



ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
кафедра внутренних болезней №4

Инкретины в дерматологии и косметологии: перспективы и ВОЗМОЖНОСТИ

От метаболической коррекции к прямому противовоспалительному действию:
новые возможности лечения псориаза, гидраденита и эстетические вызовы
эпохи «Оземпика»

Проф. Мухин И.В., асс. Миминошвили В.Р., доц. Прилуцкая О.А.
29.05.2026 г.

Актуальность: почему дерматовенерологу нужно знать об инкретинах?

Ключевая проблема: Хронические воспалительные дерматозы (псориаз, гнойный гидраденит) — это не изолированные патологии кожи, а системные процессы, жестко ассоциированные с ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2) и метаболическим синдромом.

Статистика коморбидности:

- У пациентов с псориазом риск ожирения выше в 1.5–2 раза по сравнению с общей популяцией.
- Риск развития СД2 при тяжелом псориазе повышен на 46% (данные Nurses' Health Study).
- При гнойном гидрадените распространенность ожирения достигает 40–70%, а СД2 — 20–30%.

Концепция «псориатического марша»:

Хроническое системное воспаление (TNF- α , IL-17, IL-23) → инсулинорезистентность → дисфункция жировой ткани (гиперсекреция провоспалительных адипокинов) → эндотелиальная дисфункция → ускоренное прогрессирование атеросклероза → высокий риск сердечно-сосудистых катастроф.

Вывод: Лечение тяжелых дерматозов без учета метаболического статуса пациента сегодня признано неполным. Агонисты GLP-1/GIP позволяют одновременно воздействовать на два фундаментальных звена патогенеза: системное иммунное воспаление и метаболические нарушения.

Физиология GLP-1 и GIP: базовые понятия

Что такое GLP-1?

Глюкагоноподобный пептид-1 — инкретиновый гормон, секретируемый L-клетками тонкого кишечника в ответ на прием пищи.

Эффекты: глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, подавление избыточной секреции глюкагона, замедление эвакуации содержимого желудка, центральное подавление аппетита на уровне гипоталамуса.

Что такое GIP?

Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид — второй ключевой инкретин, секретируемый K-клетками кишечника.

Эффекты: синергично с GLP-1 потенцирует секрецию инсулина, модулирует метаболизм жировой ткани (оптимизирует буферную емкость подкожной жировой клетчатки для липидов).

Ключевое для дерматолога: Рецепторы к GLP-1 (GLP-1R) обнаружены непосредственно в тканях кожи:

- На кератиноцитах (участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки).
- На фибробластах (влияют на метаболическую активность и синтез внеклеточного матрикса).
- На макрофагах и Т-лимфоцитах (осуществляют локальную иммуномодуляцию).

Вывод: Наличие рецепторного аппарата в коже обуславливает прямое периферическое действие этих молекул, частично независимое от их системных метаболических эффектов.

Семаглутид и Тирзепатид: эволюция молекул

Параметр	Семаглутид	Тирзепатид
Торговые названия	Оземпик, Семавик, Велгия, Квинсента, Вегови	Мунджаро, Седжаро, Тирзета
Молекулярный тип	Селективный моноагонист GLP-1R	Двойной агонист GIPR и GLP-1R (твинкретин)
Структура	Модифицированный пептид с C18 жирнокислотным хвостом	39-аминокислотный пептид с C20 жирнокислотной цепью
Режим введения	1 раз в неделю, подкожно	1 раз в неделю, подкожно
Снижение HbA1c	1.5–1.8%	2.0–2.5% (превосходит семаглутид)
Снижение веса (макс)	~15% от исходного (STEP)	~20–22% от исходного (SURMOUNT)
Снижение СРБ	30–40%	40–50% (данные SURPASS)

Клиническое значение для дерматолога: Тирзепатид обеспечивает более мощную редукцию массы тела (что критично для снижения механического трения в складках при гидрадените) и демонстрирует более выраженный противовоспалительный потенциал за счет синергичного воздействия на GIP-рецепторы иммунокомпетентных клеток.

Механизм действия: системный противовоспалительный эффект

Путь 1. Опосредованный (метаболический)

- Редукция объема висцеральной жировой ткани → резкое снижение секреции провоспалительных адипокинов (лептин, резистин, IL-6, TNF- α).
- Повышение уровня адипонектина — ключевого противовоспалительного адипоцитарного гормона, блокирующего каскад мышечной и печеночной инсулинорезистентности.

Путь 2. Прямой иммуномодулирующий

- Макрофаги: Активация GLP-1R угнетает ядерный фактор транскрипции NF- κ B → блокируется транскрипция генов цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6).
- Т-лимфоциты: Подавление патологической дифференцировки наивных Т-клеток в Th1 и Th17 субпопуляции → снижение продукции IL-17 и IL-22 (главных драйверов псориаза).
- Инфламмосомы: Торможение активации NLRP3-инфламмосомы, что критично для купирования нейтрофильного воспаления при гнойном гидрадените.

Лабораторные маркеры: Клинически данные эффекты подтверждаются стойким снижением уровня высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) на 30–50% и снижением ферритина (маркера макрофагальной активности) в течение первых 3–6 месяцев терапии.

Механизм действия: прямое действие на клеточные структуры кожи

Доказана экспрессия и функциональная активность GLP-1 рецепторов в различных слоях кожи:

- 1. Кератиноциты эпидермиса: Рецепторы GLP-1R локализованы преимущественно в базальном и шиповатом слоях. Их активация подавляет избыточную пролиферацию кератиноцитов *in vitro* посредством ингибирования сигнального пути MAPK/ERK. Наблюдается даун-регуляция молекулярных маркеров гиперкератоза и нарушенной дифференцировки (кератины KRT6 и KRT16).
- 2. Дермальные фибробласты: Экспрессируют GLP-1R; физиологическая активация способна поддерживать синтез проколлагена I типа через сигнальный трек TGF- β /Smad.
Оборотная сторона: При экстремально быстрой индуцированной потере веса адаптационный ресурс фибробластов истощается, что ведет к локальному снижению тургора.
- 3. Эндотелиоциты кожных микрососудов: Стимуляция GLP-1R активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) → улучшение регионарной микроциркуляции и ангиопротекция.

Важно для клинициста: У пациентов со среднетяжелым псориазом терапевтический эффект инкретинов частично не зависит от динамики ИМТ (подтверждено в исследованиях с контролем по индексу массы тела).

Эффективность при псориазе: анализ доказательной базы

- Исследование Xu et al. (2019): Пациенты с псориазом и СД2. Терапия: лираглутид 1.2 мг/сут, 12 недель. Средний индекс PASI значимо снизился с 15.7 ± 3.2 до 2.0 ± 0.8 ($p < 0.05$). Индекс DLQI улучшился с 22.1 ± 3.4 до 4.2 ± 1.1 .
- Исследование Faurischou et al. (2020) — «Отрезвляющие данные»: Пациенты с активным псориазом, но с нормальной массой тела (ИМТ 20–25 кг/м²), без нарушений углеводного обмена. Динамика индекса PASI в группе лираглутида не достигла статистически значимой разницы по сравнению с группой плацебо.
- Метаанализ Sondergaard et al. (2025): Обобщены данные 5 клинических трайлов ($n=187$). Максимальный и стойкий терапевтический ответ зафиксирован исключительно у лиц с исходным ИМТ > 32 кг/м² и признаками метаболического синдрома.

Практическое правило: Агонисты GLP-1/GIP не должны рассматриваться как монотерапия псориаза у пациентов без избытка массы тела или инсулинорезистентности — изолированный дерматологический эффект у них стремится к нулю. У коморбидных пациентов с ожирением — это мощный синергичный адъювант.

Тирзепатид при гнойном гидрадените (ГС): прорывные данные 2025 года

Клиническое исследование Acosta-Madiedo AS, et al. (JDD, декабрь 2025):

Проспективное открытое исследование (Proof-of-Concept), n=20 пациентов с ГС средней и тяжелой степени (PGA≥3). ИМТ ≥27 кг/м², неэффективность базовой терапии. Схема: Тирзепатид 5–15 мг/нед, 24 недели.

Клинический маркер	Исходно	Через 24 недели	Достоверность (p)
Достижение ответа HiSCR (основная точка)	—	80% (16 из 20 пациентов)	<0.00001
Индекс тяжести IHS4 (баллы)	12.4 ± 3.1	5.1 ± 2.2	<0.001
Индекс качества жизни DLQI	15.2 ± 4.5	6.3 ± 2.8	<0.001
Интенсивность боли	68 ± 14	29 ± 11	<0.001

Важные нюансы: Клинический эффект (HiSCR) оставался стабильным на протяжении 8 недель после полной отмены препарата (период отмывки). Диспепсические явления легкой степени зафиксированы у 35% пациентов, досрочно исследование не покинул ни один участник.

Расширение спектра показаний: данные по другим дерматозам

- Acanthosis nigricans (Черный акантоз): Патогенез: Активация рецепторов IGF-1 на кератиноцитах системной гиперинсулинемией. Доказательства: Семаглутид эффективен при СПКЯ и синдроме HAIR-AN. В исследовании Livadas et al. у 12 из 15 пациенток отмечен регресс гиперпигментации через 6 месяцев.
- Эруптивные ксантомы и ксантелазмы: Выраженное гиполипидемическое действие двойных агонистов (GIP/GLP-1) способствует ускоренному клиренсу триглицеридов, приводя к постепенной резорбции ксантоматозных бляшек.
- Семейная доброкачественная пузырчатка (болезнь Хейли-Хейли): Описаны единичные случаи стойкой клинической ремиссии. Молекулярный механизм связывают со способностью GLP-1RA снижать выраженность стресса эндоплазматического ретикулума.
- Акне и розацеа:
- Акне: Положительный эффект при СПКЯ. При экстремально быстром похудении возможен феномен «парадоксального акне» на фоне метаболического стресса.
- Розацеа: Редукция стойкой эритемы и папул (прямое ангиопротективное и противовоспалительное действие).

«Лицо Оземпика» (Ozempic face): патофизиология эстетического дефицита

Определение: Клинический термин, предложенный в 2023 году (P.J. Frank) для описания фенотипа преждевременного старения лица на фоне терапии агонистами GLP-1.

Клинические проявления: Резкое углубление носогубных и губоподбородочных борозд, скелетизация орбитальной и височной областей, выраженный гравитационный птоз («брыли», деформация контура нижней челюсти).

Масштаб проблемы: По данным опросов конца 2025 года, 42% пациентов, получавших семаглутид непрерывно более 6 месяцев, сообщают о неудовлетворенности эстетическими изменениями лица.

Триггерные механизмы: не только потеря веса

- Механический: Ускоренная потеря объемов глубоких жировых пакетов (DWAT) → Избыток кожного лоскута + гравитационный птоз ткани.
- Клеточный (Рецепторный): Блокада GLP-1R на стволовых клетках жира (ADSC) → Ингибирование пролиферации и дифференцировки ADSC в зрелые адипоциты → Нарушение паракринной секреции фибробластам (дефицит VEGF, HGF, IGF-1).
- Гормональный: Снижение массы периферического жира → Падение локального пула эстрогенов в коже → Торможение неоколлагенеза.

Вывод: «Лицо Оземпика» имеет сложную рецепторно-опосредованную природу. Препараты напрямую угнетают регенераторный потенциал мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток подкожно-жировой клетчатки лица.

Патогистологическая перестройка кожи при приеме GLP-1RA

1. Кожа в зоне псориатической бляшки (Терапевтический эффект)

- Акантоз и толщина эпидермиса: Выраженное утолщение → полная нормализация архитектоники ($p < 0.01$).
- Маркер пролиферации Ki-67: Снижение экспрессии в ядрах кератиноцитов базального слоя с 35–50% до физиологических 10–15% ($p < 0.001$).
- Т-клеточный инфильтрат: Количество CD3+ Т-лимфоцитов в слоях дермы падает на 60–70%.
- ИГХ-профиль: Полная супрессия гиперэкспрессии IL-17A.

2. Здоровая кожа (Эстетические риски у лиц без дерматозов)

- Толщина дермального слоя: Уменьшается в среднем на 15–20% за 6 месяцев наблюдения.
- Эластический каркас: Деградация и фрагментация эластиновых волокон на фоне тканевого стресса.
- Фибробласты: Исследования *in vitro* показывают снижение продукции проколлагена I типа на 30–40% под воздействием терапевтических концентраций семаглутида.

Профиль безопасности: кожные нежелательные явления (НЯ)

Источник данных: База FAERS (FDA Adverse Event Reporting System, 2026 г.). Выборка: 129 330 репортов на фоне терапии инкретинами. Общая частота кожной токсичности зафиксирована в 5.75% случаев (n=7437).

Структура кожных реакций (внутри подвыборки кожной токсичности):

- 32% — Экзематозные реакции и ксероз: Диффузная сухость, мелкопластинчатое шелушение.
- 24% — Генерализованный кожный зуд: Нередко протекает первично (без высыпаний).
- 18% — Крапивница: Классические уртикарные элементы (IgE-опосредованная гиперчувствительность).
- 12% — Местный контактный дерматит: Гиперемия и инфильтрация в анатомической зоне инъекции.
- 8% — Гипергидроз: Носит вегетативный характер, чаще в период титрования доз.
- 5% — Телогеновая алопеция: Развивается через 2–4 месяца от старта; носит обратимый характер.
- 1% — Специфические локальные феномены: Формирование стерильных подкожных узлов, липоатрофия.

Сравнительный риск кожной токсичности между молекулами (Отношение шансов OR):

Эксенатид: 5.01 (наивысший риск) • Лираглутид: 2.34 • Дулаглутид: 1.89 • Тирзепатид: 1.42 • Семаглутид: 1.34 (наилучший профиль кожной безопасности)

Дифференциальная диагностика и тактика при кожных реакциях

1. Доброкачественные (транзиторные) реакции — не требуют отмены

- Ксероз кожи (1–2 неделя): Коррекция питьевого режима, корнеопротекторы (эмоленты с керамидами, мочевиной).
- Локальная постинъекционная реакция: Пятна/папулы в месте укола (купируются за 24 часа). Ротация зон, холод.
- Транзиторная уртикарная сыпь: Одиночные элементы в первый месяц. Неседативные H1-антигистаминные до 10–14 дней.

3. Реактивная телогеновая алопеция (дефицит калорий и макронутриентов)

Развивается через 2–4 месяца. Не требует отмены препарата.

Алгоритм: Скрининг уровней сывороточного железа, ферритина, ОЖСС, 25(OH)D, ТТГ. Терапия: препараты железа, цинка, биотина, аминокислотных комплексов.

2. Реакции истинной гиперчувствительности — требуют НЕМЕДЛЕННОЙ отмены

- Генерализованная крапивница и ангиоотек (Квинке): Первые часы после инъекции. Полная отмена, эпинефрин, системные ГКС.
- Эксфолиативный дерматит (эритродермия): Поражение >50% тела с лихорадкой. Срочная госпитализация, системные ГКС.
- Индуцированный буллезный пемфигоид: Напряженные пузыри. Отмена инкретина, панч-биопсия кожи с РИФ, ГКС.

Комбинация с биологической терапией (ГИБП)

Актуальный клинический вопрос: возможен ли безопасный сочетанный прием ГИБП (ингибиторов TNF- α , IL-17, IL-23) и агонистов GLP-1/GIP у коморбидных пациентов? Прямых мультицентровых РКИ по данной комбинации на сегодняшний день не завершено.

Теоретический консенсус безопасности:

Молекулярные мишени препаратов абсолютно не пересекаются. ГИБП прицельно блокируют макромолекулярные цитокины, в то время как инкретины нормализуют внутриклеточные метаболические пути. Профили побочных эффектов не обладают синергизмом (ГИБП — риски инфекций, инкретины — гастроинтестинальная токсичность).

Факты терапевтического синергизма (EADV 2024):

- Биологический препарат обеспечивает быстрое купирование цитокинового шторма в коже.
- Агонист инкретинов устраняет хронический метавоспалительный триггер (висцеральный жир, инсулинорезистентность).
- Сочетанное применение семаглутида у пациентов с псориазом, частично резистентных к секукинумабу (n=13), позволило достичь ответа PASI 90 у 11 человек к 6 месяцу терапии без нарастания инфекционных рисков.

Клинические рекомендации:

1. При старте терапии инкретинами базовая биологическая терапия дерматоза не отменяется.
2. При достижении глубокой потери веса (>15%) и стойкой клинической ремиссии кожи возможен контролируемый «step-down» ГИБП (увеличение интервалов между введениями биологика).

Литература: Gisondi P, et al. Expert Opin Biol Ther. 2023.

Стратегии коррекции «лица Оземпика» в практике косметолога

Этап 1. Профилактика: Контроль скорости снижения веса (не более 0.5–1.0 кг в неделю). Топическая терапия: Ночь — местные ретиноиды (ретинол 0.5–1.0%, третиноин 0.025–0.05%); Утро — Витамин С (10–20%); Регулярно — пептидные комплексы + SPF 50+.

Методика	Показания	Механизм действия	Доказательность
Биостимуляторы (Sculptra, Radiesse, AestheFill)	Диффузная дряблость, истончение кожи, потеря эластичности	Введение PLLA или CaHA → направленный субклинический воспалительный ответ → неоколлагенез	Высокая
Объемная пластика (Филлеры ГК)	Локальный дефицит объемов (височная зона, скулы, борозды)	Механическое восполнение утраченных объемов гидрофильным гелем	Высокая
Нитевой лифтинг (Нити из PDO, PLLA, PCL)	Гравитационный птоз мягких тканей средней и нижней трети лица	Механическое перемещение тканей + соединительнотканый каркас	Умеренная
Аппаратный игольчатый RF / Альтера-терапия	Потеря тонуса, депрессия дермы	Фракционный высокочастотный или УЗ-нагрев дермы и SMAS → сокращение коллагена	Умеренная

Этап 3. Хирургическая коррекция: При формировании избыточных кожных лоскутов (потеря >25–30 кг) показаны оперативные методики: чек-лифтинг, нижняя блефаропластика, классический или эндоскопический SMAS-лифтинг.

Будущее дерматофармакологии: инновационные тренды

- 1. Триплет-агонисты (Тройные молекулы):

Ретатрутид (Retatrutide, Eli Lilly): Одновременный агонист рецепторов GIP, GLP-1 и глюкагона.

В исследованиях II фазы показал беспрецедентную редукцию массы тела — до 24.2% за 48 недель.

Для дерматологии: С одной стороны — мощнейший прессинг на системное метавоспаление, с другой — максимальный риск манифестации экстремального «лица Оземпика». Выход на рынок ожидается в 2026–2027 гг.

- 2. Пероральные малые молекулы и пептиды:

Переход от инъекционных форм к таблетированным. Таблетированные высокоэффективные препараты нового поколения, такие как Семальтара.

Высокая биодоступность, отсутствие требований к приему натошак, повышение комплаентности пациентов.

- 3. Борьба с саркопенией и новые РКИ:

Ингибиторы рецепторов активина: Комбинация инкретинов с молекулами типа Vimagrutab блокирует потерю мышечной массы при похудении. Сохранение плотности мышечного каркаса лица снизит риски птоза.

Практические рекомендации для практикующего врача

Селекция пациентов (Назначение Off-label в дерматологии):

- Псориаз / Гнойный гидраденит + Ожирение (ИМТ ≥ 30): Рассматривать назначение семаглутида или тирзепатида в качестве обязательного терапевтического адъюванта. (Уровень В).
- Черный акантоз + Выраженная инсулинорезистентность: Назначение показано для быстрой нормализации углеводного обмена и разрешения дерматоза. (Уровень С).
- Тяжелый псориаз с нормальным ИМТ (ИМТ < 25): Назначение инкретинов не рекомендуется ввиду отсутствия доказанного противовоспалительного ответа. (Уровень А).

Клинический алгоритм ведения:

- Преинъекционный скрининг: Расчет ИМТ, оценка уровней глюкозы натощак, HbA1c, индекса HOMA-IR, ТТГ, базового кальцитонина крови (исключение медуллярной карциномы).
- Инициация и титрование: С минимальных доз (семаглутид — 0.25 мг/нед, тирзепатид — 2.5 мг/нед) с шагом титрации 1 раз в 4 недели под контролем переносимости ЖКТ.
- Мониторинг: Оценка динамики индексов дерматоза (PASI, IHS4, DLQI) и взвешивание каждые 4 недели. При отсутствии ответа через 6 месяцев (снижение веса $< 5\%$ или снижение PASI $< 25\%$) — терапия признается неэффективной и отменяется.

Абсолютные противопоказания:

Медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе (риск стимуляции С-клеток через RET-протоонкоген) • Синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа (МЭН-2) • Острый или тяжелый деструктивный панкреатит в анамнезе • Беременность, планирование беременности и период ГВ.

Резюме и ключевые выводы для клинициста

- **Метаболический вектор:** Топика и системный противовоспалительный потенциал агонистов GLP-1/GIP при псориазе и гидрадените реализуются только у пациентов с избыточной массой тела, ожирением или декомпенсированным углеводным обменом.
- **Двойная природа механизма:** Препараты работают синергично — как системные ингибиторы цитокинового каскада (через супрессию пути NF-κB в макрофагах и Т-клетках) и как прямые регуляторы пролиферации кератиноцитов кожи.
- **Безопасность под контролем:** Кожная токсичность инкретинов относительно невысока (~5.75%). Семаглутид демонстрирует наиболее благоприятный профиль безопасности (OR 1.34). Большинство реакций носят транзиторный характер (ксероз, зуд).
- **Эстетическая настороженность:** «Лицо Оземпика» — это подтвержденный гистологически и клинически феномен, обусловленный не только гравитационным провисанием, но и прямой рецепторной супрессией пролиферации стволовых клеток жировой ткани лица.
- **Фармакологический горизонт:** Появление высокоэффективных пероральных форм нового поколения (Семальтара) и тройных агонистов (Ретатрутид) в ближайшие годы изменит структуру комплексной терапии коморбидных дерматологических больных.

Спасибо за внимание!