология и эпидемиология онихомикоза

В России каждый пятый человек страдает той или иной формой грибковой инфекции, частота онихомикоза достигает около 5% (до 15 млн человек), причем практически каждое десятое посещение дерматолога связано именно с этой патологией, в то время как в Северной Америке – 2–13%, в Канаде – 6,5%, в Великобритании, Испании и Финляндии – 3–8% [9, 10]. Дерматофиты являются наиболее частыми инфекционными агентами онихомикоза, при этом виды *Trichophyton rubrum* (красный трихофитон) и *T. mentagrophytes* являются возбудителями 60–70% инфекций. Дрожжи вызывают примерно 20% онихомикозов, а недерматофиты – оставшиеся 10% [11].

Оценка эффективности фотодинамической терапии в лечении онихомикоза

Когда назначение системных антимикотиков невозможно или нежелательно, на помощь врачу-дерматовенерологу приходят аппаратные методы воздействия на пораженные ткани. Одним из крайне перспективных, а главное, безопасных методов является ФДТ с предварительной обработкой ногтей пластин подологическим методом.

Когда назначение системных антимикотиков невозможно или нежелательно, на помощь врачу-дерматовенерологу приходят аппаратные методы воздействия на пораженные ткани.

Одним из крайне перспективных, а главное, безопасных методов является ФДТ с предварительной обработкой ногтей пластин подологическим методом

ФДТ – это трехкомпонентный неинвазивный метод лечения, в котором используется энергия света (чаще всего в качестве источника выступают фотодинамические лампы с определенным спектром), которая при взаимодействии с местным или системным фотосенсибилизатором приводит к выделению синглетного кислорода. Последний обладает мощным микоцидным эффектом [12].

In vitro

В 1978 г. С. Propst и L. Lubin продемонстрировали, что дерматофиты могут быть фоточувствительны *in vitro* к гетероциклическим красителям. Тогда исследователи наблюдали, что профлавин и синий свет (455 нм) были эффективны в отношении уничтожения *T. mentagrophytes* и *Microsporum gypseum* [13].

В двух исследованиях *in vitro* T.G. Smijs и соавт. [14, 15] продемонстрировали фунгицидное действие ФДТ на *T. rubrum* с использованием порфириновых фотосенсибилизаторов (Sylsens В и монометилловый эфир дейтеропорфирина), активируемых широкополосным красным или белым светом. Они наблюдали положительный эффект от воздействия, который сохранялся в течение нескольких недель после ФДТ. Более того, микоцидное действие наблюдалось на разных стадиях роста грибов, хотя и с интересными различиями чувствительности: споры в суспензии были более восприимчивы, чем колонии грибов в жидкой культуре. Тот факт, что ФДТ разрушает гифы и инактивирует споры грибов, важен для установления его потенциального использования в качестве лечения поверхностных микозов. В клинической ситуации споры являются причиной возникновения инфекции и часто сохраняются и выживают в коже после лечения, способствуя повторному заражению [15].

Адгезия дерматофитных грибов к ороговевшим тканям имеет принципиальное значение в патогенезе дерматофитий. Чтобы исследовать результаты ФДТ в ситуации, аналогичной клинической, T.G. Smijs и соавт. культивировали *T. rubrum* на модели *ex vivo* с использованием рогового слоя человека [17]. Исследователи заметили, что по сравнению с результатами работ *in vitro* чувствительность зрелого мицелия к ФДТ снизилась,



Восприимчивость *T. rubrum* к ФДТ различна и зависит от стадии развития гриба. Мицелиальные формы менее подвержены воздействию, нежели споры грибов. В свою очередь, известно, что системная антимикотическая терапия эффективна именно в отношении мицелия, однако воздействие на споры остается недостаточным

а конидий – нет. ФДТ с использованием Sylsens В 160 мкМ и красного света (108 Дж/см²) оказывала фунгицидный эффект только в 65% случаев, однако этот показатель увеличивался до 90% при добавлении в инкубационную смесь ингибитора фермента кератиназы. Те же авторы обнаружили, что при безуспешности фотодинамического ингибирования фотосенсибилизатор не проникал через клеточную стенку гриба [17].

Н. Камп и соавт. [18] наблюдали снижение почти на 50% роста *T. rubrum in vitro* при использовании 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК) в качестве фотосенсибилизатора. Фунгистатический эффект может быть обусловлен тем, что АЛК является гидрофильной молекулой. Следовательно, ее всасывание и метаболизм *T. rubrum* происходили крайне медленно: первое образование протопорфирина IX (PpIX) наблюдалось только через 10–14 дней инкубации. Увеличение липофильности АЛК путем этерификации, вероятно, улучшит ее диффузию, поглощение и конверсию *T. rubrum* [18]. Данное наблюдение крайне важно, основа фотосенсибилизатора должна быть липофильна для лучшего проникновения в клетку гриба.

In vivo

Клинический опыт использования ФДТ в лечении онихомикоза небольшой, а стандартизированного протокола не существует. В большинстве этих исследований включены пациенты, у которых предыдущее противогрибковое лечение оказалось неэффективным, а также пациенты, у которых были противопоказания к системной антимикотической терапии. Во всех случаях использовали источник света, излучающий волны красного спектра, которые не поглощаются гемоглобином и могут более глубоко проникать в живые ткани, – условие, которое необходимо соблюдать при терапии инфекций ногтей. В качестве лампы, наиболее часто используемой в этих исследованиях, применяли светодиод (LED) с длиной волны 630 ± 10 нм (актилит). Светодиоды компактны, требуют меньше энергии для излучения света желаемой длины волны, не вызывают термического повреждения биологических тканей и предназначены для генерации нескольких длин волн [19].

Хотя эффект *in vitro* является чаще всего фунгистатическим, наиболее часто используемым в ли-

тературе фотосенсибилизирующим агентом была 20% АЛК или ее производное 16% метиламинолевулилат (МАЛ). Другими используемыми фотосенсибилизаторами были 2% метиленовый синий и производное гематопорфирина (Photogem) [12]. Большинство авторов сообщают о клиническом и микробиологическом излечении после ФДТ от 90 до 100%; однако этот процент снижается при последующем наблюдении. Эффективность ФДТ, по-видимому, зависит от предварительной обработки ногтя мочевиной и/или механической абразивной обработки для увеличения его проницаемости для фотосенсибилизирующего агента и активного устранения гиперкератоза [12]. Этот факт является крайне важным для включения ФДТ в терапевтические комплексы, ногтевой аппарат необходимо предварительно подготавливать.

Восприимчивость *T. rubrum* к ФДТ различна и зависит от стадии развития гриба. Мицелиальные формы менее подвержены воздействию, нежели споры грибов. В свою очередь, известно, что системная антимикотическая терапия эффективна именно в отношении мицелия, однако воздействие на споры остается недостаточным. Из этого следует, что лечение онихомикоза должно быть комплексным, необходимо воздействовать на все формы существования грибка, чтобы избежать рецидивов [16].

Фотосенсибилизатор хлорин е6

Особый интерес представляет краситель хлорин е6 в качестве агента для проведения ФДТ. Хлорины представляют собой порфирины с одной восстановленной связью. Они обладают выраженным поглощением в красной области спектра (в терапевтическом окне проницаемости тканей): $\epsilon_{680} = 0.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [20], низкой темновой токсичностью, долгим временем жизни триплетного состояния и высоким квантовым выходом генерации синглетного кислорода ($\Phi_{\Delta} = 0,7$) [21, 22]. Хлориновые фотосенсибилизаторы получают двумя путями: модификацией хлорофилла, получаемого из растительного сырья, или химическим синтезом. Также следует отметить препараты на основе бактериохлорина, также хорошо поглощающего свет в красном диапазоне спектра: $\epsilon_{780} = 1.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [20]. Хлорин имеет более длинноволновую флуоресценцию, а также наибольшую константу скорости излучательного перехода и, по расчетам, будет иметь самую быструю безызлучательную релаксацию в основное состояние. Кроме того, хлорин имеет наибольшее время жизни синглетных возбужденных состояний. Так же как и у всех красителей порфиринового ряда, заместители у хлорина заметно влияют на фотофизические свойства молекулы [20–22]. В настоящее время используют липофильные формы хлорина е6, что важно при проникновении через клеточную стенку гриба.

К преимуществам фотосенсибилизатора хлорина е6 можно отнести следующие [23, 24]:



- максимум поглощения составляет 662 нм, что соответствует области оптической прозрачности для биологических тканей;
- высокая фотодинамическая активность;
- малая энергия активации (около 100 Дж/см²) при невысоких дозах введения;
- высокий квантовый выход синглетного кислорода;
- минимальная токсичность;
- возможность работы в красном и синем спектрах.

Практическое исследование

На базе клиники «Кредэ Эксперто» при участии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ было проведено исследование. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 50 до 83 лет были разделены на две группы по 10 человек. В первой группе применяли ФДТ с хлорином еб. Во второй группе – комбинированную терапию в виде предварительной аппаратной обработки ногтевых пластин подологическим методом с применением кератолитика – 40% мочевины за семь дней до обработки, один раз в месяц (аппарат RUCK PODOLOG NOVA, фрезы SUDA, подологические щипцы и кюрета NIPPON NIPPERS) и ФДТ два раза в неделю в течение 13 месяцев. Наблюдение за пациентами после отмены терапии длилось шесть месяцев.

Критерии включения:

- диагноз «онихомикоз» (гипертрофическая форма с выраженным подногтевым гиперкератозом);
- поражение ногтевых пластин более 50% по площади или поражение более трех ногтевых пластин;
- индекс КИОТОС от 16 до 20 (рекомендована комбинированная терапия);
- прием пациентами не сочетаемых с системным тербинафином препаратов: трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (дезипрамин, флувоксамин), бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), противоаритмические средства (флекаинид, пропафенон), ингибиторы МАО В (например, селегилин) и антипсихотические (например, хлорпромазин, галоперидол) средства;

- индивидуальная непереносимость или нежелание принимать системную терапию антимикотиками;
- пациенты мужского или женского пола в возрасте от 50 до 83 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- положительный посев на мицелийобразующие грибы.

Критерии исключения:

- онкологические заболевания;
- острые инфекции;
- нарушение свертываемости крови;
- обострение тяжелых хронических заболеваний;
- индивидуальная непереносимость мочевины или хлорина еб.

Результаты. У пациентов второй группы наблюдалось значительно более быстрое улучшение клинической картины, полное отрастание здоровой ногтевой пластины (при локализации в области лунулы и проксимального валика) происходило в среднем за 13 месяцев, при этом в первой группе значительного улучшения не наблюдалось, индекс КИОТОС снижался в среднем с 20 до 14. При сильно выраженном подногтевом гиперкератозе (более 2 мм) положительной динамики вовсе не наблюдалось. Вероятно, это связано с глубоким поражением грибом и недостаточным проникновением препарата. Количество рецидивов во второй группе после шести месяцев отмены лечения составляло около 20%.

Заключение

Фотодинамическая терапия онихомикоза эффективна только в составе терапевтического комплекса. Необходимо подготавливать ногтевую аппарат к воздействию ФДТ, истончать ногтевую пластину и удалять подногтевой гиперкератоз. Врач-дерматовенеролог должен находить индивидуальный подход к каждому случаю онихомикоза, не ограничиваться только классическими методами в виде таблеток и растворов, ведь проблема резистентности и малозффективности данного лечения с каждым годом возрастает. Фотодинамическая терапия – это достойный, неинвазивный, безопасный метод, который позволит значительно сократить время проводимой терапии и снизить количество рецидивов. Однако применять ФДТ желательно только в составе терапевтического комплекса. ●

Литература

1. Lipner S.R., Scher R.K. Onychomycosis: clinical overview and diagnosis. J. Am. Acad. Dermatol. 2019; 80: 835–851.
2. Aggarwal R., Targhotra M., Kumar B., et al. Treatment and management strategies of onychomycosis. J. Mycol. Med. 2020; 30: 100949.
3. Lipner S.R., Scher R.K. Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence. J. Am. Acad. Dermatol. 2019; 80: 853–867.
4. Baran R., Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2005; 19: 21–29.



5. Falotico J.M., Lapides R., Lipner S.R. Combination therapy should be reserved as second-line treatment of onychomycosis: a systematic review of onychomycosis. *Clin. Trials J. Fungi (Basel)*. 2022; 8 (3): 279.
6. Тербинафин: инструкция по применению препарата. https://www.vidal.ru/drugs/terbinafine__30960
7. Evans E. The rationale for combination therapy. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145: 9–13.
8. Bristow I.R., Baran R. Topical and oral combination therapy for toenail onychomycosis: an updated review. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2006; 96: 116–119.
9. Cohen A.D., Medvesovsky E., Shalev R., et al. An independent comparison of terbinafine and itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *J. Dermatolog. Treat.* 2003; 14 (4): 237–242.
10. Crawford F., Young P., Godfrey C., et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: a systematic review. *Arch. Dermatol.* 2002; 138 (6): 811–816.
11. Maskan Bermudez N., Rodríguez-Tamez G., Perez S., Tosti A. Onychomycosis: old and new. *J. Fungi (Basel)*. 2023; 9 (5): 559.
12. Robres P., Aspiroz C., Rezusta A., Gilaberte Y. Usefulness of photodynamic therapy in the management of onychomycosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106 (10): 795–805.
13. Propst C., Lubin L. In vitro and in vivo photosensitized inactivation of dermatophyte fungi by heterotricyclic dyes. *Infect. Immun.* 1978; 20 (1): 136–141.
14. Smijs T.G., Schuitmaker H.J. Photodynamic inactivation of the dermatophyte. *Trichophyton rubrum*. *Photochem. Photobiol.* 2003; 77 (5): 556–560.
15. Smijs T.G., van der Haas R.N., Lugtenburg J., et al. Photodynamic treatment of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its microconidia with porphyrin photosensitizers. *Photochem. Photobiol.* 2004; 80 (2): 197–202.
16. Корнишева В.Г. Фотодинамическая терапия при онихомикозе (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2015; 17 (1): 3–7.
17. Smijs T.G., Bouwstra J.A., Schuitmaker H.J., et al. A novel *ex vivo* skin model to study the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment in different growth phases. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 59 (3): 433–440.
18. Kamp H., Tietz H.J., Lutz M., et al. Antifungal effect of 5-aminolevulinic acid PDT in *Trichophyton rubrum*. *Mycoses.* 2005; 48 (2): 101–107.
19. Gilaberte Y., Aspiroz C., Martes M.P., et al. Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinate photodynamic therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65 (3): 669–671.
20. Jori G. Far-red-absorbing photosensitizers: their use in the photodynamic therapy of tumours. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 1992; 62 (3): 371–378.
21. Sternberg E.D., Dolphin D., Brückner C. Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy. *Tetrahedron.* 1998; 54 (17): 4151–4202.
22. Ando T., Irie K., Koshimizu K., et al. Synthesis, physicochemical properties and photocytotoxicity of five new δ -substituted chlorin e6 derivatives. *Tetrahedron.* 1990; 46 (17): 5921–5930.
23. Da Silva A.P., Uliana M.P., Guimarães F.E.G., et al. Investigation on the in vitro anti-*Trichophyton* activity of photosensitizers. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2022; 21 (7): 1185–1192.
24. Yasin G., Nasr M., Abdel Gaber S.A., et al. Response surface methodological approach for optimization of photodynamic therapy of onychomycosis using chlorin e6 loaded nail penetration enhancer vesicles. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2022; 232: 112461.

The Prospect of Photodynamic Therapy in the Treatment of Hypertrophic Onychomycosis

S.I. Surkichin, PhD, L.S. Kruglova, PhD, Prof., R.Yu. Mayorov

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Sergey I. Surkichin, surkichinsi24@mail.ru

Onychomycosis is an infectious disease of the nail apparatus caused by pathogenic fungi (dermatophytes, non-dermatophytes and yeasts), clinically manifested most often by onycholysis of the nail plate, its thickening and subungual hyperkeratosis with significant physical, aesthetic and psychosocial consequences. When the prescription of systemic antimycotics is impossible or undesirable, the dermatovenerologist comes to the aid of hardware methods of influencing the affected tissue. Photodynamic therapy (PDT) is a worthy, non-invasive, safe method that will significantly reduce treatment time and reduce the number of relapses. However, it is advisable to use PDT only as part of a therapeutic complex.

Keywords: podology, mycosis, onychomycosis, nail fungus, photodynamic therapy, PDT, podological treatment, podology, milling cutter, mechanical treatment of the nail plate

АЭМТ

г. Санкт-Петербург

21-22.03.2024

Отель «Санкт-Петербург»,
Пироговская наб., д. 5/2

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе VIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ АССАМБЛЕИ ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ, ТРИХОЛОГИИ И ДЕРМАТОЛОГИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АЭМТ – ассамблея по эстетической медицине, трихологии и дерматологии – яркое профессиональное событие в календаре медицинских конгрессов.

Научная часть АЭМТ представлена докторами и кандидатами медицинских наук, авторами передовых технологий международных институтов и лабораторий, направляющих мировое научное развитие в практической дерматовенерологии, косметологии и трихологии.

АЭМТ – это платформа для научных дискуссий, круглых столов, мастер-классов. Это актуальные процессы продвижения инновационных методов и технологий от открытия до реальной практики.

Формат мероприятия: аудиторный

Ассамблея проводится при поддержке: Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Санкт-Петербургского государственного университета
Фонда «Развитие и Интеграция Искусства и Здоровья»
ООО «АЭМТ сервис» (Санкт-Петербург)

Секции

- Дерматология и косметология: основы рационального взаимодействия
- Место аллергологии на дерматологическом приеме
- Современные подходы к терапии псориаза
- Физиотерапевтические методы лечения дерматологических заболеваний
- Диагностика в трихологии
- Междисциплинарный подход к дерматозам аногенитальной области
- Дерматозы аногенитальной области: реабилитация
- Дерматоскопия нестандартных локализаций
- Новые тенденции в терапии акне
- Дерматозы кожи лица
- Азбука дерматологи

По вопросам участия в ассамблее:
+7 (921) 391-17-05
<https://naemt.ru>





Современные представления о диффузной алопеции

А.Р. Ерешко

Адрес для переписки: Анна Романовна Ерешко, anna_eresenko@mail.ru

Для цитирования: Ерешко А.Р. Современные представления о диффузной алопеции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 78–80.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-78-80

Описаны современные представления об этиологии и патогенезе диффузной алопеции. Подробно рассмотрены классификация, возможные этиологические факторы, звенья патогенеза.

Изложены все возможные подходы к терапии диффузной алопеции, включая наружную терапию и физиотерапевтические методики.

Ключевые слова: диффузная алопеция, патогенез, наружная терапия, физиотерапевтические методики

Введение

Истинная распространенность диффузной алопеции (ДА) неизвестна, так как зачастую пациенты не обращаются за медицинской помощью [1]. Этнической предрасположенности у заболевания не выявлено, оно поражает как мужчин, так и женщин, причем уровень заболеваемости у женщин выше, поскольку женщины чаще обращаются за медицинской помощью [2]. Связь ДА с возрастом до сих пор неясна, однако известно, что ДА чаще развивается у пожилых женщин после ОРВИ, травм, кровоизлияний или психологического стресса [2]. Исследования показали, что частота ДА у детей составляет около 2,7% [3].

Острая диффузная алопеция (ОДА) определяется как выпадение волос, длящееся менее шести месяцев. Как правило, выпадение волос происходит через два-три месяца после воздействия триггерного фактора. Примерно в 33% случаев причина остается неизвестной [4]. ОДА саморазрешается в 95% случаев. При осмотре пациентов наблюдается появление более коротких, растущих волос в лобной области [2]. Подвидом ОДА является *telogen gravidarum*, которая связана с беременностью и обычно возникает через два – пять месяцев после родов [4].

Хроническая диффузная алопеция (ХДА) – это заболевание, в основном поражающее женщин среднего возраста и имеющее длительное течение (более шести месяцев). При осмотре кожи головы больных ХДА отмечают, что волосы имеют нормальную толщину, но более короткую длину в лобной и височной областях [4]. ХДА связана с нарушением нормального цикла роста волос, которое может быть вызвано многочисленными факторами.

В норме волосяной фолликул имеет трехфазный жизненный цикл, состоящий из фазы роста (анаген), фазы инволюции (катаген) и фазы покоя (телоген). Фаза анагена может длиться от двух до пяти лет, и около 90% волос на коже головы находятся в этой фазе [5]. Фаза катагена – гораздо более короткая фаза, длящаяся от трех до шести недель. Во время этой фазы волосяные фолликулы проходят процесс запрограммированной гибели клеток (апоптоз) [5]. Фаза телогена длится около трех – пяти месяцев, и 10% волосяного покрова кожи головы находятся в этой фазе. Во время этой фазы стержень волоса созревает и в конечном итоге выпадает из фолликула. Если процент фолликулов на коже головы, находящихся в фазе телогена, увеличивается, это приводит к чрезмерному выпадению волос [5].

Описаны пять механизмов выпадения волос при ДА:

- 1) немедленное высвобождение анагена – фолликулы преждевременно покидают фазу анагена и вступают в фазу телогена, что приводит к усиленному выпадению волос через два-три месяца [4];
- 2) замедленное высвобождение анагена – происходит из-за продления фазы анагена, что также приводит к интенсивному выпадению волос [2];
- 3) синдром короткого анагена – связан с идиопатическим укорочением фазы анагена, приводящим к стойкому выпадению волос. Считается, что причиной ХДА в большинстве случаев является синдром короткого анагена [4];
- 4) немедленное высвобождение телогена – происходит из-за укорочения фазы телогена, что приводит к интенсивному выпадению волос [4];
- 5) замедленное высвобождение телогена – происходит из-за удлинения фазы телогена и замедленного перехода в фазу анагена [6].



Причинами, которые могут вызвать нарушение нормального цикла роста волос, служат:

- лекарственные препараты – могут вызывать выпадение волос, обычно это начинается после 12 недель приема [4]. Изменения в дозировке лекарств также могут привести к выпадению волос [7]. К препаратам, которые могут вызывать диффузную алопецию, относятся оральные контрацептивы, андрогены, ретиноиды, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, противосудорожные средства, антидепрессанты и антикоагулянты (гепарин) [7];
- физиологический стресс. Хирургическая операция, роды, высокая температура, хронические системные заболевания и кровоизлияния могут вызвать диффузную алопецию [8];
- эмоциональный стресс. Его взаимосвязь с выпадением волос неоднозначна, поскольку выпадение волос само по себе является источником эмоционального стресса для пациентов [7];
- соматические заболевания, например гипер- и гипотиреоз [8]; хронические системные заболевания, такие как системный амилоидоз, печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность; воспалительные заболевания кишечника и лимфопролиферативные заболевания [8]. Есть данные также о некоторых аутоиммунных заболеваниях, включая дерматомиозит, инфекции, такие как ВИЧ, и вторичный сифилис; дерматозах, таких как псориаз и себорейный дерматит;
- нарушения питания, в результате которых возникает дефицит белка, жирных кислот и цинка. Кроме того, к ДА могут привести хроническое голодание и ограничение калорийности. Обычно это происходит через два – четыре месяца после недостаточного потребления организмом витаминов и микроэлементов [7];
- дефицит витамина D – может быть возможной причиной ДА, так как необходим для роста клеток. Также в патогенезе ДА играет роль дефицит биотина и железа [7];
- ультрафиолетовое излучение может быть причиной повышенной частоты развития ДА в период с июля по октябрь. Ученые предположили, что это может быть следствием актинического повреждения волос, которое проявляется осенью [9]. Электронная микроскопия волос, подвергнутых воздействию ультрафиолета, демонстрирует изменения в клеточных компонентах и повреждение кутикулы и кортекса волос.

Подходы к терапии

Восполнение дефицитов

Для устранения дефицита витаминов и микроэлементов в первую очередь необходимо сбалансированное питание и поддержание стабильной массы тела. Есть работы, в которых показано, что использование полифенольных соединений, содержащихся в зеленом чае, уменьшает выпадение волос у мышей,

однако подобные контролируемые исследования на людях не проводили [9].

Миноксидил и финастерид

Используемые в настоящее время в мире препараты, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), – миноксидил и финастерид – не являются ни ингибиторами катагена, ни индукторами анагена [5]. Поэтому при ДА следует избегать препаратов, индуцирующих катаген (например, бета-блокаторов, ретиноидов, антикоагулянтов, антидиуретических препаратов), и корректировать состояния, индуцирующие катаген (например, андрогенные нарушения, заболевания щитовидной железы, аномальный уровень пролактина) [7].

Топические и системные глюкокортикостероиды

Если пациент сообщает об уменьшении триходнии после применения местных кортикостероидов, это считается признаком эффективности терапии [10]. Системные глюкокортикостероиды могут быть назначены при ХДА, особенно если она является проявлением основного системного заболевания, такого как системная красная волчанка [10].

Физиотерапевтические методики

Микроигльчатая терапия кожи головы, также известная как микронидлинг кожи головы, является нехирургической косметической процедурой, используемой для улучшения роста волос и общего состояния кожи головы. Используется дерма-роллер, снабженный микроиглами на поверхности. Во время процедуры врач аккуратно проводит валиком с микроиглами по коже головы. Это действие приводит к высвобождению факторов роста (тромбоцитарного фактора роста) и активации стволовых клеток [11]. Микронидлинг кожи головы часто используется в сочетании с введением плазмы крови, обогащенной тромбоцитами, или PRP-терапией (Platelet Rich Plasma), для улучшения проникновения путем создания микроканалов. Было замечено, что этот метод особенно эффективен при использовании в сочетании с терапией миноксидилом или местными глюкокортикостероидами. Простота использования, экономичность и безопасность микроигл делают их потенциально привлекательной терапией для лечения выпадения волос [12].

Фракционная радиочастотная терапия

Фракционная радиочастотная терапия (FRF) предполагает использование специализированного оборудования и игл для точной доставки ультравысокочастотных радиоволн к тканям-мишеням для лечения заболеваний. Вернер и Лотти оценили эффективность FRF у 25 пациентов с выпадением волос. Исследователи сообщили, что плотность и количество волос увеличились на 6,18 и 39% соответственно [13]. Применение FRF способствует не только уменьшению выпадения волос, но и увеличению их количества и толщины.



Светотерапия

LLLT, также известная как фотобиомодуляционная терапия, холодная лазерная терапия или терапия красным светом, представляет собой неинвазивную процедуру, в которой используют низкоинтенсивные лазеры или светоизлучающие диоды для стимуляции клеточных функций и регенерации тканей. Устройства LLLT излучают низкоинтенсивный лазерный или светодиодный свет с определенными длинами волн, обычно в красном или ближнем инфракрасном спектре. Эти длины волн варьируют от 600 до 1000 нм. LLLT работает посредством фотобиорегуляции, при которой красный свет запускает высвобождение оксида азота из цитохром-С-оксидазы [14]. LLLT стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов и антиоксидантов, которые ускоряют митоз кератиноцитов и фибробластов, способствуя в конечном счете росту волос. P. Gentile и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности LLLT у пациентов с выпадением волос по сравнению с контрольной группой и сообщили, что LLLT эффективна [15].

CO₂-лазер

Механизм действия CO₂-лазеров лежит в основе фракционного лазерного лечения выпадения волос CO₂ и заключается в стимуляции β-катенина Wnt, который усиливает доставку лекарств, таким образом способствуя росту волос [16]. Исследования показали значительное увеличение густоты и диаметра волос после четырех месяцев низкоинтенсивного ре-

жима с высокой плотностью, проводимого каждые две недели (всего шесть сеансов) [17]. Эффективность CO₂-лазеров тесно связана с используемыми параметрами, которые четко коррелируются в соответствии с густотой волос пациента или площадью эритемы [18].

PRP-терапия

PRP – это введение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в виде инъекций [19]. При этом высвобождаются многочисленные факторы роста, которые играют ключевую роль в стимуляции пролиферации клеток и регенерации тканей. R. Alves и R. Grimalt [20] провели рандомизированное двойное слепое исследование с участием 25 пациентов и отметили, что среднее количество волос и их густота увеличились на участках, обработанных PRP, через три и шесть месяцев после лечения. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании P. Gentile и соавт. [21] получили те же результаты через три месяца после инъекции PRP. Эти исследования подтверждают терапевтические преимущества PRP.

Заключение

В диагностике ДА могут помочь тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр и лабораторные исследования. ОДА лечится путем устранения основных триггерных факторов. Однако лечение ХДА может быть сложной задачей для врачей. Несмотря на то что предложено много способов лечения, до сих пор не существует четких алгоритмов терапии ХДА. ●

Литература

1. Harrison S., Sinclair R. Telogen effluvium. *Clin. Exp. Dermatol.* 2002; 27: 389–395.
2. Grover C., Khurana A. Telogen effluvium. *Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013; 79: 591–603.
3. Nnoruka E.N., Obiagboso I., Maduechesi C. Hair loss in children in South-East Nigeria: common and uncommon cases. *Int. J. Dermatol.* 2007; 46: 18–22.
4. Headington J.T. Telogen effluvium: new concepts and review. *Arch. Dermatol.* 1993; 129: 356–363.
5. Shapiro J., Wiseman M., Lui H. Practical management of hair loss. *Can. Fam. Physician.* 2000; 46: 1469–1477.
6. Gilmore S., Sinclair R. Chronic telogen effluvium is due to a reduction in the variance of anagen duration. *Australas. J. Dermatol.* 2010; 51: 163–167.
7. Harrison S., Bergfeld W. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin. J. Med.* 2009; 76: 361–367.
8. Kligman A.M. Pathologic dynamics of human hair loss. I. Telogen effluvium. *Arch. Dermatol.* 1961; 83: 175–198.
9. Piérard-franchimont C., Peérard G.E. L'effluvium télogène actinique: une facette de la chronobiologie humaine. *Int. J. Cosmet. Sci.* 1999; 21: 15–21.
10. Rebora A. Trichodynia: a review of the literature. *Int. J. Dermatol.* 2016; 55: 382–384.
11. Fertig R.M., Gamret A.C., Cervantes J., Tosti A. Microneedling for the treatment of hair loss? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32: 564–569.
12. Shimizu Y., Ntege E.H., Sunami H. Current regenerative medicine-based approaches for skin regeneration: a review of literature and a report on clinical applications in Japan. *Regen. Ther.* 2022; 21: 73–80.
13. Ivandic T. Low-level laser therapy. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2021; 118: 69.
14. Jimenez J.J., Wikramanayake T.C., Bergfeld W., et al. Efficacy and safety of a low-level laser device in the treatment of male and female pattern hair loss: a multicenter, randomized, sham device-controlled, double-blind study. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2014; 15: 115–127.
15. Gentile P., Garcovich S., Lee S.-I., Han S. Regenerative biotechnologies in plastic surgery: a multicentric, retrospective, case-series study on the use of micro-needling with low-level light/laser therapy as a hair growth boost in patients affected by androgenetic alopecia. *Appl. Sci.* 2021; 12 (1): 217.



16. Chen J., Wan Y., Lin Y., Jiang H. Fractional carbon dioxide laser or erbium:yttrium-aluminum-garnet laser assisted by topical application/intradermal injection of platelet-rich plasma for postacne scars. *Plast. Reconstr. Surg.* 2021; 148: 915e–927e.
17. Salah M., Samy N., Fawzy M.M., et al. The effect of the fractional carbon dioxide laser on improving minoxidil delivery for the treatment of androgenetic alopecia. *J. Lasers Med. Sci.* 2020; 11: 29–36.
18. Huang Y., Zhuo F., Li L. Enhancing hair growth in male androgenetic alopecia by a combination of fractional CO(2) laser therapy and hair growth factors. *Lasers Med. Sci.* 2017; 32: 1711–1718.
19. Sclafani A.P., Azzi J. Platelet preparations for use in facial rejuvenation and wound healing: a critical review of current literature. *Aesthet. Plast. Surg.* 2015; 39: 495–505.
20. Alves R., Grimalt R. Randomized placebo-controlled, double-blind, half-head study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol. Surg.* 2016; 42: 491–497.
21. Gentile P., Garcovich S., Scioli M.G., et al. Mechanical and controlled PRP injections in patients affected by androgenetic alopecia. *J. Vis. Exp.* 2018; 27: 56406.

Modern Ideas About Diffuse Alopecia

A.R. Ereshko

Selfmade Clinic, Krasnodar

Contact person: Anna R. Ereshko, anna_ereskho@mail.ru

This article presents modern ideas about the etiology and pathogenesis of diffuse alopecia. The classification, possible etiological factors, and links of pathogenesis are analyzed in detail. All possible approaches to the treatment of diffuse alopecia are described, including external therapy and physiotherapy techniques.

Keywords: *diffuse alopecia, pathogenesis, external therapy, physiotherapy techniques*



• конференции • выставки • семинары •

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

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

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

Реклама

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Современные подходы к терапии периорбитальных вен

А.С. Попова

Адрес для переписки: Анастасия Сергеевна Попова, nastya_bulah@mail.ru

Для цитирования: Попова А.С. Современные подходы к терапии периорбитальных вен. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 82–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-82-83

В статье представлены современные подходы к терапии периорбитальных вен. Описаны существующие в настоящее время методы удаления периорбитальных вен, такие как склеротерапия, флебэктомия, лазерное удаление, достоинства и недостатки вышеперечисленных методик, терапевтические преимущества.

Ключевые слова: *периорбитальные вены, лазерное удаление, склеротерапия, флебэктомия*

Периорбитальная область является своеобразным «индикатором возраста», а в большинстве случаев она также служит индикатором общего состояния организма. Пациенты часто жалуются на эстетические проблемы, связанные с возрастными изменениями периорбитальных ретикулярных вен. Ретикулярная вена – расширенная извилистая внутрикожная вена синеватого цвета от 1 до 3 мм в диаметре. Уменьшение толщины кожи, истончение подкожно-жировой клетчатки, атрофия мягких тканей и мышц, а также расширение вен способствуют увеличению видимости вен в периорбитальной области, по причине чего многие пациенты обращаются за медицинской помощью. Кроме того, врачи часто отмечают увеличение выраженности вен в латеральной части глазницы или височной области после процедур, которые приводят к окклюзии сосудов, таких как перевязка сторожевой вены при эндоскопическом лифтинге бровей [1].

Существуют разнообразные подходы к терапии нежелательных вен в периорбитальной области. Склеротерапия является популярным методом лечения с приемлемыми результатами в руках опытных специалистов, однако эта процедура сопряжена с риском и некоторыми осложнениями. Многие пластические хирурги, офтальмологи и дерматологи не рекомендуют использовать этот метод в пе-

риорбитальной зоне из-за риска распространения раствора в непредвиденные области венозного русла с последующим развитием тяжелых осложнений [2].

Некоторые исследователи отметили безопасность и эффективность натрия тетрадецилсульфата (НТС) при склеротерапии периорбитальных вен диаметром от 1 до 2 мм [3]. Необходимо соблюдать осторожность, так как введенный раствор может достичь орбиты в непосредственной близости от центральной вены сетчатки, хориоидальных вортикозных вен или даже кавернозного синуса через бесклапанные анастомозы [4]. Сообщалось о развитии слепоты после инъекции НТС в венозную мальформацию, частично расположенную в области орбиты [5].

Другим альтернативным методом лечения является амбулаторная флебэктомия, однако некоторые специалисты считают этот вариант также нежелательным к выполнению в области лица по ряду эстетических и технических причин. Другие исследователи, наоборот, считают это хорошей альтернативой склеротерапии, однако все сходятся во мнении, что данный метод требует достаточного количества технических знаний и четко определенного оборудования [6] из-за риска образования гематом и экхимозов после последовательных проколов на вене. Часто требуются повторные процедуры, кроме того,



существует риск возникновения рубцов в местах проколов.

Лазеры в целом оказались безопасным методом терапии сосудистых мальформаций, в том числе периорбитальных ретикулярных вен. В прошлом были сложности с использованием аргонных лазеров непрерывного действия, а первые импульсные лазеры на красителях с длиной волны от 585 до 600 нм в основном использовали для лечения винных пятен из-за риска возникновения пурпуры после лечения [6].

В 1990-е годы был достигнут существенный прогресс, и различные лазерные системы, в том числе 532 нм диодный лазер, КТР, двухчастотный Nd:YAG и новые импульсные лазеры на красителях, стали успешно использоваться для лечения мелких сосудов на лице (диаметром менее 1 мм), но, к сожалению, при удалении более крупных сосудов не всегда достигался желаемый результат [3]. В доступной литературе обнаружено немного публикаций, посвященных использованию лазера Nd:YAG с длиной волны 1064 нм в периорбитальной области. В одной публикации авторы сообщают об успешном лечении периорбитальных вен с помощью длинноимпульсного Nd:YAG-лазера Cutera с контактным охлаждением, с переменным диаметром пятна. Наблюдалось резкое уменьшение выраженности сосудов уже после одной про-

цедуры. Дискомфорт во время процедуры был минимальным, а нежелательные эффекты – незначительными [8].

В настоящее время перспективным является последовательное облучение PDL 595 нм, далее Nd:YAG 1064 нм (так называемый мультиплексный режим). С целью повышения эффективности лечения используется разная длительность импульса для лечения сосудов разного диаметра. Сразу после лазерного облучения гемоглобин превращается в метгемоглобин и коагулянт, которые обладают высокой способностью поглощать ближний инфракрасный свет. Следовательно, использование инфракрасного лазера сразу после импульсного лазера на красителях позволяет поглощать больше энергии, повышая клиническую эффективность лечения [9].

У многих пациентов возникают проблемы, связанные с появлением периорбитальных вен, а предлагаемые методы лечения часто существенно различаются по эффективности и профилю безопасности. Тщательный анализ литературы выявил расходящиеся мнения врачей относительно идеальных методов лечения, при этом данных существует очень мало. Отсутствуют стандартизированные протоколы и алгоритмы лечения. В связи с этим требуется более подробное изучение этой темы и разработка стандартов лечения. ●

Литература

1. Winslow C.P., Burke A., Bartels S., et al. Bipolar scissors in facial plastic surgery. Arch. Facial Plast. Surg. 2000; 2 (3): 209–212.
2. Fante R.G., Goldman M.P. Removal of periocular veins by sclerotherapy. Ophthalmology. 2001; 108: 433–434.
3. Green D. Removal of periocular veins by sclerotherapy. Ophthalmology. 2001; 108: 442–448.
4. Hadjikutis S., Carroll C., Plant G.T. Raised intracranial pressure presenting with spontaneous periorbital bruising: two case reports. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004; 75 (8): 1192–1193.
5. Siniluoto T.M., Svendsen P.A., Wilkholm G.M., et al. Percutaneous sclerotherapy of venous malformations of the head and neck using sodium tetradecyl sulphate sotradecol. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg. 1997; 31: 145–150.
6. Weiss R.A., Ramelet A.A. Removal of blue periocular lower eyelid veins by ambulatory phlebectomy. Dermatol. Surg. 2002; 28 (1): 43–45.
7. Dixon J.A., Huether S., Rotering R. Hypertrophic scarring in argon laser treatment of port-sine stains. Plast. Reconstr. Surg. 1984; 73: 771–780.
8. Chauhan N., Ellis D.A.F. Periorbital rejuvenation reticular vein treatment. Facial Plast. Surg. Clin. N. Am. 2013; 21: 147–155.
9. Li G., Sun J., Shao X., et al. The effects of 595- and 1,064-nm lasers on rooster comb blood vessels using dual-wavelength and multipulse techniques. Dermatol. Surg. 2011; 37 (10): 1473–1479.

Modern Approaches to the Treatment of Periorbital Veins

A.S. Popova

Artve Clinic, Moscow

Contact person: Anastasia S. Popova, nastya_bulah@mail.ru

This article presents modern approaches to the treatment of periorbital veins. The current methods of periorbital vein removal, such as sclerotherapy, phlebectomy, and laser removal, are described. The advantages and disadvantages of the above-mentioned techniques and therapeutic advantages are described.

Keywords: periorbital veins, laser removal, sclerotherapy, phlebectomy



¹ Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

Регресс ринофимы на фоне фотодинамической терапии базальноклеточного рака КОЖИ КОНЧИКА НОСА

Р.А. Раводин, д.м.н., проф.^{1, 2}, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.², С.П. Селезнев¹

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

Для цитирования: Раводин Р.А., Круглова Л.С., Селезнев С.П. Регресс ринофимы на фоне фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи кончика носа. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 84–88.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-84-88

В статье описан случай регресса ринофимы на фоне фотодинамической терапии (ФДТ) базальноклеточного рака (БКР) кожи кончика носа. После однократного сеанса ФДТ с использованием системного фотосенсибилизатора на основе хлорина (Фоторан) отмечались значительное уменьшение размеров носа (ринофимы), исчезновение эритемы, отечности, формирование исходных контуров лица данной анатомической области. Несмотря на краевой рецидив БКР через шесть месяцев в месте ранее проведенного лечения и повторного сеанса ФДТ, через один год динамического наблюдения ремиссия БКР и регресс ринофимы сохраняются. Описанный способ лечения атравматичен, легко воспроизводим, хорошо переносится больными, безопасен и позволяет у пациентов с БКР в сочетании с ринофимой достичь полной ремиссии обоих заболеваний.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, ринофима, базальноклеточный рак, фотосенсибилизатор на основе хлорина

Введение

Ринофима – патологическое состояние, характеризующееся узловатым разрастанием и утолщением кожи носа, иногда с переходом на кожу щек, лба с гиперплазией сальных желез, расширенными фолликулярными отверстиями, а на поздних стадиях – фиброзом, приводящим к деформации и потере нормальных анатомических контуров носа и лица [1, 2]. Данный процесс рассматривается как результат длительно существующей розацеа и чаще встречается у пациентов мужского пола старше 50 лет [3, 4]. Основным видом лечения данной нозологии является хирургическое удаление гипертрофированных тканей с формированием исходных контуров носа и при необходимости восстановление функции носовых дыхательных путей. Возможно комбинированное применение хирургического и лазерного методов с последующей дермабразией для более точного контурирования носа [5–7]. При лечении ринофимы с помощью лазера наибольшее распространение получили карбоновый лазер (CO₂; 10,600 мкм), диодный лазер (808 нм), эрбиевый лазер (ER: алю-

моиттриевый гранат (YAG), 2940 нм), неодимовый лазер (Nd: YAG, 1064 нм) и лазер KTP (Nd: YAG, 532 мкм) [8]. Любой из перечисленных методов достаточно травматичен и не всегда хорошо переносится пациентами, особенно старшего возраста. Базальноклеточный рак (БКР) представляет собой медленно растущее, местно-деструктурирующее злокачественное немеланоцитарное новообразование кожи с низким метастатическим потенциалом [9]. БКР является самым распространенным злокачественным новообразованием кожи в мире с неуклонным ростом заболеваемости [15]. В дополнение к генетическим факторам, способствующим развитию БКР, основным провоцирующим экзогенным агентом является УФ-излучение, где особое значение имеют эпизоды солнечных ожогов в детстве и подростковом возрасте, а также фототипы I–II кожи [10–14]. С учетом редких случаев формирования БКР на фоне ринофимы выявить их корреляционную связь не представляется возможным. Несмотря на различные теории (травматизация, формирование фиброзного рубцевания, присутст-



Рис. 1. Общий вид лица пациента: нос увеличен в два раза, кожа щек и лба в области переносицы утолщена и гиперемирована



Рис. 2. Нос пациента – крупный план: воспаленная лоснящаяся кожа с расширенными фолликулярными отверстиями, на кончике носа – бляшка округлой формы размерами до 1,8 см в диаметре, покрыта коркой черно-бурого цвета

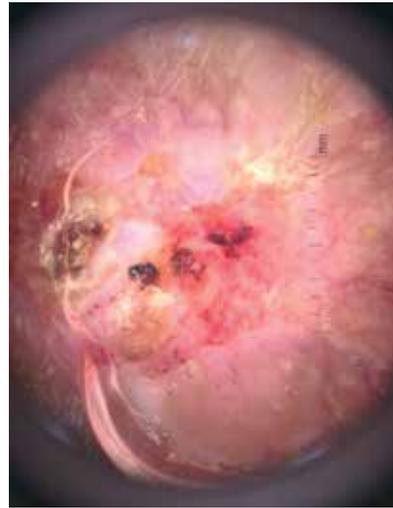


Рис. 3. Неполаризованная дерматоскопия: эрозия, древовидные сосуды среднего и крупного калибра, геморрагическая корка и чешуйки, а также гиперплазированные фолликулярные устья (по периферии)

вующего в ринофиме), одномоментное сочетание этих двух нозологий может объяснять возраст пациентов, а также наиболее частая локализация БКР на коже головы и шеи, включая область носа [1, 16]. Принципы лечения БКР основываются на характеристиках опухоли (размеры, локализация, толщина), количестве очагов, морфологическом типе, а также анамнестических данных (первичное образование или рецидив) и общесоматическом состоянии пациента. На основании этих данных рассматривают следующие методы лечения: хирургический (стандартное иссечение или микрографическая хирургия (Mohs)); лучевая терапия (близкофокусная, дистанционная); местная лекарственная терапия (имиквимод 5%, 5-фторурацил 5%); системная терапия (ингибиторы сигнального пути Hedgehog – висмодегиб, сонидегиб), а также физические деструктивные методы (электроэксцизия, криодеструкция, фотодинамическая терапия (ФДТ)) [17–22]. Принцип ФДТ основан на местном или системном применении светочувствительного соединения – фотосенсибилизатора, интенсивно накапливающегося в патологических тканях. Данные молекулы поглощают свет соответствующей длины волны лазерного излучения, инициируя активацию процессов, приводящих к избирательному разрушению опухолевых клеток путем активации молекул кислорода [23–25]. Широкое распространение получили топические фотосенсибилизаторы с использованием аминолевулиновой кислоты (АМК) и системные фотосенсибилизаторы на основе хлорина (димеглюмин хлорин Е6, моно-L-аспартил-хлорин е6, Фотохлор, Фоторан) в сочетании с длинами волн в диапазоне 600–670 нм при применении диодного лазера [26–29].

Клинический случай

Пациент 79 лет с длительно существующей ринофимой обратился с жалобами на новообразование кожи в области кончика носа. Появление опухоли заметил около 6–8 месяцев назад. Отмечал постепенное увеличение размеров новообразования, появление эрозий на фоне периодической травматизации, без признаков болезненности и зуда.

Локальный статус: нос примерно в два раза увеличен в размерах, ярко-красного цвета, его кожа утолщена, содержит расширенные фолликулярные отверстия. Щеки и лоб над переносицей гиперемированы, утолщены, отечны, фолликулярный рисунок подчеркнут. На коже кончика носа определяется новообразование в виде бляшки размерами до 1,8 см в диаметре, округлой формы, темно-красного цвета, на поверхности бляшки – корка черно-бурого цвета. Под коркой – эрозия, которая при снятии корки кровоточит. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Дерматоскопическое исследование новообразования кожи кончика носа: определяются структуры по типу «хризалид», древовидные сосуды среднего и крупного калибра, геморрагическая корка, эрозия и чешуйки, а также гиперплазированные фолликулярные устья.

Остальной кожный покров и видимые слизистые свободны от высыпаний, придатки кожи не изменены. Клинический диагноз: «базальноклеточный рак кожи кончика носа cT1N0M0 I st.» (рис. 1–3).

Проведено цитологическое исследование скарификата с новообразования кончика носа, по результатам которого клинический диагноз БКР подтвержден. С учетом локализации образования, возраста пациента и наличия сопутствующего дерматологического



Принцип ФДТ основан на местном или системном применении светочувствительного соединения – фотосенсибилизатора, интенсивно накапливающегося в патологических тканях. Данные молекулы поглощают свет соответствующей длины волны лазерного излучения, инициируя активацию процессов, приводящих к избирательному разрушению опухолевых клеток путем активации молекул кислорода

заболевания (ринофима) онкологическим консилиумом рекомендовано проведение ФДТ новообразованного кончика носа.

При госпитализации: через два часа после системного введения раствора Фоторана в дозировке 1 мг/кг проведены флуоресцентная диагностика и спектроскопия. Уточнены границы опухоли, проведен сеанс лазерного облучения. Суммарная доза дистанционного облучения: WS (доза световой энергии) – 100 Дж/см²; PS (плотность мощности излучения) – 250 мВт/см², длина волны – 662 нм. Одновременно проведен сеанс лазерной гипертермии опухоли при температуре 43 °С продолжительностью 20 минут с PS 6000 мВт/см².

Через шесть месяцев после проведенного лечения пациент приглашен на контрольный осмотр для диспансерного наблюдения. При клиническом осмотре отмечены значительное уменьшение размеров носа, восстановление его естественной анатомической

формы, исчезновение эритемы и отечности кожи, уменьшение выраженности фолликулярных отверстий. За предшествующий период наблюдения дополнительное лечение розацеа (ринофимы) не проводилось. На кончике носа определяется рубцовый дефект белесоватого цвета после проведенной ФДТ, с краевым участком рецидива БКР в виде очаговой эритемы до 0,5 см в диаметре, подтвержденного на основании дерматоскопического и цитологического исследований. С учетом результата ФДТ на очаг БКР и положительного эффекта на течение сопутствующего заболевания (ринофимы) онкологическим консилиумом рекомендовано проведение повторной ФДТ рецидива БКР кожи кончика носа с исходными параметрами (рис. 4–6).

При контрольном осмотре через 12 месяцев с момента первого сеанса ФДТ отмечено отсутствие клинических и дерматоскопических признаков БКР кожи кончика носа, а также стойкий регресс ринофимы (рис. 7–9).

Обсуждение

На момент проведения данного исследования в национальной медицинской библиотеке PubMed был описан только один случай применения ФДТ при ринофиме [30]. В представленной публикации от 2004 г. исходно использовалось пероральное введение фотосенсибилизатора из группы порфиринов (АМК). При появлении рецидива, а также индивидуальной непереносимости пероральный метод был заменен на местное применение АМК в виде 20% мази, также с последующим рецидивом ринофимы.



Рис. 4. Общий вид лица пациента спереди через шесть месяцев после сеанса ФДТ: нос уменьшился в размерах, имеет естественную анатомическую форму, обычной окраски, на коже кончика носа – рубцовый дефект белесоватого цвета с коркой желтоватого цвета до 5 мм в диаметре по краю рубца справа



Рис. 5. Общий вид лица пациента справа через шесть месяцев после сеанса ФДТ: отечность и гиперемия щек разрешились, на коже остались только вторичные гиперпигментные пятна



Рис. 6. Неполяризованная дерматоскопия: корка желтоватого цвета, мелкие древовидные сосуды по ее краю, белесоватая беструктурная область, соответствующая рубцу



Рис. 7. Общий вид лица пациента спереди через 12 месяцев после первого сеанса ФДТ: нос имеет естественную анатомическую форму, обычную окраску, на коже кончика носа – рубцовый дефект белесоватого цвета



Рис. 8. Общий вид лица пациента справа через 12 месяцев после первого сеанса ФДТ: отечность и гиперемия кожи щек и лба разрешились

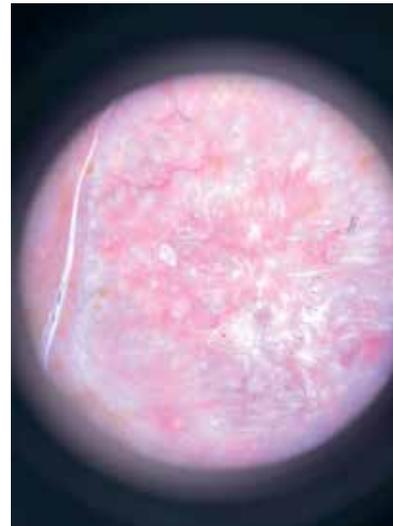


Рис. 9. Поляризованная дерматоскопия: белые структуры (по типу «хризалид») на месте рубца

Представленный клинический случай показывает, что однократный сеанс ФДТ с системным (парентеральным) введением фотосенсибилизатора на основе хлорина может давать стойкий регресс ринофимы. С учетом того что метод ФДТ активно применяется при розацеа, следует расширить его терапевтические показания до запущенных форм розацеа-ринофимы, а также ринофимы в сочетании с БКР с применением фотосенсибилизаторов на основе хлорина.

Заключение

Несмотря на редкое сочетание, различный патогенез и клинические проявления, и БКР кожи, и ринофима характеризуются местными изменениями

кожи и мягких тканей, приводящими к их деформации и нарушениям анатомических контуров лица. В связи с этим в комплекс лечебных мероприятий должно входить не только радикальное удаление патологически измененных тканей, но и достижение приемлемого эстетического результата без риска осложнений для пациентов. Описанный клинический случай демонстрирует атравматичность метода ФДТ и, несмотря на краевую рецидив БКР, его эффективность в долгосрочной перспективе (через год) как в отношении ринофимы, так и БКР. Предложенный способ лечения легко воспроизводим, хорошо переносится больными, безопасен, позволяет у пациентов с БКР в сочетании с ринофимой достичь полной ремиссии. ●

Литература

1. Vishwas K.V., Raju B.P., Nagaraju U. Managing rhinophyma by trimodal therapy-novel approach. Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2017; 69 (2): 176–180.
2. Little S.C., Stucker F.J., Compton A., Park S.S. Nuances in the management of rhinophyma. Facial Plast. Surg. 2012; 28 (2): 231–237.
3. Liu A., Al-Lami A., Kapoor K. Rhinophyma: when red nose day is no laughing matter. Br. J. Gen. Pract. 2019; 69 (680): 137.
4. Somogyvári K., Battyáni Z., Móricz P., Gerlinger I. Radiosurgical excision of rhinophyma. Dermatol. Surg. 2011; 37 (5): 684–687.
5. Sadick H., Goepel B., Bersch C., et al. Rhinophyma: diagnosis and treatment options for a disfiguring tumor of the nose. Ann. Plast. Surg. 2008; 61 (1): 114–120.
6. Madan V., Ferguson J.E., August P.J. Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients. Br. J. Dermatol. 2009; 161 (4): 814–818.
7. Chauhan R., Loewenstein S.N., Hassanein A.H. Rhinophyma: prevalence, severity, impact and management. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2020; 13: 537–551.
8. Di Stefani A., Chimenti S. Basal cell carcinoma: clinical and pathological features. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2015; 150 (4): 385–391.
9. Dika E., Scarfi F., Ferracin M., et al. Basal cell carcinoma: a comprehensive review. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21 (15): 5572.
10. Naldi L., DiLandro A., D'Avanzo B., Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-control study. J. Am. Acad. Dermatol. 2000; 42: 446–452.



11. Wehner M.R., Shive M.L., Chren M.-M., et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345: e5909.
12. Sacchelli L., Baraldi C., Misciali C., et al. Neoplastic leg ulcers. *Dermatopathology*. 2018; 5: 113–116.
13. Dika E., Patrizi A., Fanti P.A., et al. Two synchronous periungual BCC treated with Mohs surgery. Nail polish related? *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2013; 32: 161–163.
14. Misciali C., Dika E., Fanti P.A., et al. Frequency of malignant neoplasms in 257 chronic leg ulcers. *Dermatol. Surg.* 2013; 39: 849–854.
15. Chlebicka I., Stefaniak A.A., Bieniek A., et al. Basal cell carcinoma within rhinophyma: coincidence or relationship? *Postepy Dermatol. Alergol.* 2021; 38 (5): 855–857.
16. Correia de Sá T.R., Silva R., Lopes J.M. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncol.* 2015; 11 (22): 3011–3021.
17. Van Loo E., Mosterd K., Krekels G.A.M., et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur. J. Cancer.* 2014; 50: 3011–3020.
18. Nahhas A.F., Scarbrough C.A., Trotter S. A review of the global guidelines on surgical margins for nonmelanoma skin cancers. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2017; 10: 37–46.
19. Peris K., Fargnoli M.C., Garbe C., et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur. J. Cancer.* 2019; 118: 10–34.
20. Schön M.P., Schön M. Imiquimod: mode of action. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157: 8–13.
21. Arits A.H.M.M., Mosterd K., Essers B.A., et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 647–654.
22. Morton C.A., Dominicus R., Radny P., et al. A randomized, multinational, noninferiority, phase III trial to evaluate the safety and efficacy of BF-200 aminolaevulinic acid gel vs. methyl aminolaevulinate cream in the treatment of nonaggressive basal cell carcinoma with photodynamic therapy. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179: 309–319.
23. Kharkwal G.B., Sharma S.K., Huang Y.-Y., et al. Photodynamic therapy for infections: clinical applications. *Lasers Surg. Med.* 2011; 43 (7): 755–767.
24. Sperandio F.F., Huang Y.-Y., Hamblin M.R. Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2013; 8 (2): 108–120.
25. Nowak-Stepniowska A., Pergoł P., Padzik-Graczyk A. Photodynamic method of cancer diagnosis and therapy – mechanisms and applications. *Postepy Biochem.* 2013; 59 (1) 53–63.
26. Yoon I., Li J.Z., Shim Y.K. Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy. *Clin. Endosc.* 2013; 46 (1): 7–23.
27. Moriwaki K., Sawada T., Akiyama M., et al. Synthesis and photophysical properties of S-Mannosylated chlorins and their effect on photocytotoxicity in HeLa cells. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2018; 91: 230–236.
28. Gomaa I., Ali S.E., El-Tayeb T.A., et al. Chlorophyll derivative mediated PDT versus methotrexate: an in vitro study using MCF-7 cells. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2012; 9 (4): 362–368.
29. Amari N., Ando I., Wakugawa M. Photodynamic therapy for rhinophyma. *J. Dermatol.* 2004; 31 (9): 771–772.

Regression of Rhinophyma on the Background of Photodynamic Therapy of Basal Cell Carcinoma of the Skin of the Tip of the Nose

R.A. Ravodin, PhD, Prof.^{1,2}, L.S. Kruglova, PhD, Prof.², S.P. Seleznev¹

¹ City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

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

The article describes a case of regression of rhinophyma against the background of photodynamic therapy of basal cell carcinoma of the skin of the nose tip. After a single session of photodynamic therapy using a systemic photosensitizer based on chloride (photoran), there was a significant decrease in the size of the nose (rhinophyma), the disappearance of erythema, puffiness, and the formation of the initial contours of the face of this anatomical area. Despite the marginal recurrence of basal cell carcinoma after six months at the site of previous treatment and a repeat session of photodynamic therapy, after one year of dynamic follow-up, remission of basal cell carcinoma and regression of rhinophyma persist. The described method of treatment is atraumatic, easily reproducible, well tolerated by patients, safe and allows patients with basal cell carcinoma in combination with rhinophyma to achieve complete remission of both diseases.

Keywords: photodynamic therapy, rhinophyma, basal cell carcinoma, photosensitizer based on chloride

XVI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского

«Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»

25–27 марта 2024 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Европы, д. 2 (проезд до ст. метро «Киевская»)

Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова
- Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия Российской Федерации
- Экология и эволюция возбудителей инфекционных болезней. Роль методов молекулярно-генетического анализа в системе мониторинга возникающих эпидемиологических угроз и ситуаций
- Инфекция COVID-19: молекулярная эпидемиология, иммунопатогенез и эволюция терапевтических подходов
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых: острые респираторные инфекции, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, природно-очаговые инфекции, тропические и паразитарные болезни и др.
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Новые методы и алгоритмы лабораторной диагностики инфекционных болезней. Индикации их возбудителей
- Проблемы антибактериальной и противовирусной терапии инфекционных болезней
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Проблемы профилактики инфекционных болезней и оценки поствакцинального иммунитета

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до 01 февраля 2024 г. направить заявку в Оргкомитет на сайте <https://congress-infection.ru/>.

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе Конгресса.

Телефон/факс: +7 (925) 518-4791

E-mail: congress-infection@pcr.ru

Усенко Денис Валериевич

Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте <https://congress-infection.ru/> (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

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

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис Robokassa на сайте <https://congress-infection.ru/> не позднее 19 января 2024 года.

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Правила оформления тезисов размещены на сайте. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие студенты 5 и 6 курсов медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 19 февраля 2024 года прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы, заверенное подписью руководителя учреждения, объемом не более двух страниц текста. Участие в конкурсе бесплатное.

Авторы принятых работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых, которая пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 25–27 марта 2024 года.

Выставка

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

Гостиница

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

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация участников и тезисы

Тел./факс: (495) 139-8070, (968) 916-9537; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: zsv@mm-agency.ru. Телефон: +7 (925) 839-6397

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: mtv@mm-agency.ru. Телефон: +7 (495) 517-7055

Усенко Денис Валериевич. E-mail: congress-infection@pcr.ru. Телефон: +7 (925) 518-4791

Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Генеральный
информационный спонсор

www.phdynasty.ru



Реклама



Протеогликаны волосяного фолликула и эффективность заместительной протеогликановой терапии при разных формах потери волос

Рассмотрению новейших методов терапии алопеции был посвящен симпозиум «Протеогликаны волосяного фолликула и эффективность заместительной протеогликановой терапии при разных формах потери волос», организованный компанией «Гленмарк» в рамках XX Научно-практической конференции «Точность. Эффективность. Безопасность» (Москва, 11 декабря 2023 г.). На симпозиуме ведущие российские эксперты представили современные данные о роли протеогликанов в формировании и поддержании жизненного цикла волосяных фолликулов кожи головы и эффективных возможностях препарата Нуркрин в восстановлении естественного цикла роста волос.



Профессор, д.м.н.
Е.А. Аравийская

Профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н. Елена Александровна АРАВИЙСКАЯ в начале выступления акцентировала внимание на некоторых особенностях строения дермы и напомнила, что дерма представлена сетчатым (образованным рыхлой

Заместительная терапия протеогликанами: новые точки приложения

(волокнистой) соединительной тканью) и сосочковым (образованным плотной неоформленной волокнистой тканью) слоями. В состав дермы входят разные клеточные элементы, межклеточный матрикс, волокна. В межклеточном матриксе дермы находится резервуар факторов роста. Протеогликаны (ПГ) являются компонентом межклеточного матрикса. Это макромолекулы, которые состоят из осевого протеина, ковалентно связанного с одной или несколькими цепочками гликозаминогликанов с помощью O-(серин/треонин)- или N-(аспарагин)-связи. ПГ имеют значительную долю углеводного компонента в виде дисахаридов, которые, многократно дублируясь, образуют олиго- и полисахаридные цепи (гликаны). ПГ содержат белковый компонент, осуществляющий связь с углеводами через

серин и аспарагин. Биологический код ПГ – третий по значимости после кода ДНК и белка^{1,2}. Установлено, что у человека в соединительной ткани насчитывается более тысячи разных видов ПГ и каждый их вид выполняет четко обозначенную функцию. ПГ связываются с рядом других белков, в том числе с факторами роста. Это приводит к локализации факторов роста в специфических участках тканей и защищает их от деградации внеклеточными протеазами^{3,4}. Функции ПГ в регуляции процесса роста волос весьма разнообразны. Например, трансмембранные ПГ участвуют в морфогенезе фолликулов на уровне эпителия и клеток дермальных сосочков, обеспечивают взаимодействие между эпителием и мезенхимой, являющиеся обязательным элементом для формирования волосяного фолли-

¹ Кольман Я., Рем К. Наглядная биохимия. М.: Лаборатория знаний, 2023.

² Malgouyres S., Thibaut S., Bernard V.A., et al. Proteoglycan expression patterns in human hair follicle. Br. J. Dermatol. 2008; 158 (2): 234–242.

³ Горячкина В.Л., Иванова М.Ю., Цомартова Д.А. Физиология волосяных фолликулов. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18: 51–54.

⁴ Stenn K.S., Raus R. Control of hair follicle cycling. Physiol. Rev. 2001; 81 (1): 449–494.



Симпозиум компании «Гленмарк»

кула (ВФ)^{5,6}. ПГ формируют определенную микросреду волосяного фолликула с «резервуаром» факторов роста, способствующих поддержанию гомеостаза и контроля роста волосяных фолликулов⁷.

В регулировании цикла развития волосяного фолликула участвуют такие специфические ПГ, как декорин, версикан и синдекан⁵⁻⁷. Наибольшая концентрация ПГ определяется в анагеновую фазу, а во время фазы катагена и особенно фазы телогена их содержание значительно уменьшается⁸.

Согласно литературным источникам, ПГ способны осуществлять индукцию анагена с помощью активации факторов роста и стимуляции пролиферации клеток, а также поддержание анагена вследствие модуляции и поддержки фибриллогенеза, благодаря антиапоптотическим свойствам и с помощью поддержания активности стволовых клеток⁹⁻¹². ПГ обладают противовоспалительной активностью, в том числе и вследствие регуляции Wnt-сигнального пути, формирования барьера вокруг фолликулов и снижения экспрессии медиаторов воспаления^{13,14}.

Установлено, что экспрессия определенных ПГ значительно снижена в андроген-чувствительных во-

Новое понимание патогенеза выпадения волос предполагает разные причины, связанные с укорочением фазы анагена, удлинением фазы телогена, отсроченным переходом из фазы телогена в фазу нового анагена (кеноген), субклиническим воспалением. Общими причинами различных видов алопеции являются нарушение нормального цикла роста волос и дефицит ПГ

лосяных фолликулах как на генном, так и на белковом уровнях¹⁵. Предполагаемыми триггерами дисметаболизма ПГ в ВФ считаются андрогены из-за их способности подавлять синтез компонентов внеклеточного матрикса дермальными фибробластами^{16,17}. Это приводит к индуцируемому снижению концентрации ПГ в волосяном фолликуле и вокруг него в период анагена, или фолликулярной гипогликемии (ФГГ)¹⁷. Длительно существующая ФГГ приводит к постепенному укорачиванию фазы анагена, гипотрофии и атрофии восприимчивости ВФ, то есть к развитию протеогликановой фолликулярной атрофии (ПФА). Это лежит в основе ключевых проявлений выпадения волос у мужчин и женщин, заключающейся в укорочении анагена и ми-

ниатюризации фолликулов⁸. ФГГ смещает баланс анаболических/катаболических путей и приводит к прогрессивной миниатюризации фолликула (ПФА) и переходу от терминального к пушковому волосу.

Новое понимание патогенеза выпадения волос предполагает разные причины, связанные с укорочением фазы анагена, удлинением фазы телогена, отсроченным переходом из фазы телогена в фазу нового анагена (кеноген), субклиническим воспалением. Общими причинами различных видов алопеции являются нарушение нормального цикла роста волос и дефицит ПГ. В связи с этим современным подходом к решению проблемы выпадения волос является заместительная терапия ПГ^{18,19}.

⁵ Westgate G.E., Messinger A.G., Watson L.P., Gibson W.T. Distribution of proteoglycans during the hair growth cycle in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 96 (2): 191–195.

⁶ Couchman J.R. Hair follicle proteoglycans. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 101 (1): 605–645.

⁷ Rahmani M., Wong B.W., Wong B.W., et al. Versican: signaling to transcriptional control pathways. *Can. J. Pharmacol.* 2006; 84: 77–92.

⁸ Wadstein J., Thom E., Gadzhigoroeva A. Integral roles of specific proteoglycans in hair growth and hair loss: mechanisms behind the bioactivity of proteoglycan replacement therapy with Nourkrin® with Marilex® in pattern hair loss and telogen effluvium. *Dermatol. Res. Pract.* 2020; 2020: 8125081.

⁹ Kresse H., Schönherr E. Proteoglycans of the extracellular matrix and growth control. *J. Cell. Physiol.* 2001; 189 (3): 266–274.

¹⁰ Theocharis A.D., Skandalis S.S., Tzanakakis G.N., Karamanos N.K. Proteoglycans in health and disease: novel roles for proteoglycans in malignancy and their pharmacological targeting. *FEBS J.* 2010; 277 (19): 3904–3923.

¹¹ Geng Y., McQuillan D., Roughley P.J. SLRP interaction can protect collagen fibrils from cleavage by collagenases. *Matrix Biol.* 2006; 25 (8): 484–491.

¹² Du Gros D.L., LeBaron R.G., LeBaron R.G. Association of versican with dermal matrices and its potential role in hair follicle development and cycling. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 105 (3): 426–431.

¹³ Paus R., Ito N., Takigawa M., Ito T. The hair follicle and immune privilege. *Symp. Proc.* 2003; 8 (2): 426–431.

¹⁴ Sashinami H., Asano K., Yoshimura S., et al. Salmon proteoglycan suppresses progression of mouse experimental autoimmune encephalomyelitis via regulation of Th17 and Foxp3(+) regulatory T cells. *Life Sci.* 2012; 91 (25–26): 1263–1269.

¹⁵ Soma T., Tajima M., Kishimoto J., et al. Hair cycle-specific expression of versican in human hair follicles. *J. Dermatol. Sci.* 2005; 39 (3): 147–154.

¹⁶ Randall V.A., Thornton M.J., Hamada K., et al. Mechanism of androgen action in cultured dermal papilla cells derived from human hair follicles with varying responses to androgens in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 98 (6): 865–915.

¹⁷ Randall V.A., Thornton M.J., Hamada K., Messinger A.G. Androgen action in cultured dermal papilla cells from human hair follicles. *Skin Pharmacol.* 1994; 7 (1–2): 20–26.

¹⁸ Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10 (10): 768–777.

¹⁹ Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11 (6): 433–441.

XX Научно-практическая конференция
«Точность. Эффективность. Безопасность»

Восполнение количества ПГ с помощью заместительной терапии ПГ способствует индуцированию и пролонгированию фазы роста, что приводит к улучшению и оптимизации естественного цикла роста волос. Заместительная терапия ПГ служит базовой терапией при разных видах потери волос, в том числе возрастных²⁰.

Эффекты заместительной терапии ПГ обусловлены регуляторной ролью в циклических механизмах развития волосяного фолликула (активация и продление фазы анагена до 85–90% от общей продолжительности жизни), устранением миниатюризации и атрофии ВФ, поддержанием нормального баланса сигнальных молекул и активности стволовых клеток в зоне bulge, противовоспалительным и антиоксидантным действием⁸.

Нуркрин – универсальное средство нового поколения для заместительной терапии разных форм алопеции. В состав Нуркрин входит запатентованный комплекс Марилекс шестого поколения – фракционированный рыбный экстракт с тремя специфичными ПГ – версиканом, декорином и синдеканом (300 мг). Марилекс является ферментативно-экстрагированным комплексом природных ПГ. Помимо этого, в состав Нуркрин входят биотин (15 мг), оказывающий влияние на состояние липидов в волосе и препятствующий преждевременному поседению, а также аскорбиновая кислота (20 мг), нормализующая тонус капилляров, улучшающая микроциркуляцию волоса⁵.

Продукты Нуркрин, сертифицированные и официально зарегистри-

рованные в России, производятся в Дании и широко применяются в 46 странах мира.

Профессор Е.А. Аравийская особо подчеркнула, что Нуркрин – это не витаминный комплекс, а продукт современного направления заместительной терапии ПГ. Для восстановления естественного цикла волос при разных формах алопеции у женщин и у мужчин требуется много времени, обычно около полугода. Поэтому Нуркрин для женщин и Нуркрин для мужчин рекомендуется принимать по две таблетки в сутки в течение четырех – шести месяцев. При необходимости курс можно повторить или продолжить.

Результаты клинических исследований подтвердили способности входящих в состав Нуркрин специфических ПГ улучшать функции жизненного цикла волосяных фолликулов.

В британском рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 3000 женщин было показано, что после шестимесячной терапии Нуркрином в среднем рост волос у пациенток увеличился на 35,7% по сравнению с группой плацебо. При этом 90% женщин, применявших Нуркрин, сообщили об увеличении количества новых волос, улучшении внешнего вида и качества волос²¹.

В 2020 г. были опубликованы результаты проведенного в Бразилии исследования, в которое были включены 67 пациенток (средний возраст – 42,7 года) с диффузной алопецией по женскому типу, телогеновым выпадением волос тяжелого и среднетяжелого течения. Через три – шесть месяцев

терапии Нуркрином более 90% женщин сообщили об улучшении роста волос, а также внешнего вида и качества волос, практически все участницы исследования (97–100%) были удовлетворены действием препарата Нуркрин.

В мексиканском исследовании приняли участие 86 женщин (средний возраст – 41,2 года) с диффузным выпадением волос по женскому типу или телогеновой алопецией. Уже через три месяца применения препарата Нуркрин 95% участниц исследования отметили улучшение роста волос, 97% – улучшение внешнего вида и качества волос, 85% пациенток ощутили чувство удовлетворенности и уверенности, 94% женщин выразили удовлетворение приемом препарата Нуркрин²².

Нуркрин стал тем универсальным средством, которое способствовало решению проблемы выпадения волос в период пандемии COVID-19.

По данным литературы, алопеция (телогеновая, анагеновая, гнездная, преждевременное поседение и др.) отмечается у 1/4 пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией²³. Телогеновая алопеция при COVID-19 возникает в течение одного – трех месяцев в ответ на выброс провоспалительных цитокинов, прием препаратов, стресс, характеризуется довольно длительным периодом восстановления (до 18 месяцев) и ассоциируется с тяжестью течения заболевания^{24, 25}.

Коронавирусная инфекция сопровождается цитокиновым штормом. Повышенная выработка провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин 1 и фактор

²⁰ Kishimoto J., Ehama R., Wu L. et al. Selective activation of the versican promoter by epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999; 96 (13): 7336–7341.

²¹ Thom E. Nourkrin: objective and subjective effects and tolerability in persons with hair loss. J. Int. Med. Res. 2006; 34 (5): 514–519.

²² Wadstein J., Almutawa F.A., Al-Ramal H. Positive effects of Nourkrin® Woman with Marilex® on hair growth and appearance leads to a high level of patient satisfaction – a clinical study on women with diffuse hair loss from the Arabian countries of the Gulf Cooperation Council. Dermatol. Res. Skin Care. 2023; 7 (3): 147–151.

²³ Wambier C., Vaño-Galván S., Vaño-Galván S., et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: the "Gabrin sign". JAAD. 2020; 69: 680–682.

²⁴ Zhu Z., Ye Y., Cao H., et al. Clinical and dermoscopic manifestations of acute telogen effluvium. J. Clin. Dermatol. 2017; 42 (2): 89–92.

²⁵ Mieczkowska K., Deutsch A., Borok J., et al. Telogen effluvium a sequela of COVID-19. Int. J. Dermatol. 2021; 60 (1): 122–124.



Симпозиум компании «Гленмарк»

некроза опухоли альфа, вызывает преждевременный переход в катаген, в значительной степени подавляет синтез ПГ²⁶. Заместительная терапия ПГ, в частности препаратом Нуркрин, препятствует наступлению катагена и индуцирует фазу анагена, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие вследствие снижения выраженности воспаления, а также защитное действие против ишемического повреждения.

В последние годы в мире все более популярным методом становится пересадка волос у пациентов с распространенными формами андрогенной алопеции. Однако подобная операция сопряжена с определенными рисками, например, в виде локального телогенового выпадения волос. Поэтому пациентам с продолжающимся на момент операции поредением волос рекомендует-

ся проводить поддерживающую терапию. С этой целью традиционно используются миноксидил и финастерид, витамины, минералы. Перспективным направлением является применение заместительной терапии ПГ на фоне оперативного лечения.

Тем не менее ни миноксидил, ни финастерид не улучшают метаболизм фолликулярных ПГ. Для устранения этого нарушения, лежащего в основе патологии, требуется целенаправленная терапия, способная регулировать ФГГ и предотвращать ПФА. Применение препарата Нуркрин в комбинации с финастеридом или миноксидилом для местного применения дополняет и повышает эффективность терапии.

Нуркрин действует в синергии с финастеридом и миноксидилом. После пересадки волос благодаря уникальным анаген-индуциру-

ющим и катаген-подавляющим свойствам комплекса Марилекс, входящего в состав Нуркрина, обеспечиваются поддержка нормального роста оставшихся фолликулов в реципиентной зоне, стимуляция анагена в пересаженных фолликулярных единицах, предотвращение миниатюризации в восприимчивых фолликулах с течением времени²⁷. Комбинация Нуркрин с финастеридом или миноксидилом приводит к более мощному блокированию рецепторов андрогенов и более эффективному предотвращению поредения волос и их выпадения.

В заключение профессор Е.А. Аравийская отметила, что Нуркрин, содержащий уникальный комплекс ПГ в сочетании с важными для восстановления волос дополнительными компонентами, является универсальным препаратом заместительной терапии ПГ.

Эффективность применения специфичных для волос протеогликанов в трихологической практике

По словам руководителя отдела клинической дерматовенерологии и косметологии Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, д.м.н. Аиды Гусейхановны ГАДЖИГОРОЕВОЙ, декорин, версикан и синдекан являются ключевыми ПГ волосяного фолликула. Декорин и версикан активно выражены в дермоэпидермальном соединении и оболочке соединительной ткани ВФ. Версикан и синдекан активно проявляются в момент анагенового роста фолликула¹². Экзогенное введение декорина *in vitro* уско-

ряет анаген, что оценивает его как положительный регулятор цикла волос²⁸. Декорин также функционирует как компонент ниши стволовых клеток, и его снижение связано со старением волос²⁹. Периодическая экспрессия версикана и декорина в высокоактивных частях ВФ поддерживает метаболическую активность пролиферирующих и стволовых клеток.

ПГ – это не ксенобиотики, а собственные белковые структуры, которые полностью усваиваются организмом и достигают своих биологических мишеней, оказывая протекторное действие на рост



Профессор, д.м.н.
А.Г. Гаджигорова

волос. Максимальная концентрация ПГ в плазме может измеряться от двух до четырех часов, а период полувыведения составляет около шести часов, поэтому кратность применения ПГ составляет два раза в день.

²⁶ Gadzhigoroeva A., Guzman D., Firooz A. COVID-19 can exacerbate pattern hair loss and trigger telogen effluvium – the role of proteoglycan replacement therapy with Nourkrin® in clinical treatment of COVID-19 associated hair loss. J. Dermatol. Res. 2021; 7 (2): 103.

²⁷ The International Society of Hair Restoration Surgery (ISHRS). ISHRS 2020 Practice Census results. <https://ishrs.org/ishrs-practice-census-infographic/>.

²⁸ Shigeki I., Itami S. A newly discovered linkage between proteoglycans and hair biology: decorin acts as an anagen inducer. Exp. Dermatol. 2014; 23: 547–548.

²⁹ Miyachi K., Yamada T., Kawagishi-Hotta M., et al. Extracellular proteoglycan decorin maintains human hair follicle stem cells. J. Dermatol. 2018; 45 (12): 1403–1410.

XX Научно-практическая конференция
«Точность. Эффективность. Безопасность»

Декорин, версикан и синдекан являются основными специфическими ПГ, входящими в состав комплекса Марилекс шестого поколения продукта Нуркрин. Заместительная терапия Нуркрином способна сокращать выпадение волос, улучшать рост и качество волоса у мужчин и женщин. Нуркрин для мужчин и Нуркрин для женщин имеют практически идентичный состав. Небольшое отличие обусловлено наличием в составе Нуркрин для мужчин витамина С в виде экстракта ацеролы и пажитника сенного в сочетании с экстрактом рыбьего жира.

Далее А.Г. Гаджигороева сфокусировала свое выступление на международном и российском опыте применения заместительной терапии продуктом Нуркрин в трихологической практике.

Как известно, потеря волос по женскому типу (ПВЖТ) и телогеновое выпадение волос (ТВВ) являются наиболее частой формой алопеции у женщин. Проведенные в странах Латинской Америки, Великобритании и Европе клинические исследования показали эффективность применения заместительной протеогликановой терапии (ЗПТ) с использованием ПГ морского происхождения (Нуркрин с Марилексом) у женщин с подобным типом потери волос.

В обсервационном многоцентровом когортном исследовании с шестимесячным периодом наблюдения оценивали эффективность и степень удовлетворенности ЗПТ с использованием препарата Нуркрин Вумен (600 мг Марилекса в день) у 108 жительниц Дубая и Абу-Даби (средний возраст – 34 года) с диагнозом ПВЖТ и ТВВ²². Согласно полученным результатам, 95% женщин отметили улучшение роста волос, внешнего вида и качества волос, около 97% пациенток остались удовлетворены результатами терапии.

Изучению клинической эффективности комплексной терапии различных типов алопеции было посвящено клиническое исследование, проведенное специалистами в клинике «Институт красивых волос»³⁰. В исследование были включены 56 человек (46 женщин и 10 мужчин), в большинстве своем с андрогенной алопецией (АГА), а также с острым постковидным выпадением волос и хронической ТВВ.

Завершили исследование 42 пациента. Результаты лечения с контролем фототрихограммы (ФТГ) определялись у 14 пациентов с АГА, у одной пациентки с острым ТВВ и у трех пациенток с хроническим ТВВ. У подавляющего большинства пациентов отмечалась положительная динамика, у двух она отсутствовала.

Комплексная терапия с применением Нуркрин в течение четырех месяцев продемонстрировала положительный эффект: плотность волос увеличилась с 212 до 232 ед/см², показатели vellusa снизились с 18,2 до 16%, телогена – с 20 до 17,6%, суммарная толщина волос увеличилась с 11,4 до 12,4 мкм.

Далее эксперт привела пример эффективности использования препарата Нуркрин в комплексной терапии хронического телогенового выпадения волос.

Пациентка К., 25 лет. Обратилась с жалобами на выпадение волос в течение пяти лет. Соматически здорова. Диагноз: «хроническое телогеновое выпадение волос». Пациентке было назначено комплексное лечение препаратом Нуркрин по одной таблетке два раза в день в течение четырех месяцев в сочетании с плазмотерапией (PRP) № 3 один раз в месяц. Эффективность такого подхода была подтверждена результатами ФТГ: плотность роста волос увеличилась с 290 до 300 ед/см², показатель vellusa снизился с 11,6 до 2,5%, те-

логена – с 20 до 10,2%, суммарная толщина волос увеличилась с 17,4 до 21,4 мкм.

Назначение заместительной протеогликановой терапии для улучшения клинической эффективности комплексного лечения андрогенной алопеции у здоровых пациентов является патогенетически целесообразным, поскольку при этой форме выпадения волос снижается синтез специфических для ВФ ПГ. Синдекан и декорин способны противодействовать уменьшению размеров и атрофии ВФ, версикан и декорин инициируют регуляцию и пролонгирование анагена, декорин реализует антифиброзную функцию вследствие способности в естественных условиях ингибировать фактор некроза опухоли бета, который отвечает за патологическое рубцевание и фиброз.

В исследовании 14 пациентам с АГА (потеря волос по мужскому и женскому типу) и контролем ФТГ проводилась комплексная терапия с применением продукта Нуркрин. В одной группе к Нуркрину добавляли топический миноксидил 5% и PRP-терапию (n = 3) или миноксидил 5% (n = 7), в двух других группах – топический косметический лосьон (n = 3) или метод аутологичной стромально-васкулярной активации роста волос (n = 1).

По результатам исследования, включение Нуркрин в комплексную терапию способствовало увеличению плотности волос с 208 до 225 ед/см², снижению vellusa с 19 до 15%, увеличению суммарной толщины волос с 11,2 до 12,1 мкм. Благоприятное влияние PRP-терапии в сочетании с ПГ на регенерацию демонстрируют данные клинических исследований. Результаты конфокальной микроскопии подтвердили способность PRP и декорина стимулировать образование миофибрилл. Более того, в сочетании PRP с декорином выявлены дополнительные

³⁰ Гаджигороева А.Д., Романова Ю.Ю., Вавилов В.В., Маркова Ю.А. Изучение клинической эффективности комплексной терапии различных типов алопеций с применением протеогликановой заместительной терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2023; 4: 490–498.



Симпозиум компании «Гленмарк»

синергетические эффекты в виде стимуляции процессов регенерации мышц. PRP-терапия может не только предотвращать фиброз, но и стимулировать развитие мышц, особенно в сочетании с декорином как ингибитором фактора некроза опухоли бета.

Эксперт поделилась собственным опытом успешного использования комплексного подхода к терапии АГА. Пациенту с АГА третьей стадии по шкале Норвуда было назначено комплексное лечение по схеме: топический миноксидил 5% два раза в день в комбинации с PRP-терапией и приемом продукта Нуркрин для мужчин по одной таблетке два раза в день в течение пяти месяцев. Благодаря такому подходу удалось значительно улучшить состояние волос у пациента.

Примером эффективного использования комплексного подхода является лечение пациента 28 лет с АГА, который получал терапию топическим миноксидилом 5% в комбинации с приемом продукта Нуркрин по одной таблетке два раза в день в течение четырех месяцев. Данная терапия способствовала предотвращению выпадения волос и возобновлению их роста. Результаты ФГТ показали увеличение плотности волос с 245 до 270 ед/см², снижение веллуса с 20 до 13%, телогена – с 39 до 21%, увеличение суммарной толщины волос с 10,3 до 13,5 мкм.

А.Д. Гаджигороева также привела пример успешного применения стромально-васкулярной активации волос в комплексе с продуктом Нуркрин при андрогенной алопеции. У пациентки 33 лет с АГА через четыре месяца комплексной терапии по схеме: миноксидил 5% один раз в день с дополнением стимуляцией стромально-васкулярной фракцией однократно и приемом препарата Нуркрин по одной таблетке два раза в день – увеличилась плотность волос.

Примером эффективного использования комплексного подхода является лечение пациента 28 лет с АГА, который получал терапию топическим миноксидилом 5% в комбинации с приемом продукта Нуркрин по одной таблетке два раза в день в течение четырех месяцев.

Данная терапия способствовала предотвращению выпадения волос и возобновлению их роста. Результаты ФГТ показали увеличение плотности волос с 245 до 270 ед/см², снижение веллуса с 20 до 13%, телогена – с 39 до 21%, увеличение суммарной толщины волос с 10,3 до 13,5 мкм

Безусловно, комбинированная терапия алопеций с применением различных медикаментозных подходов и косметических процедур в сочетании с заместительной терапией ПГ способствует повышению эффективности проводимой терапии благодаря различным механизмам действия.

Заместительную протеогликановую терапию можно считать актуальным методом лечения сенильной алопеции, которая формируется с наступлением менопаузы. С возрастом изменяется синтез ПГ в ВФ, уменьшаются их качество и количество.

Эксперт привела пример пациентки Л. 68 лет с сенильной алопецией, в течение двух лет применявшей топический миноксидил 5% один раз в день без выраженного эффекта. Добавление в схему лечения терапии продуктом Нуркрин по одной таблетке два раза в день в течение четырех месяцев позволило увеличить плотность роста волос. По данным ФГТ, количество волос в теменной и затылочной зонах увеличилось с 181 до 223 и с 177 до 199 см² соответственно, суммарная толщина волос – с 7,36 до 7,9 и с 7,49 до 8,7 мкм соответственно.

Все типы невоспалительной телогеновой алопеции, независимо от исходного триггера, имеют

аналогичные гистологические признаки в виде увеличения доли телогеновых волос. Установлено, что декорин, версикан и перлекан обладают анаген-индуцирующей активностью, верифицированной *in vivo*³¹. Эти эффекты можно использовать для индукции анагена у пациентов с выраженным телогеновым выпадением волос.

Накопленный клинический опыт позволяет утверждать об эффективности применения препарата Нуркрин в комплексной терапии пациенток с острым постковидным выпадением волос. Назначение пациентке 46 лет комплексной терапии по схеме: PRP-терапия один раз в три недели № 5 + ЗПТ Нуркрином по одной таблетке два раза в день в течение четырех месяцев + лосьон с миноксидилом 5% в течение трех месяцев – позволило не только предотвратить выпадение волос, но и возобновить их рост.

Таким образом, результаты клинических исследований и собственный клинический опыт позволяют сделать вывод о том, что применение заместительной терапии ПГ, в частности препаратом Нуркрин, является рациональным подходом к решению проблемы андрогенной алопеции, хронического телогенового выпадения волос, сенильной алопеции и острого постковидного выпадения волос. ●

³¹ Inul S., Itaml S. A newly discovered linkage between proteoglycans and hair biology: decorin acts as an anagen inducer. *Exp. Dermatol.* 2014; 23 (8): 547–548.



Экспосом и возрастные изменения микробиома кожи



Кожа представляет собой пограничный орган, являясь мишенью для экспосома. Взаимодействию между компонентами экспосома и микробиомом кожи, их влиянию на состояние кожи, а также эффектам комплексного дерматокосметического средства Барьердерм-Цика Дейли в восстановлении кожного барьера и регенерации кожи было посвящено выступление профессора кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н. Ирины Олеговны СМИРНОВОЙ. Выступление профессора И.О. Смирновой при поддержке компании «Дерматологические Лаборатории Урьяж» состоялось в рамках конференции InteDeCo-2023 «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (Москва, 23 декабря 2023 г.).

Концепция экспосома впервые была сформулирована в 2005 г. американским исследователем в области эпидемиологии рака С.Р. Wild¹. К этому времени завершилась реализация проекта по секвенированию и картированию генома человека² и стало очевидным, что возникновение и течение большинства хронических заболеваний в значительно большей мере определяются влиянием внешних факторов, чем наличием генетической предрасположенности³. Для обозначения суммы внешних факторов, которым подвергается индивид начиная с пренатального периода и до смерти, и был предложен термин «экспосом» (от англ. exposure, экспозиция)¹. С.Р. Wild полагал, что исследования в области экспосома

создадут предпосылки для понимания связей между различными экзогенными/эндогенными факторами и заболеваниями, а также позволят установить самостоятельную значимость экзогенных факторов среды в патогенезе болезней или характере их взаимодействия с генетическими факторами^{1, 4}. Однако активное развитие данная концепция получила только в 2011–2012 гг. В настоящее время концепция экспосома находит широкое применение в биологических и биомедицинских исследованиях, а число публикаций, касающихся роли экспосома в развитии заболеваний, в том числе и болезней кожи, неуклонно растет⁵. Согласно современным представлениям, экспосом представляет совокупную меру воздействия окружающей

среды и связанной с ним биологической реакции на протяжении всей жизни человека, включая воздействие окружающей среды, диеты, поведения и эндогенных процессов⁴. Экспосом и геном тесно связаны, поэтому влияние экспосома рассматривается во взаимодействии с геномом⁴. Необходимо учитывать вариабельность и динамичность экспосома, его изменчивость на протяжении жизни человека, наличие так называемых «окон экспозиции», когда эффекты воздействующих факторов наиболее значимы и могут оказывать наиболее существенное воздействие на фенотип индивида вследствие мутационной и модификационной изменчивости. Кожа, как пограничный орган, представляет особый интерес

¹ Wild C.P. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14 (8): 1847–1850.

² Hilgartner S. *Reordering Life: Knowledge and Control in the Genomics Revolution.* MIT Press; Cambridge, MA, USA: 2017.

³ Rappaport S.M. Genetic factors are not the major causes of chronic diseases. *PLoS One.* 2016; 11: e0154387.

⁴ Wild C.P. The exposome from concept to utility. *Int. J. Epidemiol.* 2012; 41 (1): 24–32.

⁵ Miller G.W. Exposome: a new field, a new journal. *Exposome.* 2021; 1(1): 1.



Сателлитный симпозиум компании «ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ УРЬЯЖ»

для исследований в области экспосома. С одной стороны, она является непосредственной мишенью для его факторов, как экзогенных, так и эндогенных, а с другой стороны, изменения кожи под влиянием воздействия экспосома могут быть идентифицированы визуально или при использовании методов морфофункциональных исследований кожи⁶. Влияние компонентов экспосома описано при старении кожи⁷, акне⁸, atopическом дерматите⁹, злокачественных новообразованиях кожи¹⁰. Наиболее значимыми из них считают солнечное излучение, поллютанты, характер питания, а также гормональные и психологические влияния^{7,8}.

Одной из мишеней и посредников факторов экспосома на кожу считают ее микробиом¹¹. В настоящее время микробное сообщество кожи рассматривают как динамичную систему, которая развивается синергично с организмом в целом и кожей в частности, участвует в регуляции и реализации ее функций, вносит вклад в старение кожи и патогенез ряда дерматозов^{12,13}. Функции микробиома кожи разнообразны, к их числу относят формирование микробного, химического, иммунного и физического барье-

ров¹⁴. При этом комменсальные микроорганизмы могут секретировать широкий спектр веществ, оказывающих различные регуляторные эффекты. Например, различные штаммы *S. epidermidis* могут быть источником бактериоцинов, подавляющих рост *S. aureus*, липопептидов, усиливающих экспрессию антимикробных пептидов кератиноцитами, 6-N-гидроксиаминопурина, обладающего выраженной антиоксидантной активностью¹⁵. Таким образом, кожный эпидермальный барьер и микробиом кожи работают как общий защитный механизм, предохраняя кожу от воздействия внешних неблагоприятных факторов.

Между хозяином и бактериальными популяциями на коже складывается сбалансированное взаимодействие. На этот баланс влияют как внешние, так и внутренние факторы, то есть факторы экспосома¹¹. Так, в ходе исследования, в котором приняли участие 495 человек, было продемонстрировано, что наибольшее влияние на состав микробиома кожи оказывают не только физиологические и демографические параметры, но и образ жизни¹². Причем этот вклад был наиболее значим на участках кожи, подверженных непосред-

ственному влиянию факторов среды.

Помимо этого, существенные изменения микробиома наблюдаются по мере старения¹². Хорошо известны возрастные изменения микробиома кишечника с уменьшением разнообразия микробного сообщества и накоплением потенциально провоспалительных комменсалов¹⁶. Здоровое старение долгожителей во многом обусловлено сохранением разнообразия и полезных комменсалов микробиоты кишечника¹⁶. По данным когортного исследования, высокая доля *Bacteroides* и низкое биологическое разнообразие связаны с уменьшением выживаемости у пожилых людей¹⁶.

В отношении возрастных изменений микробиома кожи пока имеются противоречивые данные. Безусловно, изменения микробиома кожи будут определяться особенностями исходного состава. В целом наблюдается тенденция к обеднению микробного сообщества¹⁷. При этом экзогенное старение как процесс, отражающий влияние экспосома, имеет определенную «сигнатуру», связанную со снижением продукции антиоксидантов бактериального происхождения, изменением соотношения клеток микробного сообщества, которые ведут

⁶ Passeron T., Krutmann J., Andersen M.L., et al. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (4): 4–25.

⁷ Krutmann J., Bouloc A., Sore G., et al. The skin aging exposome. *J. Dermatol. Sci.* 2017; 85 (3): 152–161.

⁸ Смирнова И.О., Желонкина А.О., Желонкин А.Р. и др.. Факторы экспосома в патогенезе акне. *Медицинский совет.* 2022; 16 (3): 63–68.

⁹ Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopical dermatitis. *Allergy.* 2020; 75 (1): 63–74.

¹⁰ Gracia-Cazaña T., González S., Parrado C., et al. Influence of the exposome on skin cancer. *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed.).* 2020; 111 (6): 460–470.

¹¹ Khmaladze I., Leonardi M., Fabre S., et al. The skin interactome: a holistic “genome – microbiome – exposome” approach to understand and modulate skin health and aging. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020; 13: 1021–1040.

¹² Dimitriu P.A., Iker B., Malik K., et al. New insights into the intrinsic and extrinsic factors that shape the human skin microbiome. *mBio.* 2019; 10 (4): e00839-19.

¹³ Ragonnaud E., Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun. Ageing.* 2021; 18 (1): 2.

¹⁴ Смирнова И.О., Хажомия К.Д., Пташникова П.Д., Смирнова О.Н., Микробиом кожи и возможности бактериотерапии (на примере старения кожи и atopического дерматита). *Медицинский алфавит.* 2023; 24: 74–78.

¹⁵ Nakatsuji T., Cheng J.Y., Gallo R.L. Mechanisms for control of skin immune function by the microbiome. *Curr. Opin. Immunol.* 2021; 72: 324–330.

¹⁶ Ragonnaud E., Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun. Ageing.* 2021; 18 (1): 2.

¹⁷ Ratanapokasatit Y., Laisuan W., Rattanankrom T., et al. How microbiomes affect skin aging: the updated evidence and current perspectives. *Life (Basel).* 2022; 12 (7): 936.



к старению Т-клеток и снижению клеток Лангерганса¹⁸.

Таким образом, кожа одновременно является мишенью, и объектом изучения экспосома, а микробиом кожи – мишенью и посредником эффектов экспосома. Возрастная динамика микробиома во многом обусловлена влиянием экзогенных факторов. С позиции концепции экспосома восстановление барьера кожи предусматривает минимизацию воздействий факторов среды и, помимо восстановления механической целостности кожи, восполнения липидов и компонентов увлажняющего фактора кожи, восстановление микробиома.

К активным косметическим ингредиентам, направленным на восстановление микробиома кожи, относятся пребиотики – неперевариваемые элементы, стимулирующие рост и развитие микробиоты. Наиболее изученным представителем пребиотиков является инулин, который имеет не только системное, но и локальное применение в качестве ингредиента средств для наружного использования. Локальное применение инулина укрепляет кожный барьер благодаря улучшению микробиома путем снижения роста патогенов и одновременного сохранения или стимулирования роста комменсальных бактерий¹⁹.

Дерматологическими Лабораториями Урьяж были созданы средства для ежедневного ухода за хрупкой и чувствительной кожей Цика Дейли, которые восстанавливают микробиом кожи. В формуле средств – инулин и полифенолы в сочетании с компонентами натурального увлажняющего фактора и термальной водой Урьяж. Введение пребиотика инулина в состав классического эмоленга способствовало

модификации микробиома кожи с перераспределением количества и видов стафилококков, в том числе увеличению так называемых непатогенных коагулазонегативных стафилококков (*Staphylococcus epidermidis*, *pettenkofery*, *lugdunensis*).

Линейка Цика Дейли представлена тремя средствами – сывороткой, гель-кремом и восстанавливающим крем-концентратом.

Формула сыворотки Цика Дейли на 10,5% состоит из термально-биологического комплекса (термальная вода Урьяж + пребиотик инулин), восстанавливающего кожный барьер, а также центеллы азиатской, витамина B₅ (пантенол) и гиалуроновой кислоты (НМВ и LMW), стимулирующих процессы регенерации. Кроме того, в состав сыворотки входит дипептид, который активно восстанавливает эпидермис.

Гель-крем Цика Дейли также содержит 10,5% термально-биологического комплекса (термальная вода + пребиотик), активные компоненты центеллы азиатской, гиалуроновую кислоту (НМВ и LMW) и D-пантенол. В качестве дополнительных ингредиентов, которые предотвращают распространение бактерий, защищают и успокаивают, выступают глюконат меди (Cu) и цинка (Zn).

Особенностью восстанавливающего крема-концентрата является содержание помимо 10,5% термально-биологического комплекса (термальная вода + пребиотик), центеллы азиатской, гиалуроновой кислоты (НМВ и LMW) и инулина, керамидов Сафлора, которые действуют как релипиданты и участвуют в восстановлении липидного слоя кожи.

Способность средств Цика Дейли восстанавливать кож-

ный барьер, стимулировать процессы регенерации при наличии ультралегких текстур и высокой степени переносимости позволяют включать их в протоколы ведения пациентов с возрастными изменениями кожи, которые развиваются под действием внешних факторов, то есть под действием экспосома.

В исследовании эффективности использования сыворотки Цика Дейли приняли участие 20 взрослых добровольцев с возрастными изменениями и синдромом чувствительной кожи, проживавших в мегаполисе. Было показано, что наружное применение сыворотки два раза в день в течение 21 дня уменьшает признаки покраснения и реактивности кожи, значимо снижает показатель трансэпидермальной потери воды.

Оценку эффектов восстанавливающего крема-концентрата проводили 23 добровольцам: использование крема на протяжении 28 дней сопровождалось улучшением качества и гладкости кожи более чем у 90%, цвета и текстуры кожи – у 83% из них. Сыворотку, гель-крем и восстанавливающий крем-концентрат линейки Цика Дейли можно использовать как самостоятельно, так и в комбинации друг с другом. Применение этих средств является оптимальным решением для хрупкой кожи любого типа.

Подводя итоги, профессор И.О. Смирнова констатировала, что микробиом кожи, являясь мишенью и посредником эффектов экспосома, становится объектом коррекции при воздействии его факторов. Использование пребиотиков в составе дерматокосметики в сочетании с другими компонентами позволяет оказывать комплексный эффект на кожный барьер. ●

¹⁸ Smythe P., Wilkinson N. The skin microbiome current landscape and future opportunities. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (4): 3950.

¹⁹ Ahmed W., Rashid S. Functional and therapeutic potential of inulin: a comprehensive review. Crit. Rev. Food Sci. 2019; 59 (1): 1–13.

URIAGE

EAU THERMALE

НОВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

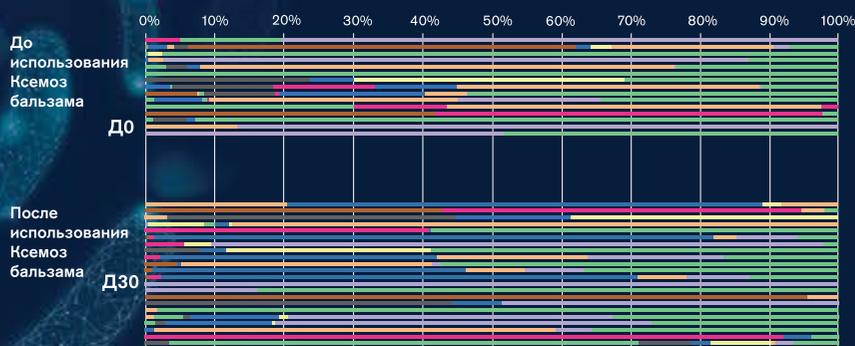
ЗАПАТЕНТОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ*
МИКРОБИОМ

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.

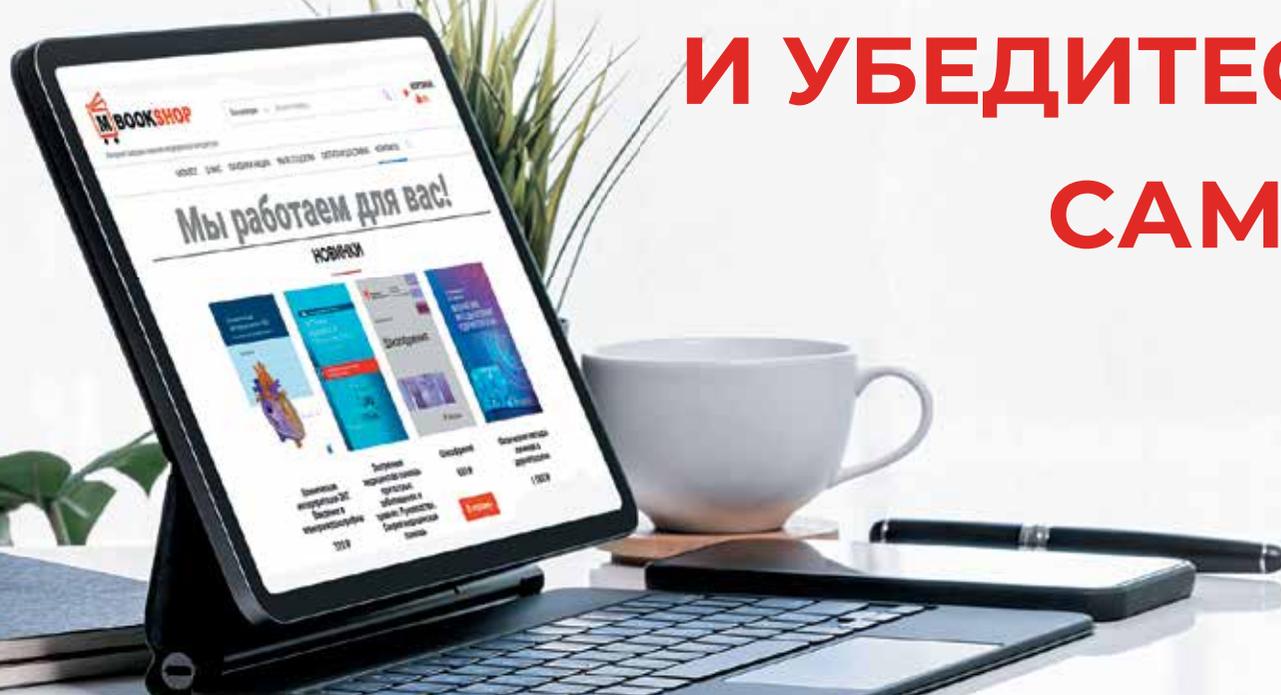
Реклама



Нужна медицинская книга?
Закажите:

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

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!



НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

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 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу

