

На правах рукописи



Ма Цзыюань

**Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии
вульгарных угрей**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кочергин Николай Георгиевич

Официальные оппоненты:

Корсунская Ирина Марковна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, Лаборатория физико-химических и генетических основ дерматологии, заведующий лабораторией

Шарова Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Педиатрический факультет, кафедра дерматовенерологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «27» июня 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук., доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вульгарные угри (*acne vulgaris*, акне) - хроническое мультифакторное воспалительное заболевание кожи, с поражением сально-волосяных фолликулов, преимущественно на коже лица и характеризующееся повсеместным характером встречаемости. По данным американских авторов вульгарными угрями (ВУ) страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, и возраст дебюта заболевания имеет тенденцию распространяться от детского и до среднего возраста (Tan JK., Bhat K., 2015).

На сегодняшний день ВУ являются одним из наиболее распространённых дерматозов с поражением видимых участков кожных покровов, что оказывает негативно влияние на психоэмоциональную сферу, социальный статус и общественное поведение больных, существенно снижая их качество жизни (Монахов С.А., 2005; Олисова О. Ю., 2015). Лечение больных акне представляет существенную врачебно-медицинскую задачу. Несвоевременная и неадекватная терапия может приводить к утяжелению заболевания, развитию осложнений, трудно поддающихся купированию и коррекции. Все это дополнительно усугубляет психоэмоциональное состояние пациентов.

Патогенез ВУ весьма сложен и связан, в первую очередь, с генетическими и эпигенетическими, эндокринными, инфекционными, климатическими влияниями, психическими, диетическими и многими другими факторами. Основной патофизиологический механизм развития угрей заключается в генетически зависимом увеличении продукции кожного сала, в избыточном фолликулярном гиперкератозе, возрастании патогенности бактерий, особенно *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*). Колонизация *C. acnes* становится триггером воспаления посредством активации Toll-подобных и протеазных рецепторов на клетки врожденного иммунитета, что индуцирует синтез антимикробных пептидов и провоспалительных интерлейкинов. Инфекция вызывает миграцию в сальную железу клеток иммунной системы, которые продуцируют ряд цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-12). Воспалительный процесс в сально-волосяном аппарате клинически проявляется в виде папул, пустул, узлов и кист. Таким образом, чтобы оказать противовоспалительный эффект при ВУ, необходимо не только уменьшить продукцию кожного сала, но и подавить популяционный рост микробов кожи, в первую очередь *C. acnes*.

В целом лечение больных ВУ проводится в зависимости от степени тяжести заболевания у конкретного больного и состоит из системных и наружных средств. В рутинной клинической практике широкое применение при лечении ВУ приобрели антибиотики, тем не менее их длительное бесконтрольное использование неминуемо приводит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов. В условиях такой стремительно нарастающей резистентности *C.*

acnes к антибиотикам важным становятся поиски новых препаратов, подавляющих рост бактерий, чтобы стать достойной альтернативой традиционным антибиотикам при лечении ВУ.

В последнее время целым рядом исследований были получены доказательства того, что антимикробные пептиды (АМП) играют неотъемлемую роль в системе врожденной иммунной защиты кожи по механизму прямой микробной токсичности, а также путем модулирования компонентов врожденной и адаптивной иммунной системы (Kong НН., 2012; Nakano Т., 2015). АМП обладают также противовирусными и антипротозойными эффектами, они могут даже подавлять рост опухолевых клеток, не повреждая нормальные клетки. Таким образом, АМП могут быть отнесены к одним из самых известных пептидных антибиотиков в настоящее время.

Системная терапия акне включает в себя не только антибиотики, но и гормональные препараты и системные ретиноиды. По последним данным, системные ретиноиды являются ключевыми терапевтическими средствами для лечения ВУ, в первую очередь тяжелой степени. При этом, согласно последним рекомендациям (European Dermatology forum, 2016 г., Клинические рекомендации РФ, 2015), среди системных ретиноидов изотретиноин признан наиболее эффективным средством терапии тяжелых форм акне (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне 2015; Nast A. et al., 2016). Однако доза изотретиноина, используемая при лечении тяжелых форм акне, вызывает у пациента целый ряд побочных эффектов, таких как хейлит, сухость кожи, шелушение и т. д.

Исходя из эпидемиологии акне, увеличения числа пациентов с формированием резистентных форм и изменением возрастного состава, лечение больных ВУ приобретает новые вызовы. Общий прогресс в развитии терапевтических технологий приводит к большему числу методов, используемых для лечения угрей, особенно при разработке различных видов физиотерапии и новых средств. Во время лечения существует необходимость всесторонней оценки индивидуального состояния пациента, определения показаний и противопоказаний к лечению, а также выбора эффективного, сбалансированного и безопасного лечения. Таким образом, становится крайне необходимой разработка эффективных комбинированных вариантов терапии, обладающих одновременно противовоспалительным, бактериостатическим и увлажняющим действиями и имеющие незначительные побочные эффекты при вульгарных угрях.

Степень разработанности темы

Больному средней степени ВУ назначается наружная терапия в сочетании с системной терапией, что соответствует международным и федеральным клиническим рекомендациям (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне 2015; Nast A. et al., 2016). В настоящее время в клинической практике постоянно применяют множество новых препаратов и разнообразных методов лечения, однако во многих случаях заболевание по-прежнему отличается

длительным течением и частыми рецидивами. Проблема лечения акне не должна ограничиваться только использованием стандартных методов лечения, таких как назначение антибиотиков в составе наружной терапии, хотя они признаны золотым стандартом и успокаивающих или дезинфицирующих мазей или кремов. В условиях постоянно нарастающей резистентности микроорганизмов, в том числе *S. acnes* к антибиотикам важным становятся поиски других антимикробных средств, примером которых служат антимикробные пептиды. К настоящему времени уже подтверждено, что различные антимикробные пептиды потенциально могут применяться против *S. acnes* в лечении акне взамен антибиотиков (McInturff JE. et al., 2005; Pan CY. et al., 2009; Lim HS. et al., 2015; Han R. et al., 2018; Ma Z., 2021).

Были изучены различные другие дозы системного изотретиноина при лечении ВУ, в каждом из указанных исследований доказана эффективность терапии (Самцов А.В., Аравийская Е.Р., 2013; Олисова О. Ю., 2015; Ма Ц. и соавт., 2020; Amichai B. et al., 2006; Brar G. et al., 2016; Rademaker M., 2013; Rasi A. et al., 2014). Однако, изотретиноин обладает известными побочными эффектами, включая хейлит, дерматит, конъюнктивит, ксероз и сухость слизистой оболочки носа с возможным носовым кровотечением. Эти побочные эффекты ограничивают их назначение на практике, и снижают приверженность пациентов. При средней степени тяжести акне наружные гранулизин-производные синтетические антимикробные пептиды комбинируются с системным изотретиноином, делая его более эффективным в малых дозах, что позволяет, значительно уменьшить риск свойственных ретиноидам побочных эффектов и повышать приверженность пациентов. Кроме того, до настоящего времени отсутствуют большие исследования комбинированного применения при лечении ВУ наружных АМП с системной терапией.

Несмотря на прогресс в изучении причин и механизмов развития вульгарных угрей, эффективное лечение заболевания по-прежнему представляет определенные сложности. Принимая во внимание тот факт, что количество больных ВУ с годами не уменьшается, а существующие лекарственные схемы не всегда помогают становится необходимым разработка эффективной комбинированной терапии при вульгарных угрях, обладающей одновременно бактериостатическим, противовоспалительным и увлажняющим действиями и имеющей незначительные побочные эффекты.

Цель исследования

Разработать эффективную терапевтическую комбинацию с применением наружных антимикробных пептидов и низких доз системного изотретиноина для больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

Задачи исследования

1. Изучить микробиологическую активность антимикробных пептидов (АМП GDP-20) у больных вульгарными угрями методом лазерной спектроскопии MALDI TOF MS.

2. Провести изучение клинической эффективности комбинации наружных антимикробных пептидов с системным изотретиноином в низких дозах в сравнении с монотерапией изотретиноином у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

3. Оценить сравнительные результаты комбинированного применения наружных антимикробных пептидов и системных ретиноидов при вульгарных угрях с помощью Дерматологического Индекса Акне (ДИА), IGA, ДИКЖ и комплекса объективных неинвазивных методов контроля состояния пораженной кожи.

4. Проследить результаты в поздние сроки после применения разработанной комбинации из наружных антимикробных пептидов и низких доз системного изотретиноина и оценить возможности поддерживающей терапии.

Научная новизна

1. Впервые проведено микробиологическое изучение антимикробной активности АМП GDP-20 в отношении *S. acnes* у больных вульгарными угрями с помощью MALDI TOF MS технологии.

2. Впервые проведено комплексное сравнительное изучение эффективности терапевтической комбинации из наружных антимикробных пептидов и низких доз системных ретиноидов у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

3. Впервые на основании доказанной антимикробной активности GDP-20 в отношении *S. acnes* и сравнительного клинического исследования показана высокая терапевтическая эффективность комбинации антимикробных пептидов и низких доз изотретиноина у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

4. Впервые на основании оценки результатов в поздние сроки после применения разработанной комбинации показана ее клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость у больных вульгарными угрями.

Теоретическая и практическая значимость

Вульгарные угри, как правило, имеет упорное рецидивирующее течение, что приводит к значительному снижению качества жизни. Теоретическая значимость работы заключается в попытке найти новую эффективную медикаментозную комбинация для пациентов с акне средней степени тяжести, резистентных к другим методам лечения. Разработанная терапия обладает устойчивой клинической эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью, которые предотвращают рубцевание, насколько это возможно, ограничивают продолжительность заболевания и дополняют действие друг друга, избегая их соответствующих недостатков и предлагая новую терапевтический вариант.

Разработанная в исследовании с оценкой клинической эффективности методика комбинированного применения антимикробных пептидов GDP-20 в форме AC Control Acno Gel

и Oil Free Cream в сочетании с системным изотретиноином в малых дозах (0,1–0,2 мг/кг/сутки) может быть применена у больных вульгарными угрями средней степени тяжести. Основным показанием к назначению этой комбинации являются резистентные к наружным антибиотическим средствам случаи папуло-пустулезных угрей, характеризующиеся длительным вялотекущим течением со стойким снижением качества жизни больных. При достижении значительного клинического эффекта поддерживающая терапия может быть продолжена в виде монотерапии с наружным применением АМП GDP-20.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование относилось к проспективному, сравнительному, рандомизированному. В исследовании было отобрано 60 пациентов с акне средней степени тяжести, резистентных к другим методам лечения. Их случайным образом разделили на две группы по 30 пациентов с оценкой терапевтического эффекта.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выписка от 25.11.2020 г., протокол № 33-20.

Полученные данные диссертационной работы базируются на результатах собственных исследований с использованием клинического (ДИА, IGA-определение исходной степени тяжести акне до и в результате терапии, ДИКЖ - опросников для определения качества жизни больных), инструментального (неинвазивные методики оценки состояния пораженной кожи - себометрия, корнеометрия), лабораторного методов и диспансерного наблюдения пациентов. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа. Результаты исследования могут войти в основу создания алгоритма диагностики резистентных акне для определения тактики пациент-ориентированной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. По результатам MALDI TOF MS исследования антимикробная активность АМП GDP-20 в отношении *S. acnes* у больных вульгарными угрями снижает обсемененность обработанных препаратом участков кожи лица, что выражается 5–100 кратным уменьшением количества КОЕ на кв. см. по сравнению с исходными показателями.

2. Терапевтическая комбинация из наружных антимикробных пептидов GDP-20 и низких доз системного изотретиноина (0,1–0,2 мг/кг/сутки) у больных вульгарными угрями средней степени тяжести обладает высокой клинической эффективностью, приводя к IGA 0-1 и редукции ДИА на 82%.

3. Терапевтическая комбинация из наружных антимикробных пептидов GDP-20 и низких доз системного изотретиноина к концу 16-й неделе лечения приводит к более, чем 4-х кратному улучшению показателей ДИКЖ у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

4. Результаты наблюдения в поздние сроки после применения разработанной комбинации АМП GDP-20 и низких доз изотретиноина демонстрируют ее стойкую клиническую эффективность, безопасность и хорошую переносимость у больных вульгарными угрями, упорными к другим видам терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности диссертационного исследования, основанная на отображенных результатах апробированного научно - методического подхода, подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием «Рахмановские чтения» 2020 и 2021 годов, на региональной конференции дерматовенерологов РОДВК, Москва, 20 сентября 2020г., на международной конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», Пекин, 30 декабря 2020г., на 1142-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А. И. Пospelова (Москва, 2021г.), на международной конференции «Proceedings of the International Conference Process Management and Scientific Developments», Бирмингем, 09 июня 2021г.

Апробация диссертационной работы проведена на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 24 июня 2021 года.

Внедрение полученных результатов исследования

Результаты проведенного исследования по разработке и изучению эффективности наружного применения АМП GDP-20 в комбинации с изотретиноином при ВУ средней степени тяжести как оптимизированной терапевтической альтернативы в случаях неэффективности стандартных методов первой линии терапии внедрены в лечебную практику клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова и используются в преподавании дерматовенерологии на одноименной кафедре ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Лично автором на основании тщательного анализа современных литературных источников по исследуемому вопросу сформулированы цель и задачи работы, определены направление, объем и методы лабораторного и клинического исследований. Автором организованы и

выполнены необходимые исследования по разработанным разделам диссертационного исследования: отбору больных ВУ по критериям включения, всестороннему клиническому обследованию, назначению им лечения и проведению наблюдения за больными в динамике, оценке клинической эффективности в группах сравнения и переносимости лечения, а также проведению забора биологического материалов для запланированного лабораторного исследования. Автор самостоятельно провел статистическую обработку цифровых данных исследования и на основании анализа полученных результатов сформулировал основные научные положения, выводы и предложил практические рекомендации для повышения эффективности лечения больных ВУ.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 3; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1. Публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 4.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем.

Структура и объем диссертации

Диссертация работа изложена на 111 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и список литературы. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 15 рисунками. Список литературы состоит из 159 источника, в том числе 136 – на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика обследованных пациентов

В основном исследовании участвовало 60 пациентов, обратившихся и наблюдавшихся в Клинике кожных и венерических болезней ИКМ Сеченовского университета. Среди них было 25 мужчин и 35 женщин в возрасте от 18 до 34 лет ($23,43 \pm 4,41$) с диагнозом «Вульгарные угри средней степени тяжести» с давностью заболевания от 1 года до 8 лет. У основного количества больных числом 47 (78,3%) продолжительность болезни составила от 3 до 6 лет. Многие пациенты ранее применяли разные методы лечения случайными или многократными курсами: системные и наружные антибиотики, метронидазол, антиандрогены, наружные средства, плазмолифтинг, чистки, пилинги, мезотерапию, физиотерапевтические процедуры и др. Однако, именно малоэффективность и неустойчивость значимого клинического эффекта стали основным поводом для включения пациентов в наше исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет;
2. Установленный диагноз "Угри обыкновенные" средней степени тяжести упорного течения;
3. Отсутствие приема антибактериальной или любой другой системной терапии не менее чем за 30 дней до начала исследования;
4. Отсутствие соматической или психической патологии;
5. Больные, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Дети до 18 лет;
2. Женщины, планирующие беременность, беременные и кормящие;
3. Прием антибактериальной или любой другой системной терапии, менее чем за 30 дней до начала исследования;
4. Пациенты, не желающие отменять привычные наружные средства;
5. Наличие соматической или психической патологии.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
2. Наступившая беременность;
3. Несоблюдение правил применения препаратов, предписанных врачом.

При решении первой задачи для изучения микробиологической активности наружных антимикробных пептидов (АМП GDP-20) отдельно от основного исследования была создана

пилотная группа больных вульгарными угрями средней степени тяжести в количестве 12 человек. Вначале у больных этой пилотной группы брали мазки с ничем необработанной поверхности кожи лица, получали суточную культуру и проводили MALDI TOF MS исследование. Затем больные ежедневно наносили наружный продукт, содержащий антимикробный пептид GDP-20 в форме геля или крема дважды в день на протяжении 2-х недель. В заключении повторно проводили MALDI TOF MS исследование с оценкой антимикробной активности GDP-20 в первую очередь в отношении *C. acnes*.

Для решения остальных задач основного исследования было отобрано 60 пациентов со средней степенью тяжести вульгарных угрей. Исследование являлось проспективным сравнительным с оценкой терапевтического эффекта в двух группах сравнения по 30 больных каждая. Первая группа пациентов (основная), получала антимикробные пептиды GDP-20 для наружного применения два раза в день на пораженную кожу после умывания и системный изотретиноин (Роаккутан) в фиксированной низкой дозе 0,1–0,2 мг / кг / день; вторая группа пациентов (контрольная), получала монотерапию изотретиноином в тех же дозах с наружным применением индифферентных смягчающих средств. Лечение и наблюдение за больными продолжалось на протяжении 16 недель.

При первом визите (0 неделя) проводили осмотр больного с подсчетом высыпных элементов и с определением степени тяжести с помощью Дерматологического Индекса Акне (ДИА) по трехбалльной системе оценки выраженности каждого из элементов акне: комедоны, папулы, пустулы и узлы; в результате сумма баллов от 0 до 15 позволяет отнести больного к одной из трех степеней тяжести (легкая, средняя или тяжелая). Одновременно оценку степени тяжести проводили с помощью пятиступенчатого индекса Investigator's Global Assessment (IGA): 0 - чисто, 1 – почти чисто, 2 – легкая степень, 3 – средняя степень, 4 - тяжелая степень и 5 – очень тяжелая. Кроме того, осуществляли исследование функции сальных желез (себометрия), исследование влажности кожи (корнеометрия), мониторинг функции печени (АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, креатинин), определение дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и фотографирование (при согласии пациента).

При втором визите (16 неделя) проводили осмотр больного с подсчетом высыпных элементов и оценкой тяжести с помощью ДИА и IGA, исследование функции сальных желез (себометрия), исследование влажности кожи (корнеометрия), мониторинг функции печени (АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, креатинин), оценка переносимости препаратов, фотографирование (при согласии пациента).

Для оценки состояния больных в более отдаленные сроки спустя еще 16 недель после второго визита больным в on-line формате была предложена анкета с готовыми ответами: без

высыпаний, значительно лучше, незначительно лучше, и хуже, чем до исследования. Общий дизайн проведенного исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методы статистической обработки данных

Статистический анализ получаемых данных осуществляли с помощью прикладной программы MaxStat Lite, включающую описательную статистику, проверку гипотез (t-тесты, хи-квадрат, апостериорные непараметрические тесты) Результаты выражались в виде среднего арифметического или «медианы» для групповых показателей. При сравнении результатов показателей до лечения и после лечения внутри групп использовался непараметрический, парный, двусторонний тест Вилкоксона и двусторонний тест Манна-Уитни. Различия в средних показателях принималось достоверным при уровне значимости $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результат MALDI TOF MS исследования у пилотной группы

Для решения первой задачи, поставленной в исследовании, было проведено MALDI TOF MS исследование для оценки антимикробной активности АМП GDP-20 в отношении в первую очередь *S. acne*.

Для этого была создана пилотная группа больных вульгарными угрями средней степени тяжести в количестве 12 человек, подписавших информированное согласие и по возрасту соответствующая основным группам больных. Вначале у каждого больного брали мазки с предварительно ничем не обработанной кожи щек на MALDI TOF MS исследование. Затем больной на протяжении 2 недель наносил средство, содержащее GDP-20 (крем или гель) на кожу лица, преимущественно щек. В заключении больным повторяли исследование MALDI TOF MS и одновременно оценивали динамику клинических проявлений акне визуальным методом.

У 5 из 12 больных изначальная обсемененность *S. acne* по данным MALDI TOF MS была особенно выраженной, поэтому именно у них была проведена оценка обсемененности после двухнедельной обработки кожи лица АМП GDP-20. Результаты этого сравнительного анализа, выраженного в КОЕ/кв. см представлены на Рисунок 2

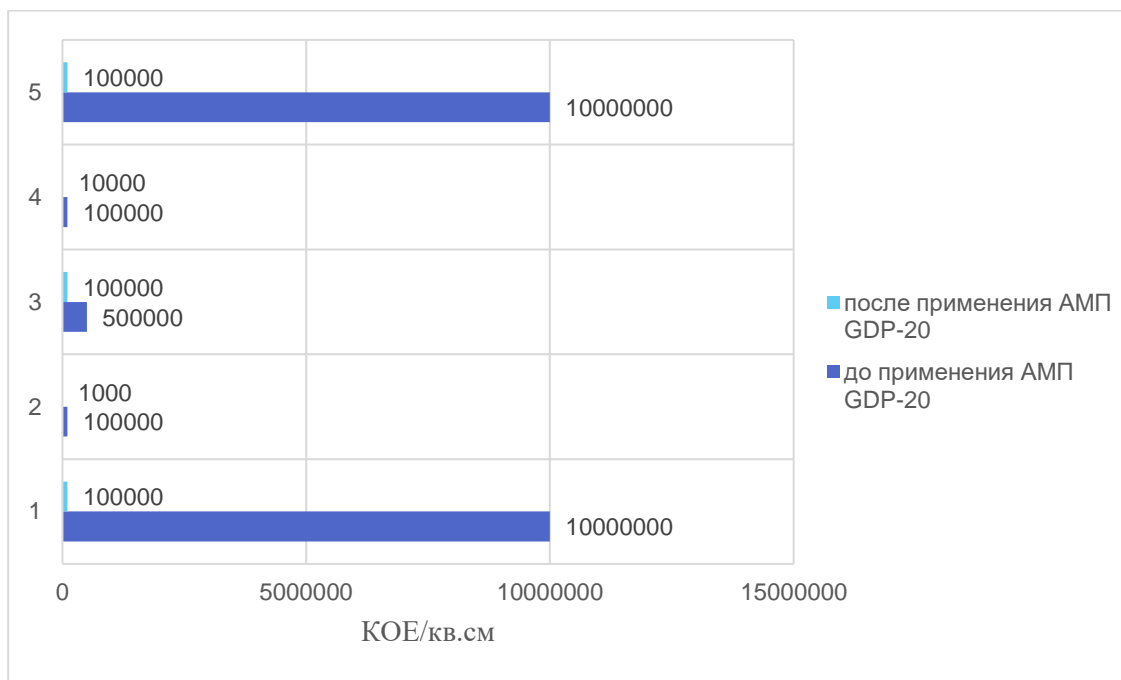


Рисунок 2 – Динамика обсемененности *S. acne* до и после двухнедельного наружного применения АМП GDP-20

Результаты этого пилотного исследования убедительно демонстрируют выраженную антимикробную активность GDP-20 в отношении *S. acnes*, приводящую к 5–100 кратному уменьшению количества колонии образующих клеток на кв. см.

При одновременно проведенной общей клинической оценке динамики выраженности проявлений акне в этом пилотном исследовании оказалось, что у 5 из 12 больных (41.7%) наблюдалось заметное улучшение процесса, у 4 (33.3%) – умеренное улучшение и 3 (25%) – без эффекта, что представлено на Рисунке 3.

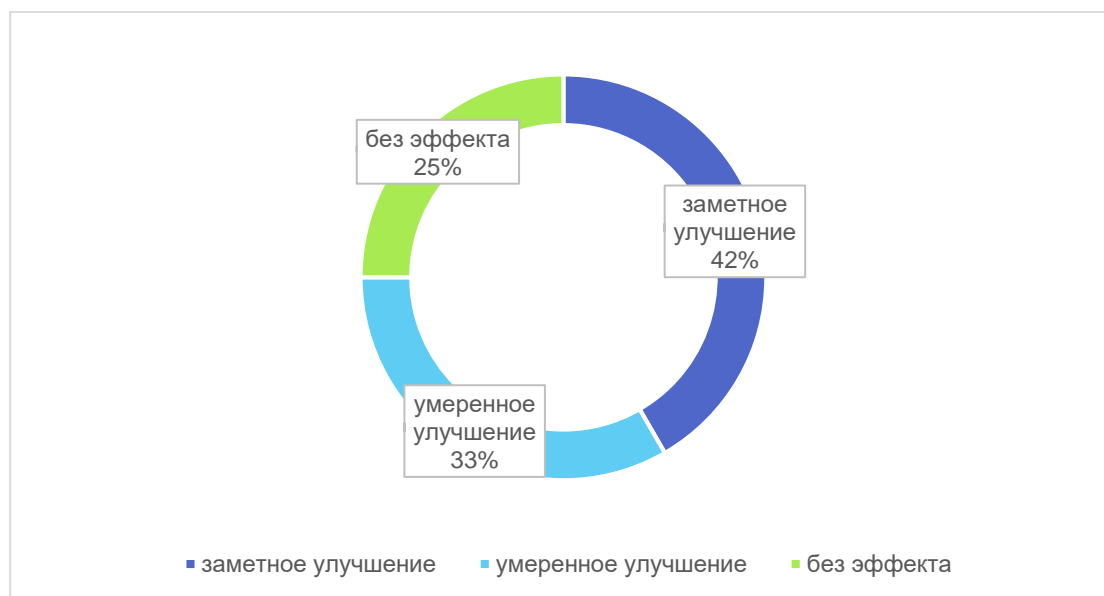


Рисунок 3 – Общая динамика проявлений акне в пилотном исследовании

Клиническая характеристика больных основного исследования

Для решения других, поставленных в исследовании задач, были проанализированный данные в двух сравниваемых терапевтических группах больных ВУ по 30 человек в каждой. В общей группе из 60 человек, отобранных согласно критериям включения, было 25 мужчин и 35 женщин в возрасте от 18 до 34 лет ($23,43 \pm 4,41$). В первой (основной) группе, получавшей комбинированную терапии наружными средствами, содержащими GDP-20 и изотретиноин было 13 мужчин и 17 женщин. Во второй группе (сравнения), получавшей только изотретиноин и индифферентное наружное средство из разряда смягчающих, было 12 мужчин и 18 женщин. Таким образом, по гендерному и возрастному составу обе группы были идентичны.

При анализе анамнестических данных давность заболевания вульгарными угрями в обеих группах варьировала от 1 года до 8 лет. Распределение больных по давности заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Давность заболевания ВУ в группах сравнения

| Годы | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | Всего |
|----------|---|---|---|----|---|---|---|---|-------|
| 1 группа | 0 | 2 | 4 | 10 | 7 | 4 | 2 | 1 | 30 |
| 2 группа | 1 | 3 | 5 | 8 | 5 | 4 | 3 | 1 | 30 |

Как видно из таблицы основная масса больных (47 человек или 78,3%) страдали ВУ на протяжении от 3 до 6 лет, что в средних цифрах демонстрирует отсутствие различий между группами по давности заболевания. Согласно данным анамнеза подавляющее большинство наблюдаемых больных систематическому врачебному лечению по поводу угрей по разным причинам не подвергались, во многих случаях пользуясь лишь услугами косметологов.

Перед началом проведения запланированного исследования все включенные в него больные прошли общемедицинское лабораторное обследование (общий анализ крови, печеночные пробы) на предмет возможной скрытой патологии со стороны внутренних органов и систем. По результатам этого лабораторного контроля каких-либо существенных отклонений от нормальных возрастных показателей выявлено не было. Все женщины, включенные в исследование, прошли тест на беременность с отрицательным результатом.

Влияние наличия кожных высыпаний ВУ с локализацией на коже лица существенным образом отражалось на социально-психологическом состоянии и поведении наблюдаемых больных, что демонстрируют результаты анкетирования больных с применением опросника ДИКЖ. Данные ДИКЖ до лечения в обеих группах, несмотря на значительные колебания индивидуальных показателей, в средних величинах были достаточно велики (значительно выше условного среднего показателя шкалы ДИКЖ в 15 баллов) и составили $19,4 \pm 6,1$ и $17,9 \pm 5,8$ соответственно, что отражает сильное негативное влияние кожного заболевания на качество жизни больного. Средние групповые показатели ДИКЖ в основной и контрольной группах до лечения статистически не отличались друг от друга, и эти показатели вновь демонстрируют исходную сопоставимость групп сравнения.

Что касается оценки степени тяжести клинических проявлений акне в основной и контрольной группах до лечения, то по данным ДИА подавляющее большинство больных отнесены к средней степени тяжести, что в средних групповых баллах выражается в $7,5 \pm 2,4$ и $7,9 \pm 1,8$ соответственно. По данным IGA оценки тяжесть клинических проявлений в обеих группах до лечения находилась на уровне IGA 2–3. Помимо такой оценки тяжести заболевания по индексам ДИА и IGA, выраженность клинических проявлений ВУ в обеих группах до лечения были определены путем подсчета высыпных элементов (открытых и закрытых комедонов, папул и пустул) на коже лица больных. Результаты этого анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Количество элементов сыпи в группах сравнения до лечения (средне групповые показатели)

| | Открыт. комедон | Закрыт. комедон | Папуло – пустулы |
|----------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1 группа | 21,4±6,1 | 7,6±3,5 | 16,1±1,03 |
| 2 группа | 24,3±5,2 | 6,6±3,3 | 21,5±6,4 |

Как видно из таблицы, незначительные различия между группами имелись лишь в отношении папуло-пустулезных элементов, которых у больных второй группы по среднему показателю было несколько больше и не представляло статистических различий.

Корнеометрические показатели, полученные в обеих группах больных до лечения, варьировали в широких пределах и в среднем отражали состояние несколько повышенной сухости кожи у подавляющего большинства больных. При норме в 46 у.е. средне групповой показатель гидратации кожи в 1-ой и во 2-ой группах составил 40,5±3,8 и 41,2±2,9 соответственно.

Что касается результатов себометрических исследований, то они в целом отражали значительно повышенную сальность кожи лица наблюдаемых больных, в 1,5–2 раза превышая условно нормальный показатель в 45 ед. Данные себометрии по отдельным участкам кожи лица представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Себометрические показатели до лечения

| | Лоб | Щеки | Подбородок |
|--------------------|------------|-------------|-------------------|
| 1-ая группа | 84,1±3,2 | 61,5±4,0 | 77,9±5,1 |
| 2-ая группа | 82,2±4,1 | 75,7±3,9 | 79,5±4,8 |

Таким образом, обследование больных ВУ, включенных в исследование согласно критериям включения показывает, что деление их на две группы сравнения: первая, основная, получающая комбинированную терапию изотретиноином и наружным препаратом на основе антимикробного пептида GDP-20 и вторая группа, получающая монотерапию системным изотретиноином, соответствуют критериям сопоставимости по возрастному, гендерному, степени тяжести, давности заболевания и бремени заболевания по ДИКЖ. По данным корнеометрического исследования до лечения в обеих группах выявлена также тенденция к слегка повышенной трансэпидермальной потере воды, что клинически выражается умеренной сухостью кожи лица и повышенным себообразованием, подтвержденным методом себометрии.

Результаты исследования

В результате решения задачи сравнительного изучения эффективности и переносимости терапии между первой и второй группами были получены следующие результаты.

Оценка состояния больных по динамике ДИА к концу 16 неделе терапии продемонстрировала более выраженную клиническую эффективность комбинированной терапии в первой группе, выразившуюся в 82% редукции индекса ДИА (ДИА82) по сравнению с исходным показателем ($7,5 \pm 2,4$ и $1,35 \pm 0,6$ соответственно). Клиническое состояние после лечения оценивается в пределах IGA 0–1. В то время, как во второй группе, получавшей монотерапию изотретиноином, редукция ДИА составила ДИА65 ($7,9 \pm 1,8$ и $2,76 \pm 0,7$ соответственно) при IGA 1. Динамика этих показателей представлена на Рисунке 4.

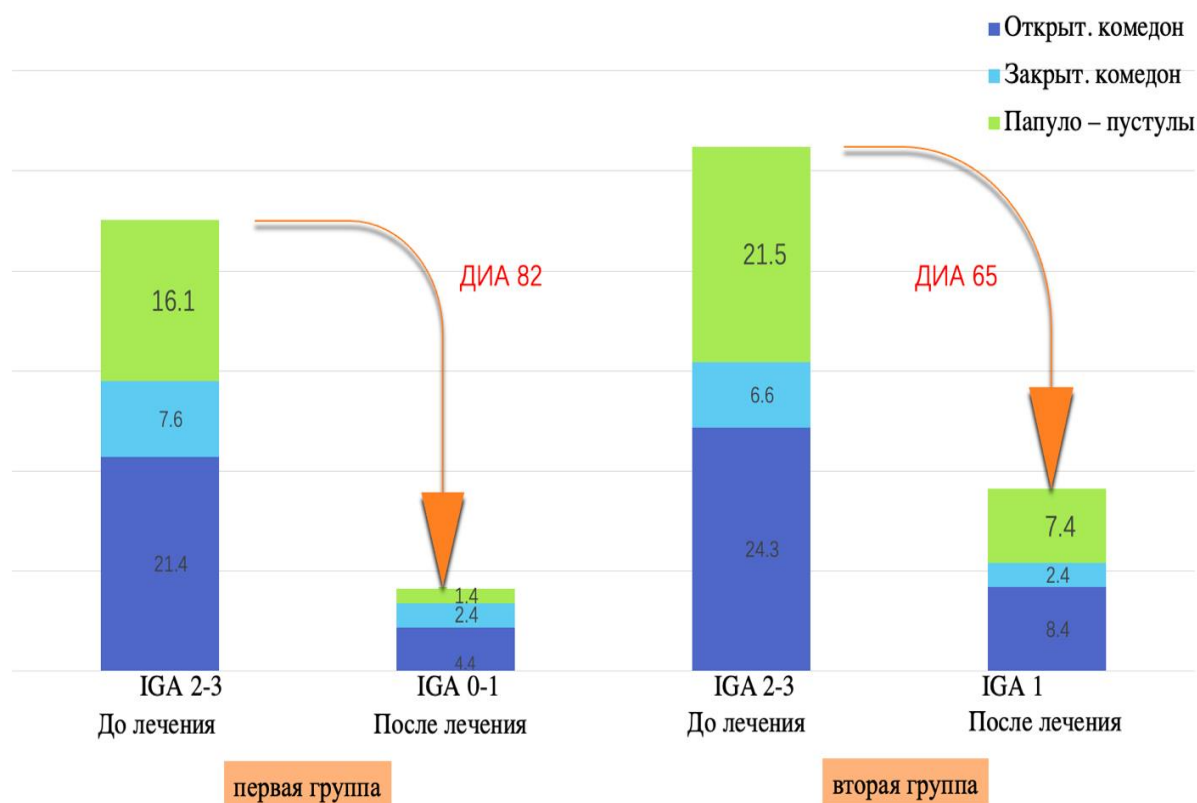


Рисунок 4 – Динамика ДИА и IGA в группах сравнения в процессе лечения

Аналогичную тенденцию в пользу большей эффективности терапии в основной группе демонстрируют сравнительные результаты подсчета количества элементов сыпи в конце 16-недельной терапии, что представлено в Рисунке 5

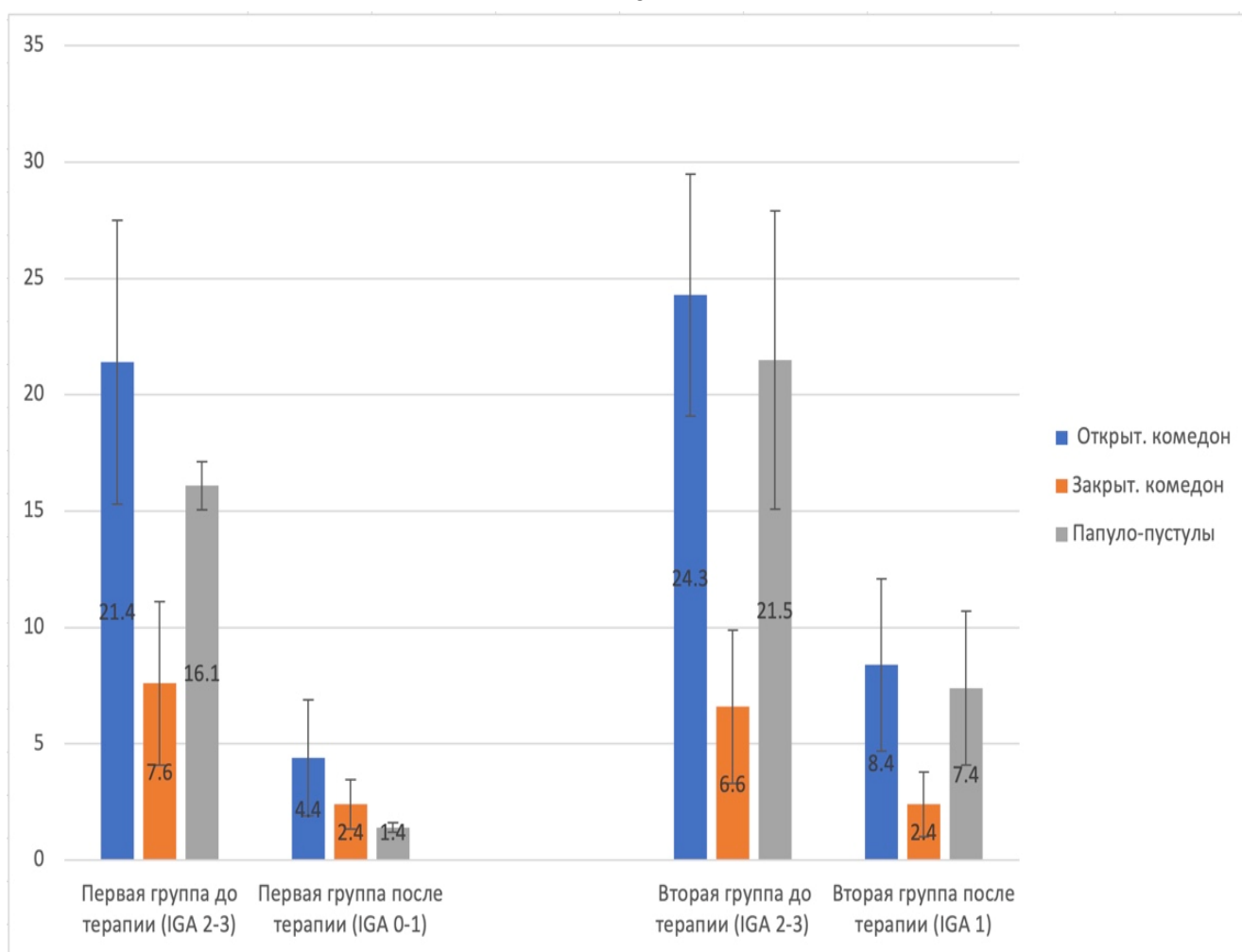


Рисунок 5 – Редукция средних показателей элементов сыпи в процессе терапии

Как видно из представленных сравнительных результатов на Рисунках 4 и 5 эффективность комбинированной терапии в основной группе была значительно выше монотерапии в группе сравнения.

Средние групповые корнеометрические показатели, отражающие степень гидратации кожи, в результате терапии существенно не изменились, проявляя лишь тенденцию к нормализации (норма 46 у. е.), что представлено в Таблице 4

Таблица 4 – Динамика корнеометрических данных к концу терапии

| | 0 день | 16 недель |
|--------------------|----------|-----------|
| 1-ая группа | 40,5±3,8 | 42,3±3,1 |
| 2-ая группа | 41,2±2,9 | 42,5±3,5 |

Слабую тенденцию к повышению гидратации кожи в обеих группа можно объяснить действием изотретиноина, который получали все наблюдаемые больные. И наоборот,

статистически значимое снижение себометрических показателей после лечения (Таблица 5) указывает на подавление функции сальных желез под воздействием системного ретиноида.

Таблица 5 – Результаты себометрических измерений (до/после лечения)

| | Лоб | Щеки | Подбородок |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1-ая группа | 84,1±3,2/56,1±4,5 | 61,5±4,0/48,3±5,2 | 77,9±5,1/58,0±6,1 |
| 2-я группа | 82,2±4,1/50,9±7,3 | 75,7±3,9/49,9±4,8 | 79,5±4,8/47,7±5,9 |

Для всех сравнений $P \leq 0,001$

Достаточно выраженный клинический эффект от проводимой терапии, подтверждаемый улучшением индексов ДИА, IGA и положительными результатами подсчета элементов угревой сыпи, неминуемо сказалось и на улучшении показателей качества жизни наблюдаемых больных. Сравнительные результаты динамики среднегрупповых индексов ДИКЖ представлены на Рисунке 5.

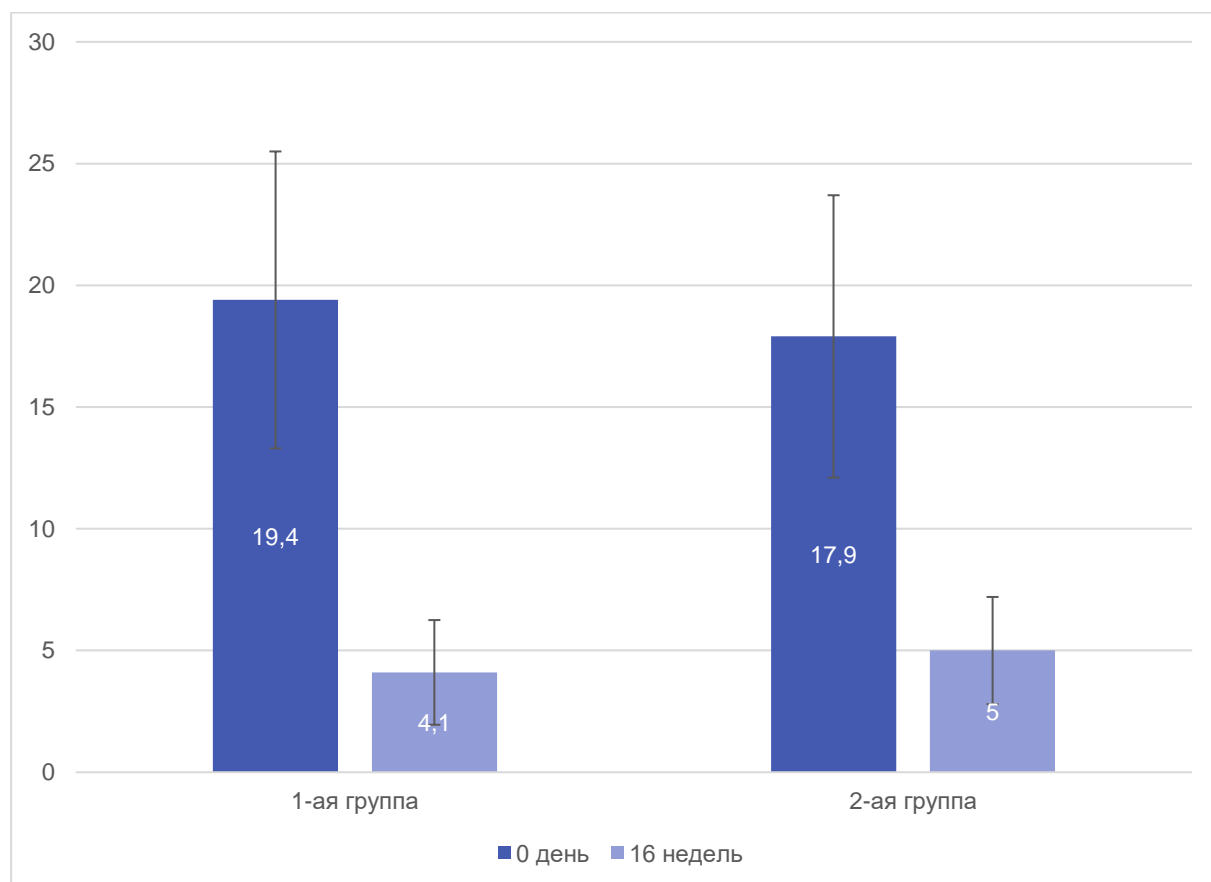


Рисунок 5 – Сравнительные показатели ДИКЖ до и после лечения

Как видно из Рисунка №5 показатели качества жизни больных в обеих группах в результате проводимого лечения к концу 16 недель наблюдения улучшились в 3,5–4,7 раза, а при сравнении конечных результатов наблюдается тенденцией к более значимому улучшению качества жизни больных основной группы, получавших комбинированную терапию.

Наиболее заметным побочным эффектом в обеих группах были легкий хейлит у более, чем половины больных. Умеренное временное повышение уровня ферментов печени менее чем в два раза выше верхней границы нормы было обнаружено у двух пациентов (3,3%), а небольшое повышение уровня липидов сыворотки крови менее чем на 20% было замечено у одного пациента (1,7%). У всех пациентов, кроме двух, сухость губ была умеренной, и ее удалось устранить с помощью местных смягчающих средств, бальзамов для губ. В большинстве случаев сухость длилась всего несколько дней. Ни у одного из пациентов не был прерван курс лечения из-за описанных отклонений в лабораторных показателях.

В ходе наблюдения за больными в процессе лечения было зарегистрировано 7 человек, выбывших из исследования. Среди них самостоятельно прекратили участие в исследовании 5 человек на 8 неделе по причине полного излечения (IGA 0); 2 человека также самостоятельно прекратили участие из-за выраженной сухости губ и слизистой оболочки полости рта.

Оценка результатов поздних сроков

По завершении 16 недельного курса лечения больные обеих групп прекратили прием изотретиноина и им было рекомендовано в качестве поддерживающей терапии профилактически продолжать применение наружных препаратов, содержащих GDP-20, в режиме «по требованию» (2 раза в день, или 1 раз в день или 1 раз через день).

По прошествии еще 16 недель после окончания исследования была проведена оценка результатов поздних сроков наблюдения путем рассылки по адресам всех больных, завершивших исследование, специальной простой анкеты с единственным вопросом: «каково состояние Вашей кожи лица на сегодняшний день?». Ответы поступили от 27 больных: без высыпаний – 10 человек, значительно лучше, чем до исследования – 12, незначительно лучше, чем до исследований – 5 и хуже, чем до исследования – 0 человек. Несмотря на небольшое число ответивших на анкету оценка результатов поздних сроков можно охарактеризовать как вполне удовлетворительные, оцениваемые по IGA 0–1 в более, чем 80% наблюдений.

ВЫВОДЫ

1. По результатам MALDI TOF MS исследования в пилотной группе больных вульгарными угрями антимикробная активность GDP-20 в отношении *S. acnes* у больных вульгарными угрями достоверно снижает обсемененность обработанных препаратом участков кожи лица, что выражается 5–100 кратным уменьшением количества КОЕ на кв. см. по сравнению с исходными показателями. Эти результаты являются основанием для альтернативного антибиотикам наружного применения средств, содержащих АМП GDP-20 при ВУ средней степени тяжести.

2. Терапевтическая комбинация наружных средств, содержащих антимикробные пептиды GDP-20 с низкими дозами системного изотретиноина (0,1-0,2 мг/кг/сутки) у больных вульгарными угрями средней степени тяжести обладает высокой клинической эффективностью, приводя к снижению показателя IGA до 0-1 и редукции показателя индекса ДИА на 82% по сравнению с исходным, что превосходит по эффективности результаты монотерапии изотретиноином (IGA 1-2 и ДИА 65% соответственно). Кроме того, согласно результатам динамического контроля за функциональными печеночными и другими показателями, включая степень гидратации кожи, низкие дозы изотретиноина позволяют избежать известных побочных эффектов препарата.

3. Терапевтическая комбинация из наружных антимикробных пептидов GDP-20 и низких доз системного изотретиноина к концу 16-ой неделе лечения приводит к более, чем 4-х кратному улучшению показателей ДИКЖ ($19,4 \pm 6,1$ и $4,1 \pm 2,15$ соответственно) у больных вульгарными угрями средней степени тяжести, что дополнительно демонстрирует надежную клиническую эффективность изучаемой терапевтической комбинации для больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

4. Результаты наблюдения в поздние сроки через 16 недель после применения разработанной комбинации АМП GDP-20 и низких доз изотретиноина демонстрируют ее стойкую клиническую эффективность при поддерживающем наружном, интерметтирующем применении препаратов на основе GDP-20, хорошую переносимость и безопасность у больных вульгарными угрями, упорными к другим видам терапии, представляя собой достойную альтернативу наружным антибиотикам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанная в исследовании с оценкой клинической эффективности методика комбинированного применения антимикробных пептидов GDP-20 в форме геля и крема в сочетании с системным изотретиноином в малых дозах (0,1–0,2 мг/кг/сутки) рекомендуется к применению у больных вульгарными угрями средней степени тяжести. Основным показанием к назначению этой комбинации являются резистентные к наружным антибиотическим средствам случаи папуло-пустулезных угрей, характеризующихся длительным вялотекущим течением со стойким снижением качества жизни больных. При достижении значительного клинического эффекта поддерживающая терапия может быть продолжена в виде монотерапии с наружным применением средств, содержащих GDP-20.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ma Цзыюань** Антимикробные пептиды в терапии больных вульгарными угрями /Цзыюань Ма, Н. Г. Кочергин // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. 2019.Т. 22, № 5–6. С.185-191. [ВАК]
2. **Ma Ц.** Эффективность vs неэффективность системных ретиноидов при акне / О. Ю. Олисова, Ц. Ма// **Эффективная фармакотерапия**. 2020. Т. 16. № 9. С.18–22. [ВАК]
3. **Ma Цзыюань** Микробиом и вульгарные угри / Цзыюань Ма, Н. Г. Кочергин // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. 2020.Т. 23, № 6. С.388-394. [ВАК]
4. **Ma Цзыюань** Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей / Цзыюань Ма, Н. Г. Кочергин // Сборник тезисов конференции “Рахмановские чтения: современная дерматовенерология и междисциплинарные связи XXXVII Научно-практическая конференция с международным участием. Москва; 2020: С.88–89.
5. **Ma Ziyuan** An antimicrobial peptide against *C. acnes* and its therapeutic potential for treatment of acne vulgaris / Nikolay Georgievich Kochergin, Ziyuan Ma, Lugen Bu // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration. Beijing, PRC. December 30, 2020: С.124-128.
6. **Ma Z.** Topical antimicrobial peptides in combined treatment of acne patients / Ma Z, Kochergin N, Oliyova O, Snarskaya E. // **Journal Cosmetic Dermatology**. Epub 2021 Jul 21. United Kingdom. 2022. Volume 21, Issue 4. Page1533-1538. [Scopus]
7. **Ma Ziyuan** MALDI TOF evidence of GDP20 antibacterial activity against *Cutibacterium acnes* / Ziyuan Ma // Тезисы конференции Рахмановские чтения: пациент-ориентированная дерматология и косметология XXXVIII научно-практической конференции Рахмановские чтения. Москва; 2021: С. 2.

8. **Ma Ziyuan** MALDI -TOF evidence of GDP20 antibacterial activity against *Cutibacterium acnes* / Z. Ma, N. G. Kochergin // Proceedings of the International Conference Process Management and Scientific Developments. Birmingham, United Kingdom. June 9, 2021). Part 2:145-149.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВУ - Вульгарные угри

ИЛ - интерлейкин

АМП - антимикробные пептиды

GDP - гранулизин-производный пептид

MALDI TOF MS - Matrix-Assisted Lazer Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry, матричноактивированная лазерная десорбционно-ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия

ДИА - Дерматологического Индекса Акне

IGA - Investigator's Global Assessment

ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни

КОЕ - колониеобразующие единицы

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаргатаминотрансфераза