

УДК 616-5-002954

ЛЕЧЕНИЕ ДЕМОДЕКОЗА: ТРАДИЦИИ И РЕАЛЬНОСТЬ

Соколова Т.В., Голицына М.В., Ильина И.В., Мальярчук А.П.
 Медицинский институт непрерывного образования
 ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва

Адрес для переписки:

Соколова Татьяна Вениаминовна, stv_morf2005@mail.ru

Ключевые слова: демодекоз, лечение, эффективность, мнение специалистов.



Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.



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

Для цитирования:

Соколова Т.В., Голицына М.В., Мальярчук А.П., Ильина И.В. Лечение демодекоза: традиции и реальность. Вестник медицинского института непрерывного образования. 2023. – Т. 3. – № 1. – С. 16-23. – DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-1-16-23.

Аннотация

Демодекоз — паразитарное заболевание кожи, причиной которого являются клещи рода *Demodex* — наиболее распространенный условно-патогенный паразит в составе микробиоценоза кожи человека. Увеличение их числа отягощает течение дерматозов фациальной локализации, что указывает на целесообразность определения степени клещевой инвазии и необходимость использования антипаразитарных препаратов. В клинической практике для лечения демодекоза применяют не только антипаразитарные препараты (бензилбензоат, перметрин, ивермектин), но и лекарственные средства с другим механизмом действия (метронидазол, орнидазол, кетоконазол, изотретиноин). Результаты сравнения их эффективности противоречивы. Анализ данных литературы позволяет выделить несколько причин, подтверждающих это, и обосновать необходимость персонифицированного рационального подхода к выбору тактики лечения демодекоза.

TREATMENT OF DEMODEKOSIS: TRADITIONS AND REALITY

Sokolova T.V., Golitsyna M.V., Ilyina I.V., Malyarchuk A.P.
 Medical Institute of Continuing Education,
 Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

For correspondence:

Sokolova Tatyana Veniaminovna, stv_morf2005@mail.ru

Key words: demodicosis, treatment, efficacy, experts' opinion.



The authors received no financial support for the research.



The authors declare that there is no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

For citation:

Sokolova T.V., Golitsyna M.V., Malyarchuk A.P., Ilyina I.V. Treatment of demodicosis: traditions and reality. Bulletin of the Medical Institute of Continuous Education. 2023. – V. 3. – No 1. – P. 16-23. – DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-1-16-23.

Summary

Demodicosis is a parasitic skin disease caused by mites of the *Demodex* genus, the most common conditionally pathogenic parasite in the human skin microbiocenosis. An increase in their number aggravates the course of dermatoses of facial localization which indicates the expediency of determining the degree of tick-borne invasion and the need to use antiparasitic drugs. In the clinical practice not only the antiparasitic drugs (benzylbenzoate, permethrin, ivermectine) are used for the treatment of demodicosis, but also the drugs with a different mechanism of action (metronidazole, ornidazole, ketoconazole, isotretinoin). The results of comparing their effectiveness are contradictory. The analysis of the literature data allows to identify several reasons that confirm and justify the need for a personalized rational approach to the choice of tactics for the demodicosis treatment.

Актуальность

Клещи рода *Demodex* являются постоянными представителями многообразного видового состава симбиотических микроорганизмов кожи человека. Физиологическая роль этих клещей в здоровой коже остается неизвестной. Считают, что демодекоз (Demodicosis) — самый распространенный дерматоз из группы паразитарных дерматозов человека. Встречаемость демодекоза у взрослых лиц составляет от 50 до 80% [1, 2] и зависит от возраста пациентов: у 53% — в 26–50 лет, у 67% в возрасте от 51 года до 90 лет [3–6]. Несмотря на многочисленные публикации, посвященные различным аспектам демодекоза, многие из вопросов остаются без ответа. Среди них наиболее актуальным является вопрос выбора адекватного лекарственного средства для лечения заболевания.

Цель исследования

Изучить по данным литературы спектр лекарственных средств, используемых для лечения демодекоза, с акцентом на их эффективность и методы ее оценки.

Материалы и методы исследования

Для подбора литературы использованы поисковые системы сети интернет: Google Scholar, Cyberleninka, eLibrary, Sigla, PubMed. Проведен анализ 62 статей, в том числе 37 зарубежных авторов.

Результаты собственных исследований

Фармацевтический рынок препаратов для лечения демодекоза состоит из лекарственных и косметических средств [7]. Лекарственные препараты представлены 6 лекарственными формами (таблетки, растворы, эмульсии, гели, кремы и мази), а косметические средства — 5 (лосьоны, суспензии, эмульсии, гели, кремы). Число препаратов, используемых врачами в клинической медицинской практике, минимально. Системный антипаразитарный препарат всего один — международное непатентованное наименование (МНН) «Ивермектин», но для использования в РФ он не зарегистрирован. Стандарты медицинской помощи больным с демодекозом и клинические рекомендации по лечению демодекоза отсутствуют [8], поэтому врачи используют препараты различных фармакологических групп и их комбинации по своему усмотрению.

Эффективность лечения демодекоза топическими препаратами с доказанным антипаразитарным эффектом

Многие специалисты, занимающиеся проблемой демодекоза как самостоятельного заболевания, так и при его сочетании с дерматозами фациальной локализации (акне, розацеа, себорейный, периоральный дерматит и т. п.), считают, что основными лекарственными средствами для его лечения должны быть препараты с доказанным антипаразитарным эффектом: бензилбензоат [9, 10–13]; перметрин 5% крем [11, 14–17]; перметрин 0,4% эмульсия (медифокс) [18]; ивермектин 1% крем (солантра) [19–22]; эсбиол + пиперонила бутоксид (спрегаль) [23, 24]; комбинированный препарат содержащий серу, гиалуроновую кислоту, алоэ вера, поливинилпирролидон (демотен) [25].

Бензилбензоат — акарицидный препарат — применяется в России для лечения демодекоза и выпускается в виде 20% эмульсии или 10% и 20% мази, кратность назначения — один раз в сутки. Интересные данные получены при сравнении нескольких схем лечения данным лекарственным средством в Бельгии в течение 9 лет (2002–2010 гг.) [13]. Авторами пролечено 394 пациента: 117 с папуло-пустулезной розацеа и 277 с демодекозом. Использовано 3 схемы лечения: 12% бензилбензоат один раз в день; та же концентрация 2 раза в день и 20% — два раза в день. Плотность клещей рода *Demodex* измеряли с помощью двух последовательных стандартизованных биопсий поверхности кожи: поверхностной (SSSB1) и глубокой (SSSB2). Лечение считалось эффективным, если плотность клещей при SSSB1 снижалась до ≤ 5 на см^2 , SSSB2 — до ≤ 10 на см^2 , а клинические проявления разрешались. В целом по выборке через 2,7 мес. после начала терапии суммарная плотность клещей (SSSB1 + SSSB2) снизилась на $72,4 \pm 2,6\%$. Данный показатель достиг нормы у 139 пациентов (35%), а симптомы заболевания исчезли у 122 (31%). Лечение было эффективным у 183 (46%) пациентов, полное выздоровление наступило у 78 (20%). Четко выполняли рекомендации врача 77% больных. Эффективность терапии практически не отличалась у пациентов с розацеа и с демодекозом и была максимальной при двухразовом использовании 12% концентрации бензилбензоата и его 20% концентрации. Авторы считают, что эффективность бензилбензоата при лечении розацеа и демодекоза косвенно подтверждает ключевую роль клеща в патофизиологии розацеа.

Перметрин — инсектицид из семейства пиретроидов. Механизм действия препарата базируется на нарушении поляризации мембран нервных клеток члени-

стоногих [15]. В России перметрин выпускается в виде 5%-го концентрата в этаноле (медифокс). Для лечения используется 0,4%-я концентрация, получаемая путем разведения водой. За рубежом перметрин представлен 5%-м кремом. Публикации по изучению эффективности перметрина при демодекозе представлены при сравнении его действия с другими препаратами, что отражено ниже.

Ивермектин — антигельминтное и противопаразитарное средство. Ученым из США и Японии за открытие авермектина, предшественника ивермектина, присуждена Нобелевская премия. Ивермектин — макроциклический лактон, получаемый при ферментации молекулярно синтезированного *Streptomyces avermitilis* [26]. Селективная активность лекарственного средства против паразитов человека связана с высоким сродством к глутаматзависимым хлоридным ионным каналам периферической нервной системы беспозвоночных. Препарат с трудом преодолевает гематоэнцефалический барьер, что защищает человека от неблагоприятного воздействия на центральную нервную систему [27]. В то же время связывание ивермектина с этим ионным каналом в нервных и мышечных клетках приводит к увеличению проницаемости клеточной мембраны для ионов хлора, что приводит к гиперполяризации с последующим параличом и гибелью паразита [28]. В культуре тканей при концентрациях, превышающих концентрации антигельминтных средств, ивермектин проявляет противовирусное, противомаларийное, антиметаболическое и противораковое действие [29].

Структура ивермектина подобна антибиотикам из группы макролидов. Однако антибактериальная активность у препарата отсутствует. В то же время, учитывая доказанное *in vitro* и *in vivo* противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидов, эти патогенетические механизмы присвоены и ивермектину. В связи с этим считают, что ивермектин оказывает противовоспалительное действие путем подавления выработки воспалительных цитокинов, индуцированных липополисахаридами [30]. Считают, что, вызывая гибель демодекса, способствующего развитию и поддержанию воспалительной реакции в коже, ивермектин играет значимую роль в повышении эффективности терапии при розацеа [31]. Препарат в виде крема в 2014 году зарегистрирован FDA для лечения воспалительных проявлений розацеа.

Однако данные о наличии противовоспалительной активности 1%-го крема ивермектина (Solantra) при демодекозе противоречивы. Предположение о том, что механизм его действия базируется на его антипаразитарном и противовоспалительном действии, было реализовано при проведении многоцентрового пилотного исследования [32]. В нем было задействовано 20 пациентов в возрасте от 28 до 76 лет с розацеа умеренной и тяжелой степени по шкале Investigator Global Assessment (IGA) ≥ 3 баллов. Плотность клещей оценивали методом поверхностной цианакрилатной биопсии, она составляла ≥ 15 см². Экспрессию воспалительных и иммунных

маркеров определяли ПЦР и методом иммунофлуоресцентного окрашивания. Крем применяли ежедневно в течение 12 недель. Установлено значительное уменьшение числа клещей, как на 6-й неделе в процессе терапии, так и на 12-й неделе после ее завершения ($p < 0,001$). В эти же сроки зарегистрировано снижение уровней экспрессии генов IL-8, LL-37, HBD3, TNF- α и TLR4, причем первых четырех в оба временных периода, а последнего — через 12 недель ($p < 0,05$). А динамика снижения IL-8, LL-37 подтверждена еще иммунофлуоресцентным методом. Клиническое улучшение зарегистрировано у всех пациентов, в том числе у 16 шкала IGA достигла ≤ 1 балла.

Однако использование отражательной конфокальной микроскопии при розацеа для мониторинга связи клинических манифестаций с наличием клещей в них во время лечения местным ивермектином свидетельствует о низкой корреляции между числом воспалительных поражений на коже и числом клещей в ней [33]. У пациентов с розацеа до лечения клещи были обнаружены в 80% случаев, после 16-недельного курса лечения — в 30%, а на 28-й неделе — уже в 63%. Несмотря на уменьшение числа клещей и клинически регистрируемого воспаления в коже, данные отражательной конфокальной микроскопии свидетельствуют об отсутствии изменений толщины эпидермиса, параметров воспалительных клеток, диаметра сосудов и плотности сосудистой стенки. Иными словами, даже при длительном местном использовании ивермектина его противовоспалительный эффект сомнителен.

Отмечена низкая эффективность ивермектина при сочетанном кожном и глазном демодекозе. До лечения паразитарная инвазия у 27 пациентов была >5 клещей/см². После завершения курса терапии полная ремиссия зарегистрирована в 45% случаев, выраженный эффект — в 33,3%, а его отсутствие — в 21,7%. А после перорального приема ивермектина ни в одном из исследованных случаев снижения числа клещей до нормального уровня не зарегистрировано [8].

Эффективность лечения демодекоза топическими препаратами, не обладающими антипаразитарным эффектом

Несмотря на то, что традиционным лекарственным средством для лечения демодекоза в клинической практике считаются производные нитроимидазольной группы (метронидазол, тинидазол, орнидазол), в инструкциях по их медицинскому применению отсутствуют показания для лечения паразитарных заболеваний. Доказательная база его антипаразитарной активности у человека, базирующаяся на экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в доступной литературе отсутствует. А данные о клинической эффективности препарата при демодекозе противоречивы и оцениваются в основном по динамике клинических манифестаций.

Многие авторы делают акцент на различные механизмы действия лекарства, не связанные с непосред-

ственной антипаразитарной активностью. Полагают, что метронидазол может воздействовать на клеща через один или несколько его активных метаболитов, образующихся *in vivo* [34]. Считают, что он обладает бактериостатическим эффектом, замедляя синтез ДНК грамположительных анаэробных бактерий [35], которые подавляют хемотаксис лейкоцитов [36], повышают активность нейтрофилов, усиливают репаративные процессы [37], воздействуют на неспецифическую резистентность организма и влияют на клеточно-опосредованный иммунитет [38].

Публикации, базирующиеся на доказательной базе, свидетельствующей об эффективности метронидазола непосредственно на клещей, либо отсутствуют, либо противоречивы. Так, при использовании системной терапии метронидазолом при демодекс-фолликулите отмечено только уменьшение воспалительной реакции на коже при отсутствии влияния на численность клещей [39, 40]. Показано, что при демодекозном абсцессе пероральный прием 250 мг метронидазола 3 раза в день в течение 2 недель способствовал быстрому и стойкому выздоровлению (9 мес.). В соскобах эпидермиса клещи *D. folliculorum* отсутствовали [22]. Естественно, что антибактериальный эффект метронидазола повлиял на разрешение демодекозного абсцесса с формированием рубцовой ткани, что привело к полной элиминации клещей. С другой стороны, клещи, являясь условно-патогенной составляющей микробиоценоза кожи, покидая морфологические элементы со сформировавшимся гноем, заселяют рядом расположенные сально-волосяные фолликулы, и полностью устранить их наличие на длительный срок вряд ли возможно. Считают также, что снижение эффективности метронидазола обусловлено развитием резистентности бактериальной флоры к препарату, используемому в клинической практике более 40 лет [41]. Установлено, что при розацеа, ассоциированной с демодекозом, азелаиновая кислота более эффективна, чем метронидазол, быстрее устраняет воспаление в коже [42]. Имеются исследования, свидетельствующие, что топический метронидазол при розацеа не приводит к гибели клещей [43]. Системный метронидазол для лечения розацеа, ассоциированной с демодекозом, применялся различными авторами: 250 мг 3 раза в день в течение 2–4 недель [44]; 250 мг 2 раза в день 30 дней [45]. Однако в КР РОДВК (2020) он не включен.

Системные ретиноиды (изотретиноин) в дозировке 0,1–0,5 мг/кг массы тела в сутки в течение 2–4 месяцев рекомендуют использовать при демодекозе при развитии резистентности к антипаразитарным препаратам, а также при акнеформном типе демодекоза [10], который отсутствует в классификации Chen W., Plewig G. (2014) [46].

Рекомендовать для лечения демодекоза кетоконазол [47] нецелесообразно. Кетоконазол — синтетическое противогрибковое средство, производное имидазолдиоксолана, который обладает фунгицидным и фунгистатическим действием в отношении дерматофи-

тов, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, липофильных дрожжей рода *Malassezia*, плесеней и т. п. Механизм действия заключается в угнетении биосинтеза эргостерола и изменении липидного состава мембраны грибов. Препарат активен в отношении стафилококков и стрептококков.

Сравнение эффективности лекарственных средств для лечения демодекоза

Лечение демодекоза, подтвержденного клинически и лабораторно, с использованием системного метронидазола и топических препаратов перметрина и/или кротамитона в течение 3 мес. свидетельствует только о клиническом улучшении у 66,6% пациентов и снижении численности клещей с 30 до 14 экз./см² (при норме менее 5 экз./см²), среди которых только у 9,6% пациентов число клещей снизилось до нормы. Сделан вывод, что ответ на лечение связан с противовоспалительным, а не антипаразитарным действием выбранных лекарственных средств [48]. Однако дизайн исследования не позволяет сделать адекватный вывод, т. к. у метронидазола основной механизм действия — противовоспалительный, а у перметрина и кротамитона — акарицидный.

Сравнительный анализ эффективности лечения демодекоза при пероральном приеме двух препаратов — ивермектина и метронидазола, и монотерапии только ивермектином — свидетельствует о приоритете первой схемы [8]. Снижение числа клещей в препаратах, извлекаемых из кожи методом поверхностной цианакрилатной биопсии эпидермиса зарегистрировано только на 4-й неделе терапии. Автор отмечает, что после применения ивермектина перорально другими специалистами число клещей не снизилось до нормального уровня.

Данные о сравнительной эффективности 1%-го крема ивермектина и 0,75%-го крема метронидазола противоречивы. При использовании при розацеа ивермектина в течение 16 недель у 448 пациентов снижение воспалительных поражений на коже достигнуто в 83% случаев, а метронидазола — в 73,7% ($P \leq 0,001$). Частота нежелательных явлений не отличалась, но переносимость лечения при использовании ивермектина была лучше [49]. Другое исследование свидетельствует, что при розацеа, ассоциированной с клещами рода *Demodex*, эффективность 1%-го крема ивермектина сопоставима с комбинированным лечением системным метронидазолом (250 мг *per os* 2 раза в день) и 1%-м гелем метронидазола 1 раз в день при длительности курсов терапии в обоих случаях 30 дней [45]. В то же время автор пишет о высокой противопаразитарной эффективности 1%-го крема ивермектина в сравнении с комбинированной терапией системным метронидазолом и 1%-м гелем с его содержанием, не обладающим антипаразитарным эффектом. Данное исследование не дает ответа на вопросы: на какой механизм патогенеза при демодекозе оказывают действие используемые препараты? с чем связана эффективность терапии? и зависит ли она от тяжести течения заболевания?

В большинстве случаев лечение демодекоза индивидуально. Авторы комбинируют препараты в зави-

симости от конкретной клинической ситуации. Комплексная терапия включает лекарственные средства, обладающие антибактериальным, антипаразитарным и выраженным противовоспалительным действием. Так, при фульминантной розацеаподобной сыпи со множественными клещами *D. folliculorum* успешно использованы: метронидазол по 750 мг/день в течение 3 недель; преднизолон 100 мг/день, 2%-й крем метронидазола и 0,15%-я эмульсия линдана (антипаразитарное средство) [50]. Выраженный терапевтический эффект при демодекозе отмечен при использовании метронидазола внутрь и наружно в течение 2 месяцев и желтой ртутной мази 15 дней [51].

В исследовании, оценивающем численность клещей рода *Demodex* при использовании 2%-го метронидазола, 1%-го перметрина, 1%-го линдана, 10%-го кротамитона, 10%-го бензилбензоата и препарата, содержащего 10% серы, показано, что наиболее эффективным является бензилбензоат, а вторым по значимости — кротамитон [12]. При сравнении эффективности лечения демодекоза 10%-м лосьоном кротамитона и 5%-м кремом перметрина статистически значимой разницы в динамике разрешения клинических манифестаций заболевания не установлено [17].

Лечение демодекоза, ассоциированного с другими представителями микробиоценоза кожи человека

Данные о биоценологических отношениях между клещами рода *Demodex* и другими представителями микробиома кожи человека в научной литературе встречаются редко. Отдельные сообщения указывают на ассоциацию *D. folliculorum* с бактериями: *Propionibacterium acne*, *St. epidermidis*, *St. haemolyticus*, *St. aureus*, дрожжеподобными грибами рода *Candida* и другими мицелиальными грибами без указания их вида [52]. Высказано предположение, что клещи рода *Demodex* способствуют диссеминации бактерий по коже [53]. С помощью электронной микроскопии бактерии обнаружены на поверхности тела *D. folliculorum* [54]. В кишечнике клещей идентифицировали бактерию *Bacillus oleronius* [55]. При сопоставлении численности клещей и степени колонизации себорейных участков липофильными дрожжами доказано, что эритематозно-сквамозная форма демодекоза, описанная впервые в 1966 г. Л.Х. Акбулатовой [1], по сути дела, является микст-инфекцией с малассеиозом [56]. В патогенезе фолликулита и перифолликулита волосистой части головы установлено участие нескольких микроорганизмов: *S. aureus*, *Malassezia* spp. и *D. folliculorum* [57], а у пациентов с хроническим блефаритом — *D. folliculorum* и *Malassezia* spp. [58].

Обсуждение

Лечение демодекоза достаточно сложная задача. Анализ данных литературы позволяет выделить несколько причин, подтверждающих это.

1. Выбор лекарственных препаратов для лечения демодекоза в большинстве случаев имеет низкий уровень достоверности доказательств. Данные

литературы достаточно противоречивы. Если причиной заболевания являются клещи рода *Demodex*, то логично использовать топические препараты, обладающие доказанным акарицидным эффектом (этиотропная терапия). В то же время для лечения демодекоза, зарегистрированного при розацеа, одним из лекарственных средств, вошедших в клинические рекомендации и стандарты медицинской помощи, являются препараты метронидазола, который не обладает акарицидным действием (патогенетическая терапия).

2. Дерматологи РФ имеют небольшой арсенал топических лекарственных средств, обладающих акарицидным эффектом: бензилбензоат, перметрин, ивермектин, сера. Большинство препаратов используется несколько десятилетий, и открытым остается вопрос о формировании резистентности возбудителя к ним.
3. Паразитирование клещей в сальных железах (*Demodex brevis*) и волосяных фолликулах (*Demodex folliculorum*) затрудняет поступление в места их обитания даже самых эффективных препаратов. В то же время отсутствует доказательная база о необходимости использования акарицидных лекарственных средств на протяжении 12 нед. и более для подавления гиперколонизации кожи клещами. Длительность курса должна быть четко аргументирована научными исследованиями.
4. Существуют противоречия в классификации, которая рассматривает первичный демодекоз, как самостоятельное заболевание, развивающееся на клинически неизменной коже, и вторичный демодекоз, развивающийся на фоне дерматозов, фациальной локализации и сопутствующих заболеваний различного генеза, которые сами по себе требуют адекватной терапии [10]. В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан РФ» клинический диагноз включает: основное заболевание, осложнения основного заболевания, сопутствующие заболевания. Следуя этой принятой логике, первичным процессом является ранняя стадия заболевания, а вторичным — более поздние его проявления. При наличии одного и того же этиологического фактора клинические манифестации должны отличаться, а степень их тяжести увеличиваться при вторичном процессе (например: первичный и вторичный сифилис).
5. Отсутствует лабораторная модель для проверки эффективности акарицидных препаратов против демодекса, выделенного от человека, *in vitro*.
6. Установленный факт миграции клещей из одного фолликула в другой с переносом на хитиновом покрове патогенной и условно-патогенной флоры.

ры, формирующей микробиоценоз кожи, указывает на необходимость при наличии соответствующих клинических манифестаций, например, пиодермии, кандидоза, малассезиоза, проводить комплексную терапию, включающую антибактериальные и антимикотические препараты.

7. Отсутствует единая точка зрения на необходимость проведения лабораторной диагностики для выявления гиперколонизации кожи клещами при розацеа, с одной стороны, при обязательном использовании для лечения дерматоза акарицидного препарата ивермектина в течение 4 месяцев с другой. Следует отметить, что подавляющее большинство работ зарубежных авторов посвящено оценке эффективности различных акарицидов с определением плотности клещей в коже при розацеа в процессе лечения и после завершения курса терапии (перметрин, ивермектин, бензилбензоат).
8. Наличие противоречий при сравнительной оценке эффективности лечения розацеа с доказанной гиперколонизацией кожи клещами рода *Demodex* акарицидами (ивермектин) и препаратами с противовоспалительным и антибактериальным действием (метронидазол). Одни авторы указывают о приоритете ивермектина по сравнению с метронидазолом, другие — об отсутствии различий.
9. Неоднозначные точки зрения на наличие противовоспалительного механизма действия ивермектина с использованием различных методов исследования: определение уровней экспрессии генов IL-8, LL-37, HBD3, TNF-α и TLR4; отражательной конфокальной микроскопии воспалительных высыпаний на коже.
10. Трудности в выборе тактики лечения при одновременном поражении с кожей органа зрения и необходимость участия в лечебном процессе офтальмолога. Это обусловлено тем, что при лечении очагов поражения только на коже нельзя исключить реинвазию за счет миграции возбудителя в фолликулы ресниц.
11. Использование в качестве антипаразитарных средств лекарственных препаратов с отсутствием показаний для лечения клещевых инвазий, например: метронидазола, орнидазола, тинидазола и др.

Врачам непонятно, почему при демодекозе, как самостоятельном заболевании, диагноз которого подтвержден лабораторно, показанием для назначения антипаразитарной терапии является площадь высыпаний на лице меньше 40%, возраст пациента старше 40 лет и длительность заболевания меньше 10 лет [59]. С другой стороны, при наличии демодекоза на фоне других дерматозов фациальной локализации или сопутствующих заболеваний различного генеза с выраженной иммуносупрессией рекомендация о первоочередном назначении средств патогенетической терапии неадекватна.

Лечение паразитарного дерматоза и сопутствующего заболевания должно осуществляться одновременно. Если у пациента пустулезная розацеа, а клещи, перемещаясь из фолликула, заполненного гноем, в соседний фолликул инфицируют его бактериальной флорой, то вполне обоснованно одновременно использовать препараты, обладающие антипаразитарным и антибактериальным эффектом. Учитывая возможность развития резистентности бактериальной флоры к метронидазолу, его целесообразно заменить на другие препараты, имеющие максимальный антибактериальный потенциал против метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка, устойчивых к большой группе антибиотиков-β-лактамов (пенициллины, цефалоспорины). Одним из таких препаратов является супироцин, обладающий высокой активностью против основных возбудителей бактериальных инфекций кожи и не действующий на представителей нормальной микрофлоры. С другой стороны, маловероятно, что при демодекозе на фоне ВИЧ-инфекции, ковида, системной аутоиммунной патологии возможно добиться излечения основного заболевания, чтобы начать лечение паразитарного дерматоза.

Роль клещей рода *Demodex* при розацеа достаточно часто дискутируется в литературе. Патогенез данного дерматоза в настоящее время акцентирован на нарушениях врожденного иммунитета и сосудистых изменениях [60]. Триггерных факторов, способствующих возникновению розацеа и поддерживающих его хроническое течение, достаточно много. Среди них важное значение играют клещи рода *Demodex*, патология сально-волосного аппарата, себорея, заболевания пищеварительного тракта, патология эндокринной системы и др., а также многочисленные экзогенные факторы. В связи с этим исследование иммунологического статуса для оценки этиопатогенетического влияния клещей рода *Demodex* при розацеа у пациентов с гиперколонизацией кожи клещами не может быть объективным без определения специфического клещевого антигена, полученные результаты не позволят разграничить основной патогенетический процесс с дополнительным [61]. Логично предположить, что клинические манифестации дерматозов фациальной локализации — это лишь благоприятная почва для развития демодекоза, а не наоборот. Данную точку зрения подтверждает и тот факт, что активация иммунных механизмов при формировании папулезного и/или пустулезного фенотипа розацеа зарегистрирована как при повышенной численности клещей рода *Demodex*, так и при их нормальном уровне [62]. Это относится и к демодекозу, как самостоятельной нозологической форме, чаще возникающей у представителей старшей возрастной группы с наличием широкого спектра патологии различных органов и систем, оказывающих влияние на иммунный статус в целом. В связи с этим оценка эффективности терапии демодекоза различными препаратами по динамике изменений показателей иммунологического статуса до и после

лечения требует дополнительной или иной объективной доказательной базы, включающей пациентов с сопутствующей патологией при наличии демодекоза и при его отсутствии.

Оценивая эффективность лечения демодекоза большинство исследователей используют два критерия: динамику клинических проявлений заболевания и отсутствие клещей. Возникает справедливый вопрос, если клещи являются неотъемлемой составляющей микроэкологии кожи человека, то что должно быть положено в основу этиологической оценки эффективности — их полная элиминация или снижение численности до допустимой физиологической нормы?

Вывод

Полученные данные наглядно свидетельствуют о необходимости целенаправленного обследования пациентов с дерматозами фациальной локализации на наличие клещей рода *Demodex*. Индивидуальный подход к выбору терапии, включающей антипаразитарные, антибактериальные, антимикотические, противовоспалительные препараты, а также лечение сопутствующей патологии — залог успешной терапии.

Список литературы

- Акбулатова Л.Х. Морфология двух форм клеща демодекс фолликулорум гоминис и его роль в заболеваниях кожи человека. Автореф. дисс ... канд. мед. наук. 1968; Ташкент: 27 с.
- Коган Б.Г. Клинико-иммунопатологические особенности, диагностика и лечение демодекоза: автореф. Дис. ... канд. мед. наук. 1995; 23 с.
- Соколов В.О., Морозова Н.В., Половинкина Г.В., Храмова М.А. Демодекоз глаз у амбулаторных больных в г Санкт-Петербурге (по данным СПб ГБУЗ ДЦ №7 (глазной)). Офтальмологические ведомости. 2013; VI (3): 83–87.
- Канюков В.Н., Банников В.К., Мальгина Е.К. Демодекоз глаз: проблемы и пути решения. Офтальмохирургия. 2015; 1:48–52.
- Третьякова И.П. Диагностика паразитарного заболевания кожи. Молодой ученый. 2018; 191 (5): 77–80.
- Biernat M.M., Rusiecka-Ziolkowska J., Piatkowska E. et al. Occurrence of *Demodex* species in patients with blepharitis and in healthy individuals: a 10-year observational study. Jpn J Ophthalmol. 2018; 62 (6): 628–633.
- Романина Д.М. Исследование рынка фармацевтических средств для лечения демодекоза. Фармация. Серия «Медицина». 2014; 175 (4): Вып. 25: 201–206.
- Salem D.A-B., El-shazly A., Nabih N. et al. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. International Journal of Infectious Diseases. 2013; 17: 343–347
- Юцковская Я.А., Кусая Н.В., Ключник С.Б. Обоснование патогенетической терапии при акнеформных дерматозах, осложненных клещевой инвазией *Demodex folliculorum*. Клиническая дерматология и венерология. 2010; 3: 60–63.
- Кубанов А.А., Галямова Ю.А., Гревцева А.С. Демодекоз. Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО. 2014; 41 с.
- Адашкевич В.П. Демодекоз: этиология, патогенез, клинические формы, диагностика, лечение. «Дерматовенерология. Косметология». 2015; 1 (1): 60–71.
- Forton F., Seys B., Marchal J.L., Song A.M. Demodex folliculorum and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. Br. J. Dermatol. 1998; 138 (3): 461–466.
- Forton F.M.N., De Maertelaer V. Treatment of rosacea and demodicosis with benzyl benzoate: effects of different doses on Demodex density and clinical symptoms. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34(2): 365–369.
- Swenor M.E. Is permethrin 5% cream effective for rosacea? J. Fam. Pract. 2003; 52:183–84.
- Dressler C., Rosumeck S., Sunderkötter C. et al. The treatment of scabies. Dtsch Arztebl Int. 2016; 113: 757–762.
- Hecht I., Melzer-Golik A., Sadi Szyper N., Kaiserman I. Permethrin cream for the treatment of Demodex blepharitis. Cornea. 2019; 38(12):1513–1518
- Sarac G. A comparison of the efficacy and tolerability of topical agents used in facial Demodex treatment. J Cosmet Dermatol. 2019; 18(6):1784–1787.
- Верхогляд И.В. Современные представления о демодекозе. Лечащий врач. 2011; 5: 34–35
- Пониц Е.С., Савостеева М.С., Опыт использования ивермектина в лечении розацеа. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2018; 1: 43–45.
- Holzchuh F.G., Hida R.Y., Moskovici B.K. et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. Am. J Ophthalmol. 2011; 151: 1030–1034.
- Gupta G., Daigle D., Gupta A.K., Gold L.S. Ivermectin 1% cream for rosacea. Skin Therapy Lett. 2015; 20 (4): 9–11.
- Schaller M., Gonser L., Belge K. et al. Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31(11): 1907–1911.
- Данилова А.А., Федоров С.М. Паразитарные болезни кожи. Демодекоз. 2001; 8 (6): 249–254.
- Коган Б.Г. Современные аспекты патогенеза и клинического течения демодекоза. Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 2002; 6:13–15.
- Сирмайс Н.С., Устинов М.В. Клиническая эффективность геля дермотен в комплексном лечении и профилактике демодекоза и розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 6: 85–90.
- Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O., et al. Ivermectin: A Potent New Antiparasitic Agent. Science. 1983; 221: 823–828.
- Scopets B., Wilson R.P., Griffith J.M., Lang C.M. Ivermectin toxicity in young mice. Lab Anim Sci. 1996; 46: 111–112.
- Kane N.S., Hirschberg B., Qian S et al. Drug-resistant *Drosophila* indicate glutamate-gated chloride channels are targets for the antiparasitics nodulisporic acid and ivermectin. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97: 13949–13954.

29. Martin R.J., Robertson A.P., Choudhary S. Ivermectin: an anthelmintic, an insecticide, and much more. *Trends Parasitol.* 2021; 37(1): 48–64.
30. Самцов А.В. Эволюция представлений о розацеа. *Дерматология и косметология.* 2020; 39: 52–58.
31. Stankiewicz M., Cabaj W., Jonas W. E. et al. Influence of ivermectin on cellular and humoral immune responses of lambs. *Veterinary Immunology and Immunopatholog.* 1995, 44(3-4): 347–358.
32. Schaller M., Gonser L., Belge K. et al. Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017; 31(11): 1907–1911.
33. Logger J.G.M., Peppelman M., van Erp P.E.J. et al. Value of reflectance confocal microscopy for the monitoring of rosacea during treatment with topical ivermectin. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33: 195–203.
34. Schmaidel L.K., McEvoy C.K. Topical metronidazole: a new therapy in rosacea. *Clin Pharm.* 1990; 9: 94–101.
35. Werner H., Krasemann C., Kandler R., Wandmacher G. Metronidazole sensitivity of anaerobes. A comparison with other chemotherapeutics (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr.* 1980; 122: 633–636.
36. Grove D.I., Mahmoud A.A.F., Warren K.S. Suppression of cell-mediated immunity by Metronidazole. *Int. Archs Allergy Appl. Immunol.* 1997; 54: 422–426.
37. Barnhorst D., Foster J., Chern K. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology.* 1996; 103 (11): 1880–1883.
38. Кубанов А.А., Галямова Ю.А., Кравченко А.С. Принципы терапии демодекоза. *Фарматека.* 2017; 20: 25–30.
39. Shelley W.B., Shelley E.D., Burmeister V. Unilateral demodectic rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 915–917.
40. Pallotta S., Cianchini G., Martelloni E. et al. Unilateral demodicidosis. *Eur J Dermatol.* 1998; 8: 191–192.
41. Франкенберг А.А., Шевченко В.А., Кривко С.В., Шляхова В.А. Опыт применения препарата «Орнизо» в комплексной терапии демодекоза. *Червень.* 2007; 2: 10–12.
42. Cardwell L.A., Alinia H., Moradi Tuchayi S., Feldman S.R. New developments in the treatment of rosacea — role of once-daily ivermectin cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016; 9: 71–77.
43. Sattler E.C., Hoffmann V.S., Ruzicka T. et al. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of Demodex mites in patients with rosacea before and after treatment. *Br J Dermatol.* 2015; 173 (1): 69–75.
44. Щеткина М.В. Клинические особенности, диагностика и лечение демодекоза кожи. *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2018; 1: 99–102.
45. Кравченко А.Н. Клинические и диагностические особенности розацеа при выявлении клещей рода Demodex. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2019. М.: 24 с.
46. Chen W., Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *British J. Dermatol.* 2014; 170: 1219–1225.
47. Белоусова Н.Ю., Полтанова Т.И. Демодекс у человека (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал, раздел «Дерматология».* 2019; 180 (12): 126–132.
48. Armağan B.Y., Atakan N. The Effect of Different Therapeutic Modalities on Demodex Densities and Clinical Symptoms of Patients with Demodicosis. *Acta Medica.* 2022; 53 (1): 83–89.
49. Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T. et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0,75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br. J Dermatol.* 2015; 172 (4): 1103–11010.
50. Grossmann B., Jung K., Linse R. Tubero-pustular demodicosis. *Hautarzt.* 1999 50 491–494.
51. Anane S., Mokni M., Beltaief O. Rosacea-like demodicidosis and chronic blepharitis. *Ann Dermatol Venerol.* 2011; 138: 30–30.
52. Батыршина С.В., Гордеева А.М., Богданова М.А. и др. Эффективность геля скинорен в наружной терапии больных угревой болезнью и розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2005; (4): 25–28.
53. Полеско И.В., Осипов Г.А., Кабаева Т.И. Микроэкология организма человека при себорее и акне. *Детские инфекции.* 2006; 5 (3): 26–33.
54. Norn M.S. Demodex folliculorum. Incidence, regional distribution, pathogenicity. *Danish Med Bulletin.* 1971; 18 (1): 14–17.
55. Lacey N., Delaney S., Kavanagh K. et al. Mite related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 474–481.
56. Мокроносова М.А., Глушакова А.М., Голышева Е.В., Желтикова Т.М. Клещи рода Demodex и дрожжи рода Malassezia у пациентов с себорейным дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2012; 3: 92–98.
57. Tchernev G. Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens controlled with a combination therapy: Systemic antibiotics (Metronidazole Plus Clindamycin), dermatosurgical approach, and high-dose isotretinoin. *Indian Journal of Dermatology* 2011; 56 (3): 318–320.
58. Anane S., Anane T.R., Malouche N. et al. Which is the role of parasites and yeasts in the genesis of chronic blepharitis? *Pathologie Biologie.* 2007; 55(7): 323–327.
59. Акилов О.Е. Клиническая оценка взаимосвязи нарушений иммунной системы и особенностей HLA-гистотипа у больных демодекозом кожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2002: 25 с.
60. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Смирнова Е. Современная наружная терапия среднетяжелых форм розацеа. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016; 19 (6): 328–324.
61. 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; 1; 769–774.
62. Демина О.М., Потекаев Н.Н. Современные этиопатогенетические механизмы развития розацеа и новые методы терапии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017; 16: 313–323.