

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.5-007.61-085

Олисова О.Ю.¹, Кочергин Н.Г.¹, Смирнова Е.А.²**СОВРЕМЕННАЯ НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ
СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ ФОРМ РОЗАЦЕА**¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;

²ООО «Клиника ЛМС», сеть клиник «Будь Здоров» СПАО «Ингосстрах», 119146, г. Москва, Россия

Представлен научный обзор современных подходов к этиологии и патофизиологии розацеа. Показаны особенности, характерные для данной патологии, важность и возможности уменьшения или устранения симптомов заболевания для пациента и врача на ранних сроках течения болезни. В результате научного обзора различных источников выделены частые и особенные, общие и редкие разновидности клинической картины заболевания. Выделены симптомы, специфичные именно для розацеа и дифференцирующие это заболевание от других. Отдельно выделена и рассмотрена «стероидная розацеа», указаны причины ее возникновения, сложности, с которыми сталкивается врач во время ее лечения, показана возможность торпидного течения. Отмечена противоречивость взглядов исследователей, подходов к этиологии и патогенезу заболевания и экспериментальных данных. Приведена классификация форм розацеа, лекарственных препаратов и методов терапии среднетяжелых форм розацеа, применяющихся до сих пор, описаны новые наружные препараты для лечения этого заболевания. Приведены актуальные данные о методах наружного лечения среднетяжелых форм розацеа, результаты нескольких двойных слепых, плацебо контролируемых исследований в США и Канаде эффективности лечения розацеа современными препаратами (ивермектин, бримонидин) по сравнению с традиционными (в частности, с азелаиновой кислотой). В заключении показана высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность препаратов ивермектин (Солантра) и бримонидин (Мирвазо® Дерм) (Galderma, Швейцария). Предложено включить вышеуказанные средства в российские стандарты лечения среднетяжелых форм розацеа.

Ключевые слова: розацеа; современная наружная терапия; ивермектин; бримонидин.

Для цитирования: Кочергин Н.Г., Смирнова Е.А. Современная наружная терапия среднетяжелых форм розацеа. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(6): 328-334. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-6-328-334>

Olisova O. Yu.¹, Kochergin N. G.¹, Smirnova E. A.²**MODERN TOPICAL THERAPY OF MODERATELY SEVERE FORMS OF ROSACEA**¹Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;²“LMS Clinic” Moscow, 119146, Russian Federation

The scientific review of modern approaches to the etiology and pathophysiology of rosacea is presented. The features of the disease, importance and possibility of reducing or eliminating the symptoms of the disease for the patient and the doctor in the early stages are shown. The various sources highlighted the frequent and specific, common and rare species of clinical picture of the disease are analyzed. Specific and differentiating symptoms are presented. The “steroid rosacea”, the reasons for occurrence, the difficulty faced by the doctor during the treatment and the possibility of torpid course are described. There was a contradiction of researcher's views about approaches to the etiology, pathogenesis of the disease and the experimental data. The classification of the rosacea forms, drugs and therapy of moderately severe forms of rosacea are presented. The new topical drugs for the treatment of this disease are described. Results on the methods of topical treatment of moderate forms of rosacea, the results of several double-blind, placebo-controlled studies in the US and Canada, the effectiveness of treatment of rosacea with modern drugs (ivermectin, brimonidine) compared to traditional (in particular, with azelaic acid) are presented. In conclusion high effectiveness, good tolerability and safety of drugs ivermectin (Soolantra) and brimonidine (Mirvaso® Derm) (Galderma, Switzerland) are shown. It is suggested to include the above-mentioned drugs to the Russian standards of treatment of moderately severe forms of rosacea.

Keywords: rosacea; modern external treatment; ivermectin; brimonidine.

For citation: Olisova O. Yu., Kochergin N. G., Smirnova E. A. Modern external therapy moderately severe forms of rosacea. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2016; 19(6): 328-334. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-6-328-334>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The publication was supported by LLC “GALDERMA”.

Received 14 September 2016

Accepted 20 October 2016

Розацеа (*син.*: розовые угри, красные угри, *acne rosacea*, *guttarosea*, *superose*, *teleangiectasias faciei*) – распространенное кожное заболевание, развивающееся в результате хронического рецидивирующего поражения сосудов кожи лица (ангионевроз в зоне иннервации тройничного нерва). Заболевание известно с давних пор: красное лицо с большим носом («лицо алкоголика») можно увидеть на картинах древних художников, а также среди отрицательных героев драматургов и писателей. Советские художники, работающие в жанре политической карикатуры, обычно представляли капиталистов в виде очень полных людей с красными носами. Уже в наши дни президент ведущей мировой державы длительное время страдал тяжелой формой розацеа – ринофимой, что отражает недостаточность современных медицинских знаний и ресурсов для полной победы над этим заболеванием.

Розацеа как заболевание влияет на социальное поведение человека, поскольку ее проявления затрагивают лицо в целом или отдельные его части: щеки, нос, подбородок, лоб. Лицо является для человека «визитной карточкой» в обществе, важнейшим инструментом для встраивания в социум, и, как говорили великие, «зеркалом души». Кожа лица составляет 10% площади тела, и, без преувеличения, при возникновении различных высыпаний на этом участке резко снижается качество жизни пациента, что вызывает различные психоэмоциональные расстройства.

Розацеа – сложное, многофакторное, хроническое, устойчивое к терапии и противоречивое заболевание, так как по многим вопросам мнения ученых и исследователей расходятся. Этиология розацеа до сих пор остается неизвестной, однако в последних исследованиях зарубежных авторов основное место отдается нарушениям в иммунной системе (точнее, в системе «врожденного иммунитета»). В частности, отмечается повышенное содержание кателицидина и IL-1b, что запускает воспалительную реакцию с вовлечением нейтрофилов. Также показана вовлеченность в процесс Т-клеток и дендритов [1]. Работ по изучению иммунного статуса больных розацеа немного, при этом мнения ученых расходятся: в одних трудах сообщают об обнаружении в сыворотке крови пациентов антител к коллагену типа IV, циркулирующих иммунных комплексов (причем концентрация последних увеличена в 3 раза у более половины больных розацеа [2]), а также достоверном увеличении CD3 и CD4 Т-лимфоцитов на фоне уменьшения количества CD8 Т-лимфоцитов, что свидетельствует о развитии аутоиммунных реакций [3]. В других исследованиях показано, что клеточный иммунитет у таких пациентов находится в пределах нормы, а компоненты иммунных комплексов лишь сопровождают процесс [2].

Для корреспонденции:

Смирнова Елена Анатольевна, врач-дерматовенеролог ООО «Клиника ЛМС сети клиник «Будь Здоров» СПАО «Ингосстрах», 119146, г. Москва, Россия. E-mail: doctor.e.smirnova@gmail.com.

For correspondence:

Smirnova Elena A., dermatovenerologist, LLC “LMS Clinic”, 119146, Moscow, Russian Federation. E-mail: doctor.e.smirnova@gmail.com.

Information about authors:

Olisova Olga Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
Kohergin Nikolay G., <http://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;
Smirnova Elena A., <http://orcid.org/0000-0002-3560-1776>.

Патофизиология розацеа многообразна, традиционно в первую очередь рассматриваются сосудистые нарушения [4, 5], что проявляется в повышенной реактивности сосудов кожи лица (по этому пункту мнения всех исследователей совпадают). Особая роль придается перераспределению кровотока и его замедлению, в дальнейшем переходящее в стаз в области v. facialis и v. angularis. По некоторым данным [6], патогенез заболевания представляется следующим образом: из-за нарушения сосудистой регуляции возникает спазм артериол и дилатация вен, что приводит к трофическим нарушениям эпидермиса, дермы, коллагеновых волокон и сально-волосяных фолликулов, сопровождающимся воспалительной реакцией. Во многих исследованиях подтверждают [2] наличие при розацеа аномалий эндотелия капилляров. В частности, при изучении эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого расширения сосудов было установлено его нарушение во всех стадиях розацеа [7].

В последних исследованиях была показана роль фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor – VEGF) в патогенезе розацеа. Кератиноциты вырабатывают VEGF под действием провоспалительных цитокинов. VEGF взаимодействует с рецепторами эндотелия кровеносных сосудов, усиливает расширение сосудов и их проницаемость, что приводит к стойкому приливу крови к коже лица и субъективному ощущению жжения и покалывания у пациентов. Фактор роста сосудистого эндотелия вызывает деградацию волокон дермы, атонию сосудов кожи и повышает их хрупкость [8]. Было показано, что концентрация VEGF в сыворотке крови больных розацеа статистически значимо выше, чем в сыворотке крови здоровых людей, при этом прослеживается прямая зависимость высоты этого уровня с длительностью течения патологического процесса [9].

Патогенез заболевания рассматривают во множестве работ, где большинство исследователей солидарны в том, что на развитие болезни влияют те факторы, которые провоцируют прилив крови к лицу, разделяемые на:

- эндогенные факторы: микроорганизмы (*Demodex folliculorum* и *brevi* и др.), патология пищеварительного тракта (заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori*), патология эндокринной системы (в частности, приливы в менопаузе), патология сально-волосяного аппарата и себорея (по некоторым данным, повышение порфиринов в секрете сальных желез ведет к фотодинамическому повреждению кожи [1]), влияние каллеин-кининовой и свертывающей системы крови [10];
- экзогенные: алиментарные (алкоголь, горячая, пряная пища), солнечное излучение, ветер, низкая и высокая температура воздуха, физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, некоторые косметические средства, местные раздражающие вещества, длительное применение стероидных мазей [1, 7, 10].

Для большинства исследований характерна нечеткость критериев, используемых при классификации факторов, влияющих на развитие данного патологического процесса. В частности, характерным является смешение основного патогенетического процесса (изменения реактивности сосудов кожи лица) со второстепенными [10, 11].

Вопрос о ведущей роли клещей рода *Demodex* в развитии заболевания не решен и до сих пор дискутируется. По мнению одних исследователей, иногда первичным является собственно розацеа, а патогенный клещ лишь осложняет ее течение, но встречается и розацеоподобная форма демодекоза [5].

Некоторые исследователи рассматривают демодекс в качестве отягощающего фактора в развитии заболевания, который оказывает «раздражающее» действие на сально-волосные фолликулы [4, 10]. В последнее время патогенетическое значение клеща ставится под сомнение, так как *Demodex folliculorum* является условно-патогенным микроорганизмом, в результате длительного симбиоза между клещами и клетками кожи человека возникает бессимптомное носительство, однако под действием неблагоприятных факторов равновесие может нарушаться, увеличивается количество особей клеща, утяжеляется течение розацеа. Таким образом, по последним данным, проявления симптомов розацеа дает благоприятную «почву» для развития демодекоза, а не наоборот.

Также остается обсуждаемой роль *Helicobacter pylori* в развитии розацеа. Считается, что этот микроорганизм, присутствующий в слизистой оболочке желудка, стимулирует выработку вазоактивных пептидов (пентагастрин, вазоактивный интестинальный пептид) и вазоактивных медиаторов (гистамин, простагландины, лейкотриены, различные цитокины), способствующих возникновению приливов к коже лица. Было установлено, что эти медиаторы выявляются лишь в случаях, когда *H. pylori* продуцирует специфический цитотоксин CagA или VacA [4]. Одним из подтверждений данного тезиса служит высокая эффективность тетрациклинов и метранидазола при розацеа, связанная с чувствительностью к ним *H. pylori* [7]. Вместе с тем более половины населения мира являются носителями *H. pylori*, что нивелирует значение связи с розацеа. Таким образом, определенная часть авторов отрицает роль *H. pylori* в развитии розацеа [11]. В некоторых работах обсуждают роль других микробов в патогенезе заболевания. Одним из симптомов среднетяжелой формы розацеа является наличие пустул, из которых при культуральном исследовании был выделен эпидермальный стафилококк и золотистый гемолитический стафилококк [4]. Другие исследователи утверждают, что содержимое пустул в большинстве случаев стерильно [1].

Отдельно следует упомянуть о собственно патологии пищеварительного тракта в патогенезе розацеа. В этом вопросе многие авторы единодушны в том, что у пациентов присутствует то или иное заболевание пищеварительной системы. У 50% больных наблюдаются признаки гастрита (чаще со сниженной секреторной функцией желудка), а у 33% – энтеропатии по типу глютенных. Также указывают на наличие у больных язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гепатита и язвенного колита [5].

Эндокринные заболевания, такие как сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, мало обсуждаются в литературе в связи с розацеа, однако могут способствовать развитию заболевания, не являясь его основной причиной. Внимание исследователей привлекают также приливы к коже лица в период перименопаузы, так как зачастую болеют женщины в период гормональной перестройки организма. Одна из воз-

можных причин возникновения этих приливов (у 60% женщин климактерического периода) – повышение в крови уровня брадикинина, так как сосуды лица имеют большое количество брадикининовых рецепторов [7]. Также известна роль в расширении сосудов лица таких медиаторов, как вазоактивный интестинальный пептид, субстанция P, гастрин, серотонин, гистамин, простагландины, однако убедительных доказательств их патогенетической роли в развитии розацеа не существует [4].

Связь розацеа с патологией сально-волосного фолликула обсуждают во многих трудах, здесь мнения ученых расходятся до диаметрально противоположных: одни считают, что заболевание часто сочетается с жидкой себореей [4], другие указывают на отсутствие поражения сально-волосных фолликулов и себореи у пациентов [1, 4].

Роль системы гемостаза упоминают не во всех источниках по розацеа, игнорируя тему. Однако по некоторым данным, существует взаимосвязь между данной системой и розацеа [7, 8]. При этом, наибольшим изменением были подвержены такие показатели, как время и процент агрегации тромбоцитов, тромбоэластограмма, фибринолитическая активность крови. Возможно, подобные отклонения гемостаза вызваны повышенной продукцией компонентов калликреин-кининовой системы, так как эти две системы взаимосвязаны друг с другом. Кинины принимают участие в активации коагуляционного гемостаза, в частности, прекалликреин способен активировать факторы XI и VII (ФXI и ФVII), а кининоген «работает» как «контактный активаторный фактор», необходимый для взаимодействия ФXI и ФXII. Вероятно, повышение свертывания крови у больных розацеа является ответной реакцией организма на длительно существующее расширение сосудов и повреждение их стенок.

Долгое время считалось, что психовегетативные нарушения являются первостепенной причиной развития розацеа, однако целенаправленные исследования не подтвердили связь между расстройством психики и данным заболеванием. Скорее, «обезображивание» лица при розацеа влияет на психику. Проведенный психологический скрининг с использованием СМОЛ-теста выявил у больных розацеа эмоционально-вегетативную неустойчивость с тенденцией подавления эмоционального отреагирования [4].

Особо следует отметить так называемую «стероидную розацеа». Впервые о возникновении розацеоподобных высыпаний на коже лица после длительного применения стероидных (в первую очередь, фторированных) мазей и кремов заговорили еще в 1960-х годах. Тем не менее и сейчас многие пациенты применяют местные кортикостероидные средства для лечения данного заболевания, что, по-видимому, связано либо с ошибочным диагнозом (например, розацеа путают с себорейным дерматитом, аллергическим дерматитом и другими заболеваниями), либо, что чаще, с длительным самолечением. В результате больной приходит в лечебное учреждение уже в «запущенном состоянии» с торпидно протекающим процессом, трудным поддающимся лечению. К механизмам развития заболевания при применении гормональных препаратов относят поверхностное расположение сосудов, которые увеличивают биодоступность активного вещества препаратов;

наличие большого количества расширенных устьев сально-волосяных фолликулов, которые также способствуют лучшему проникновению наружного стероида. Клинически стероидная розацеа, наряду с «классическими» проявлениями болезни, отличается наличием участков атрофии и выраженным синдромом «отмены» после прекращения применения стероидов [7].

Экзогенные факторы, такие как алкоголь, горячая, пряная пища, солнечное излучение, неблагоприятные метеофакторы, работа в особых условиях играют роль, но скорее не в развитии, а в поддержании и усугублении симптомов розацеа.

Употребление алкоголя может усилить симптомы розацеа. Связь данного заболевания с алкоголизмом обсуждается, но не подтверждается (по одним данным) [11], причем удельная доля страдающих алкоголизмом среди больных розацеа относительно велика [12].

В рекомендациях по диете больным розацеа необходимо исключить горячую еду и напитки. Установлено, что напитки с температурой выше 60 °C вызывают приливы крови к коже лица [4].

Длительное УФ-облучение способствует повышению уровня порфиринов в секрете сальных желез, которые ведут к нарушению соединительнотканного каркаса дермы, а это способствует пассивному расширению сосудов и стазу крови в них [4].

О лечении розацеа написано множество статей в журналах, монографиях, учебниках, тем не менее остается много вопросов, на которые современная медицина пока не может дать ответ. К сожалению, розацеа по-прежнему остается хроническим заболеванием и все, что мы можем достигнуть в лечении пациента – добиться стойкой ремиссии и контроля над обострениями.

По «классической» классификации патология подразделяется на несколько степеней с учетом многообразия клинических вариантов:

- эпизодическая эритема (диатезическая розацеа);
- розацеа 1-й степени (персистирующая умеренная эритема, редкие телеангиоэктазии);
- розацеа 2-й степени (персистирующая эритема, многочисленные телеангиоэктазии, папулы, пустулы);
- розацеа 3-й степени (персистирующая глубокая эритема, обильные телеангиоэктазии, воспалительные узлы и бляшки) [13].

Все медикаментозные средства, применяемые в РФ для лечения розацеа легкой и средней степени тяжести можно условно разделить на следующие группы:

- средства, рекомендованные к применению в актуальных стандартах терапии;
- «несписочные» препараты, не упомянутые в стандартах, но достаточно широко применяемые врачами при терапии розацеа;
- новые препараты, малоизвестные врачам, которые до настоящего времени не применялись в РФ для лечения данного заболевания, но опыт назначения которых в других странах уже есть.

Необходимо отметить, что утвержденные отечественные стандарты терапии данной патологии отличаются от зарубежных.

В российские стандарты входят четыре группы препаратов:

- антимикробные средства (метронидазол);
- антибактериальные средства (тетрациклин, доксициклин);

- противопротозойные и антималярийные средства (гидроксихлорохин, хлорохин);

- прочие средства для лечения заболеваний кожи, не обозначенные в других рубриках (изотретиноин, адапален).

Зарубежные, в частности американские, стандарты подразделяют все средства для лечения заболевания на разрешенные FDA и препараты, так называемые “off-label use” – «вне показаний инструкции»:

1. Препараты, одобренные FDA: местные – 15% гель азелаиновой кислоты, метронидазол 0,75 и 1% (в виде крема, геля, лосьона), 10% сульфатамида натрия с 5% серой (в виде очищающего крема, суспензии и лосьона); системные – метронидазол, тетрациклины, изотретиноин.

2. Препараты «вне показаний инструкции»: местные – бензоила пероксид, клиндамицин, эритромицин, ингибиторы кальциневрина, наружные ретиноиды; системные: макролиды, оральные контрацептивы, спиронолактон, ципротерона ацетат, β-блокаторы, клонидин, налоксон, селективные ингибиторы захвата серотонина [10].

Таким образом, все остальные препараты, не входящие в стандарт, юридически не могут быть применены для лечения розацеа. Однако фактически ситуация диаметрально противоположная: практикующие врачи применяют множество «несписочных» препаратов, и не без успеха.

По некоторым данным, «золотым стандартом» в лечении розацеа являются производные метронидазола, препараты с антибактериальным действием и ретиноиды [14].

Обычно местные средства используют для лечения легкой и среднетяжелой форм розацеа (монотерапия и в комбинации с другими наружными средствами).

Метронидазол оказывает бактериостатическое (в отношении грамотрицательной анаэробной флоры), антипаразитарное действие, а также положительно влияет на клеточно-опосредованный иммунитет. Метронидазол при взаимодействии с ненасыщенными жирными кислотами кожи подавляет функциональную активность нейтрофилов, определяя снижение ими продукции медиаторов воспаления, т.е. оказывает противовоспалительный эффект. Препарат наносят 1–2 раза в день на кожу тонким слоем в течение 3–4 мес с возможностью продолжения лечения пациента в течение дополнительных 3–4 мес, в зависимости от степени тяжести состояния [1, 15].

Метронидазол применяют в виде геля, крема и лосьона, а также в комплексной терапии с другими препаратами [16].

Азелаиновая кислота – препарат для местного применения, который также часто назначают при розацеа [17].

В частности, для лечения патологии применяют 15% гель азелаиновой кислоты. Препарат оказывает умеренное противомикробное и цитостатическое действие (за счет ингибирования синтеза клеточных белков), проявляющееся в нормализации процесса кератинизации в волосяном фолликуле. Препарат обычно назначают 2 раза в день в течение 4–8 нед на пораженные участки лица [4].

Препараты на основе азелаиновой кислоты обычно хорошо переносятся, однако особенно в начале лече-

ния могут вызывать чувства покалывания или жжения, которые при последующих применениях исчезают [1, 18].

В качестве альтернативы метронидазолу применяют 5% бензоила пероксид, который обладает терапевтическим потенциалом сходным с таковым у метронидазола, хотя и не зарегистрирован для лечения розацеа в РФ, тогда как препараты на основе эритромицина, клиндамицина и тетрациклина оказывают при наружном применении менее выраженное терапевтическое действие [5].

По поводу наружного использования третиноина мнения авторов неоднозначны. По некоторым данным, третиноин способствует ремоделированию соединительной ткани и сводит к минимуму воспаление дермы, а также подавляет синтез фактора роста сосудистого эндотелия; эффект от его применения может быть при длительном применении (хотя, вероятность появления раздражающего эффекта на кожу довольно велика) [3, 17]. В других источниках авторы не могут точно определить с тем, что будет превалировать – терапевтический или побочные эффекты [4]; в некоторых трудах подобные средства вообще не упоминают в разделе «лечение розацеа» [7, 19]. Есть и такие работы, где производные витамина А стоят в общей схеме лечения с упоминанием о возможных побочных эффектах [17].

«Несписочные» препараты для терапии розацеа

В последние годы в схемах лечения розацеа используют наружные ингибиторы кальциневрина: 1% крем пимекролимус, 0,03 и 0,1% мазь такролимус. Препараты селективно подавляют продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из Т-лимфоцитов и тучных клеток, а также ингибируют кальциневрин, подавляя местные иммунные и воспалительные реакции, а также блокирует выход гистамина из тучных клеток.

В частности, показано, что 1% крем пимекролимус в комплексной терапии больных розацеа позволил достичь клинической ремиссии и значительного улучшения у 82% больных, а также удлинить межрецидивный период и значительно улучшить качество жизни пациентов [9, 20].

Второй препарат из этой группы – 0,03 и 0,1% мазь такролимус упоминается только в некоторых работах [4, 21], масштабных исследований данного препарата пока не проводили (данный препарат относят к так называемым «несписочным препаратам», так как он не входит в стандарты терапии розацеа, в его инструкции по применению отсутствует показание «лечение розацеа»).

Новые препараты, до сих пор не применявшиеся отечественными дерматологами для лечения розацеа

Как видно из вышеприведенного списка, препаратов для местного применения при розацеа довольно много, однако до сих пор не найдена оптимальная схема лечения. В этом отношении всегда интересны новые средства, которые появляются сначала в других странах, а потом и на отечественном рынке.

Преимущества новых препаратов для лечения розацеа:

- могут быть зарегистрированы в РФ в качестве средств для лечения розацеа (таким образом, могут войти в новые стандарты терапии заболевания);

- показали свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность в нескольких крупных международных исследованиях;

- применяют 1 раз в день, что способствует повышению приверженности пациента к терапии;

- применение данных средств позволяет отсрочить или исключить применение системных препаратов.

К таким перспективным средствам относят 1% крем ивермектина (Солантра) и 0,5% гель бримонидина (Мирвазо® Дерм), производимые швейцарской компанией Galderma во Франции.

Ивермектин – препарат из группы макроциклических лактонов, продуцируемых бактерией *Streptomyces avermitilis*, является антигельминтным средством. Ивермектин усиливает выработку нейромедиатора торможения γ -аминомасляной кислоты, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов, параличу и гибели паразитов.

Изначально выпускали его в виде растворов во флаконах и ампулах, таблетках для приема внутрь, а также в виде геля для местного применения. До настоящего времени в России присутствовали несколько препаратов с вышеуказанным МНН, которые использовали исключительно в ветеринарии для лечения паразитарных болезней у животных.

В марте 1997 г. ивермектин был одобрен в США для применения у человека, однако до недавнего времени его применяли только в виде таблеток для приема внутрь также для лечения различных заболеваний, вызванных гельминтами. До настоящего времени таблетированный препарат ивермектин в России не зарегистрирован.

В декабре 2014 г. американская FDA одобрила 1% крем ивермектина. В России 1% крем ивермектина был зарегистрирован в июне 2016 г. (торговое название Солантра, производства «Лаборатории Галдерма», Франция) для лечения розацеа. Ивермектин относится к группе авермектина, который оказывает противовоспалительное действие путем подавления выработки воспалительных цитокинов, индуцированной липополисахаридами. Ивермектин также вызывает гибель паразитов, главным образом, посредством селективного связывания и высокого сродства к глутамат-регулируемым хлорным каналам, находящимся в нервных и мышечных клетках беспозвоночных. Эффективность препарата Солантра при розацеа связывают с противовоспалительным эффектом ивермектина, а также с его способностью вызывать гибель клещей *Demodex*, которые тоже вызывают воспаление кожи.

Крем рекомендуется использовать 1 раз в сутки ежедневно на протяжении всего курса лечения – до 4 мес. При необходимости курс лечения можно повторить.

Было проведено несколько международных клинических исследований по доказательству эффективности и безопасности 1% крема ивермектина.

В 2011–2013 гг. в США и Канаде проводили двойные, слепые плацебо-контролируемые исследования, результаты которых изложены в *Journal of Drug in Dermatology* [22, 23]. Исследования проходили в течение 52 нед в два этапа (12 и 40 нед терапии) и еще 4 нед наблюдения, в них принимали участие более 1200 пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа, большинство из них – женщины. Во второй части исследования сравнивали эффективность и безопасность 1%

крема ивермектина и 15% геля азелаиновой кислоты. 1% крем ивермектина применяли 1 раз в день, 15% гель азелаиновой кислоты – 2 раза в день.

Исследование показало, что частота побочных эффектов, таких как покалывание, жжение, сухость, зуд, при применении 1% крема ивермектина составила для двух независимых исследований соответственно 1 и 2,1% против 6,7 и 5,8% при использовании 15% геля азелаиновой кислоты.

В отечественной литературе практически нет упоминаний о препарате с действующим веществом бримонидина тартрат для лечения розацеа, найден всего один источник, и тот со ссылкой на западную статью [1].

В зарубежных (в частности, американских) журналах опубликовано несколько исследований по применению 0,5% геля бримонидина по сравнению с плацебо для лечения умеренной или выраженной эритемы лица при розацеа.

Бримонидина тартрат – высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов с сильным сосудосуживающим действием. Ранее он был одобрен для лечения открытоугольной формы глаукомы. Гель бримонидина представлен в трех концентрациях: 0,07, 0,18 и 0,5%. Для терапии эритемы при розацеа исследовали 0,5% гель бримонидина.

В 2011 г. в США и Канаде было проведено два рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по единой методике [24, 25]. Более 500 пациентов с умеренной или выраженной эритемой были случайным образом разделены на 2 группы, в одной из которых на лицо наносили 0,5% гель бримонидина 1 раз в день, в другой – плацебо 1 раз в день в течение 4 нед, с наблюдением в течение последующих 4 нед. В исследованиях изучали выраженность эритемы по критериям «Клиническая оценка эритемы» и «Оценка эритемы самими пациентами»; также регистрировали побочные эффекты.

В результате было установлено, что местное применение 0,5% геля бримонидина тартрата показало эффективность, значительно превосходящую таковую при применении плацебо на протяжении 12 ч в 1, 15, и 29-й дни лечения. При этом выраженный эффект наступал уже через 30 мин после нанесения 0,5% геля бримонидина. Не было отмечено привыкания, ухудшения состояния или «обратного» эффекта. Большинство побочных эффектов при применении 0,5% геля бримонидина были умеренными и преходящими.

В заключении было отмечено, что при местном применении 0,5% геля бримонидина 1 раз в день для лечения пациентов с умеренной и выраженной эритемой при розацеа была показана высокая эффективность по сравнению с плацебо и хороший профиль безопасности [24].

Проведенное еще одно исследование в США у более 400 пациентов показало также, что препарат 0,5% гель бримонидина хорошо работает при длительной терапии пациентов с эритемой лица средней и тяжелой степени выраженности, по крайней мере, в течение 12 мес. Гель бримонидина тартрата 0,5% – первый в мире препарат, одобренный для лечения эритемы лица при розацеа [25].

В апреле 2016 г. 0,5% гель бримонидина тартрата (торговое название Мирвазо® Дерм, «Лаборатория

Галдерма», Франция) зарегистрирован в России. Исходя из представленных и других литературных данных по клинической эффективности новых для российской дерматологии средств наружной терапии розацеа и в попытке расширения арсенала терапевтических возможностей при этом упорном заболевании, мы начали пилотные исследования по изучению клинической эффективности упомянутых препаратов. Уже первые результаты применения 1% крема ивермектина (Солантра) у большинства наблюдаемых нами больных оказались весьма обнадеживающими и перспективными в плане клинической эффективности при розацеа.

Хочется надеяться, что в будущем включение в национальные клинические рекомендации и стандарты лечения новых препаратов добавит в арсенал российских практикующих врачей средства с доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности для терапии пациентов с различными клиническими формами розацеа.

Финансирование. Публикация поддержана компанией ООО «ГАЛДЕРМА».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ФАРМТЕК 2014.
2. Олисова О.Ю., Додина М.И. Современные представления о патогенезе розацеа. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2010; 6: 18–22.
6. Музыченко А.П. Розацеа: Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2014.
7. Кубанова А.А., ред. Дерматовенерология. М.: ДЭКС-Пресс; 2010.
8. Ильина И.В., Санакоева Э.Г., Масюкова С.А. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2011; 1: 18–20.
9. Пинсон И.Я., Верхогляд И.В., Семочкин А.В. Современные представления об этиологии и патогенезе розацеа. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012; 5: 21–4.
10. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилквест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2012. т.1: 769–74.
11. Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы, постакне и акнеформные дерматозы: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2010.
13. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: диагностика и лечение. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 3: 36–45.
14. Катханова О.А., Стенин А.В. Комплексная терапия акнеформных дерматозов. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2014; 2: 1–6.
15. Молочков А.В., Овсянникова Г.В. Метранидазол в наружном лечении розацеа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010; 2: 82–4.
16. Пашинян А.Г. Лечение розацеа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009; 1: 64–6.
17. Пашинян А.Г. Фармакотерапия розацеа. *Лечащий врач*. 2007; 9: 5–8.
18. Санакоева Э.Г., Масюкова С.А., Ильина И.В., Введенская Э.В., Плиева Д.В., Алиева П.М., Мамашева Г.Д. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 16(6): 37–42.
20. Кочергин Н.Г., Румянцев Е.Е., Кондрашов Г.В., Траксель Е.В. Пимекролимус при иммунодерматозах. *Русский медицинский журнал*. 2003; 11(17, вып. 189): 953–56. уточнить номер журнала
21. Пашинян А.Г. Терапия больных различными клиническими формами розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 6: 83–5.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Samtsov A.V. Acne and acneform dermatoses. Moscow: FARMTEK; 2014. (in Russian)
2. Olisova O.Yu., Dodina M.I. Current views on the pathogenesis of rosacea. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology. Russian Journal (Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya)*. 2010; 6: 18–22 (in Russian)
3. Phillips T.J. An update on the safety and efficacy of topical retinoids. *Cutis*. 2005; 75(2): 14–22.
4. Aziz N., Khachemoune A. A man with changes on nose. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57(3): 551–54. [http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(07\)00875-4/abstract](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(07)00875-4/abstract).
5. Dirschka T., Micali G., Papadopoulos L., Tan J., Layton A., Moore S., et al. Perceptions on the psychological impact of facial erythema associated with rosacea: results of international survey. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2015; 5(Issue 2): 117–27.
6. Muzichenko A.P. Rosacea. A teaching manual. Minsk: BGMU; 2014. (in Russian)
7. Kubanova A.A., ed. *Dermatology*. Moscow: DEKS-Press; 2010. (in Russian)
8. Ilina I.V., Sanakoeva E.G., Masyukova S.A. The modern view of the pathogenesis of rosacea. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology. Russian Journal (Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya)*. 2011; 1: 18–20. (in Russian)
9. Pinson I.Ya., Verkhoglyad I.V., Semochkin A.V. Modern ideas on the etiology and pathogenesis of rosacea. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology. Russian Journal (Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya)*. 2012; 5: 21–4. (in Russian)
10. Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J. Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Transl. from Engl. Moscow: BINOM; 2012. vol.1: 769–74. (in Russian)
11. Akhtyamov S.N. Practical dermatocosmetology. Acne, post acne scars and acneform dermatoses: a guide for physicians. Moscow: Medicina; 2010. (in Russian)
12. Dahl M.V., Ross A.J., Shlievert P.M. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(2): 266–72.
13. Kubanova A.A., Makhakova Yu.B. Rosacea: diagnosis and treatment. *Bulletin of dermatology and venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2015; 3: 36–45. (in Russian)
14. Katkhanova O.A., Stenin A.V. A comprehensive acneform dermatitis therapy. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology. Russian Journal (Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya)*. 2014; 2: 1–6. (in Russian)
15. Molochkov A.V., Ovsyannikova G.V. Metronidazole in the external treatment of rosacea. *Clinical dermatology and venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2010; 2: 82–4. (in Russian)
16. Pashinyan A.G. Treatment of rosacea. *Clinical dermatology and venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2009; 1: 64–6. (in Russian)
17. Pashinyan A.G. Pharmacotherapy of rosacea. *Consulting physician. Russian Journal (Lechashchiy vrach)*. 2007; 9: 5–8. (in Russian)
18. Sanakoeva E.G., Masyukova S.A., Ilyina I.V., Vvedenskaya E.V., Plieva D.V., Alieva P.M., Mamasheva G.D. Modern therapy of acne and acneform dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2013; 16(6): 37–42. (in Russian)
19. Wilkin J.K. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch. Dermatol.* 1994; 130(3): 359–62.
20. Kochergin N.G., Rumyantseva E.E., Kondrashov G.V., Traksel E.V. Pimecrolimus with immuno dermatitis. *Russian Medical Journal (Russkiy meditsinskiy zhurnal)*. 2003; 11 (17, Issue 189): 953–6. (in Russian)
21. Pashinyan A.G. Treatment of patients with different clinical forms of rosacea. *Bulletin of dermatology and venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2010; 6: 83–5. (in Russian)
22. Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A., et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13(3): 316–23.
23. Stein L., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draelos Z., et al.; Ivermectin Phase 3 Study Group. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J. Drug Dermatol.* 2014; 13(11): 1380–6.
24. Fowler J., Jackson M., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K., et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12(6): 650–6.
25. Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13(1): 56–64.

Поступила 14.09.16
Принята к печати 20.10.16

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.5-002-056.43-053.1-07

Янчевская Е.Ю., Баикина О.А., Бен Мбарек Макрем

АНАЛИЗ ОЦЕНОК СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, Россия

Обзорная статья посвящена анализу методов оценки степени тяжести атопического дерматита (АД), его клиническим проявлениям и лабораторной диагностике. Лечение и прогноз АД напрямую зависят от оценки тяжести заболевания. Тяжесть заболевания – главный фактор, на который должен ориентироваться врач, при назначении терапии ребенку с АД. Для объективной классификации заболеваний и разработке наиболее эффективных методов оценки степени тяжести проведено много научных исследований. Быстро определить объективно измеряемые параметры патологического кожного процесса не всегда возможно. Из-за этого методы оценки при кожных болезнях часто приближительные и субъективные. В обзоре дан анализ новым патогенетическим данным АД, описаны основные виды дефектов. Детально рассмотрен вопрос дерматологических индексов, применяемых для оценки степени тяжести АД. Проведен анализ новых биохимических методов оценки степени тяжести АД у детей за счет измерения показателей спонтанной адгезии нейтрофилов; иммунологи-