

<https://doi.org/10.25208/vdv8538>



Патогенетическое обоснование комбинированной терапии розацеа

© Кубанов А.А., Плахова К.И., Кондрахина И.Н., Волкова С.В.*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Розацеа является хроническим воспалительным дерматозом с преимущественным поражением кожи лица, оказывающим существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. Основная цель лечения — достижение максимально полной ремиссии. В связи с тем, что патогенез заболевания в полной мере не изучен, поиск новых методов лечения особенно актуален. Комбинированное использование импульсного лазера на красителях и препарата ивермектин представляется в качестве альтернативного патогенетически обоснованного метода терапии. Цель исследования — охарактеризовать иммунные нарушения и роль цитокинов в патогенезе розацеа, а также возможности комбинированной терапии на основании литературных данных. Проведен анализ литературных источников из баз данных MedLine, Pubmed, eLibrary за период с 2002 по 2022 г. по ключевым словам: «ивермектин», «импульсный лазер на красителях», «розацеа», «цитокины», «ivermectin», «Pulsed Dye Laser», «rosacea», «cytokines».

Ключевые слова: розацеа; ивермектин; импульсный лазер на красителях; цитокины; комбинированная терапия

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Кубанов А.А., Плахова К.И., Кондрахина И.Н., Волкова С.В. Патогенетическое обоснование комбинированной терапии розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):13–21.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8538>



<https://doi.org/10.25208/vdv8538>

Pathogenetic substantiation of combination therapy for rosacea

© Alexey A. Kubanov, Xenia I. Plakhova, Irina N. Kondrakhina, Sofya V. Volkova*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis predominantly damage to the skin of the face, which has a significant negative impact on the quality patients' lives. The main goal of treatment is to achieve the most complete remission. However, due to the fact that the pathogenesis of the disease is not fully understood, the search for new methods of treatment is especially relevant. Combined use pulsed dye laser and ivermectin drug is presented as alternative pathogenetically substantiated method of therapy. The purpose of the study is to characterize immune disorders and the role of cytokines in the pathogenesis of rosacea, as well as the possibilities of combination therapy based on literature data. An analysis of literature sources from the MedLine, Pubmed, eLibrary databases for the period from 2002 to 2022 was carried out, using the keywords "ivermectin", "pulsed dye laser", "rosacea", "cytokines", "ivermectin", "Pulsed Dye Laser", "rosacea", "cytokines".

Keywords: rosacea; ivermectin; pulsed dye laser; cytokines; combination therapy

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: through funding at the place of work of the authors.

For citation: Kubanov AA, Plakhova XI, Kondrakhina IN, Volkova SV. Pathogenetic substantiation of combination therapy for rosacea. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):13–21. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8538>



Введение

Розацеа — хроническое рецидивирующее заболевание кожи лица, характеризующееся эритематозными пятнами и узелково-пустулезными высыпаниями и имеющее полиэтиологическую природу [1–3].

Распространенность розацеа в мире составляет около 5%. В структуре дерматологических заболеваний розацеа занимает 7-е место. Частота встречаемости среди акнеформных дерматозов составляет около 31% [4–7]. Розацеа может встречаться у детей, подростков, лиц молодого возраста [8, 9]. Неоспоримой является возможность развития розацеа при наличии данной патологии у близких родственников [10]. Заболевание в равной степени поражает мужчин и женщин, при этом ранее считалось, что заболеванию наиболее подвержены женщины. Дебют розацеа у женщин, как правило, наблюдается в более молодом возрасте, чем у мужчин [11–13]. Фиматозная форма встречается практически только у мужчин [5, 14].

Актуальность проблемы розацеа в настоящее время становится очевидной в связи с ростом заболеваемости, появлением торпидных к терапии форм, влиянием на социальную и профессиональную жизнь, а также психосоциальным статусом пациентов, вплоть до развития депрессии, тревоги и заниженной самооценки [15–18]. Точные механизмы патогенеза розацеа полностью не установлены, изучение многих аспектов продолжается. Несмотря на то что в клиническую практику внедрено большое количество препаратов и методик для лечения розацеа, по-прежнему имеются трудности в достижении стойкой ремиссии, в связи с этим поиск новых эффективных методов терапии особенно актуален.

Ключевые звенья патогенеза розацеа

Патогенез розацеа в полной мере не изучен [6]. По сути, розацеа — это ангионевроз с имеющимися иммунными нарушениями в зоне иннервации тройничного нерва [19]. Основные звенья патогенеза включают нарушения со стороны иммунной системы, изменения сосудистой реактивности, аномалии в восприятии и передаче нервных сигналов, ухудшение барьерной функции кожи и дисбиоз микрофлоры на фоне генетической предрасположенности, что приводит к развитию воспалительной реакции и расширению сосудов [20].

Важная роль в патогенезе розацеа принадлежит триггерным факторам, способствующим как дебюту, так и эскалации данного дерматоза [21]. Следствием влияния триггеров на toll-подобные рецепторы — сигнальные паттернраспознающие рецепторы на поверхности эпителиальных клеток (в том числе кератиноцитов), моноцитов, макрофагов, дендритных и тучных клеток — является активизация синтеза кателицидина, калликреина, матриксных металлопротеиназ, активных форм кислорода, цитокинов, что свидетельствует об участии иммунных механизмов в развитии розацеа. Данные молекулы изменяют структуру сосудов, дегенерируют коллаген, вызывают лимфогистиоцитарную инфильтрацию, что сопровождается развитием воспалительной реакции [22, 23].

При розацеа рецепторы становятся особо чувствительными к микроорганизмам, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов [20]. Особую роль занимают ци-

токины — класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих развитие, ряд физиологических функций и поддержания нарушенного гомеостаза [24].

Анализ литературных данных свидетельствует о наличии повышенной экспрессии генов цитокинов (IL-1b, IL-6, IL-17, TNF- α) у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа [25–28].

Разберем подробнее значение каждого из указанных цитокинов в патогенезе розацеа.

Интерлейкин-1 (IL-1) является индуцибельным белком, необходимым для развития острофазного ответа, синтез которого начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждение тканей. IL-1 подразделяется на две фракции — IL-1 α и IL-1 β ; при этом IL-1 β является главной формой секреторного IL-1 в окружающую среду, что объясняется преимущественным нахождением IL-1 α в виде мембранной формы [29]. Исследования зарубежных коллег отмечают повышенную экспрессию мРНК IL-1 β в очагах поражения по сравнению со здоровой кожей у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа [26, 27, 30, 31]. Экспериментальное внутрикожное введение данного интерлейкина вызывает локальную гиперемию, отек, инфильтрацию тканей лейкоцитами. Помимо стимуляции выхода нейтрофилов в очаг воспаления IL-1 обуславливает их активацию, усиливая адгезию, хемотаксис, фагоцитоз и продукцию активных форм кислорода [24]. Нейтрофилы выступают основным источником активных форм кислорода для борьбы с патогенами. Избыточное количество активных форм кислорода провоцирует окислительный стресс — одно из патогенетических звеньев розацеа [32]. Помимо этого, миграция нейтрофилов в околофолликулярное пространство приводит к образованию пустул [33].

Интерлейкин-6 (IL-6) является медиатором межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, типичным ранним индуцибельным белком, быстро накапливаемым при встрече с патогеном. Являясь активатором пролиферации Т-лимфоцитов за счет индукции экспрессии рецепторов интерлейкина-2 (IL-2), увеличивает продукцию IL-2, который, в свою очередь, влияет на структурную целостность эндотелия и участвует в процессах ангиогенеза. IL-6 обладает провоспалительным действием за счет активации экспрессии молекул адгезии на эндотелии и хемотаксиса лейкоцитов [24, 34].

Фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) является одним из главных медиаторов, регулирующих воспалительную реакцию в физиологических и патологических условиях [35]. TNF- α вызывает продукцию IL-1, IL-6, стимулирует экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, являясь при этом не только мощным хемоаттрактантом, но и активатором клеточной пролиферации, усиливающей воспаление, способствуя формированию папул и пустул при розацеа [36, 37]. В одном из исследований *in vitro* продемонстрировано, что в ответ на повреждение кератиноцитов полиморфно-ядерные лейкоциты и макрофаги синтезируют TNF- α и IL-1 β , стимулирующие кератиноциты, эндотелиальные и иммунные клетки к синтезу фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [38].

VEGF, связываясь с мембранными тирозинкиназными рецепторами, активирует их и запускает ряд

процессов, направленных на рост и пролиферацию клеток эндотелия. Исследования подтверждают обнаружение VEGF в эндотелии у пациентов с розацеа [39]. Кроме того, VEGF является индуктором синтеза матричных металлопротеиназ [40]. VEGF, активность которого во много раз превосходит активность гистамина, вызывает расширение сосудов, увеличивая их проницаемость, а также стимулирует ангиогенез, что ведет к выраженному приливу крови к коже лица [41]. Была доказана связь между уровнем VEGF и длительностью заболевания [42, 43].

Интерлейкин-17 (IL-17), в свою очередь, способствует гиперактивности функций врожденного и адаптивного иммунитета, а также принимает участие в ангиогенезе. IL-17 продуцирует матричные металлопротеиназы, влияющие на активацию калликреина-5. Калликреин-5 стимулирует иммунный ответ, способствуя выработке антимикробного пептида LL-37, который усиливает воспалительную реакцию за счет продукции цитокинов, хемотаксиса и привлечения нейтрофилов, способствуя таким образом образованию пустулезных элементов. Данные нейтрофилы также секретируют IL-17, в результате чего формируется очаг хронического воспаления [44, 45]. LL-37, помимо этого, способствует вазодилатации и ангиогенезу через VEGF, нарушает регуляцию синтеза компонентов внеклеточного матрикса, а также запускает процессы фиброза — как напрямую через действие на фибробласты, так и опосредованно через действие на тучные клетки [32, 46]. Внутривенные инъекции LL-37 вызывают у экспериментальных животных развитие схожего с проявлениями розацеа клинического дерматита [47]. Т-клеточная активность и иммунокрашивание IL-17 отмечались самыми высокими при папуло-пустулезной форме, затем следовали фиматозная и эритематозно-телеангиэктатическая [26].

Таким образом, указанные цитокины являются индукторами воспаления и стимуляторами ангиогенеза. Ангиогенез, вызванный воспалительной реакцией, может быть вовлечен в процесс формирования телеангиэктазий [1, 48].

Помимо «воспалительного каскада» с участием цитокинов, существенную роль в патогенезе розацеа, по мнению большинства исследователей, играют сосудистые нарушения. При розацеа выявлены аномалии эндотелия капилляров в виде его утолщения, разрыва базальной мембраны, а также нарушенного сочленения клеток эндотелиального слоя, что может приводить к спазму сосудов, усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию [23, 42].

Как известно, уровень кровотока в области лица более интенсивный, а сосуды кожи лица более поверхностные, крупные и многочисленные по сравнению с другими участками тела [9]. Нарушения центральной регуляции тонуса кровеносных сосудов кожи в области лица имеют в патогенезе розацеа особое значение, в результате замедляются кровоток и венозный стаз в области оттока *venae facialis sive angularis*, соответствующей наиболее распространенной локализации заболевания [49].

Таким образом, установленные исследователями нарушения со стороны иммунной системы в комбинации с изменениями сосудистой реактивности приводят к развитию воспалительной реакции, включающей появление эритемы, телеангиэктазий, папул, пустул, а также субъективных ощущений пациента.

Однако патогенез розацеа до конца не известен и нуждается в дальнейшем изучении.

Методы лечения розацеа

Многочисленные способы лечения определяются этиологическими и патогенетическими факторами, стадией, а также клинической формой заболевания [1]. Лечение включает устранение триггерных факторов развития заболевания, включая использование солнцезащитных препаратов [8].

Главная цель в лечении заболевания — максимально полная ремиссия дерматоза, что может быть достигнуто применением как наружной, так и системной терапии.

Средства наружной терапии

Большое значение отводится средствам наружной терапии. Поскольку все подтипы розацеа характеризуются одним общим признаком — наличием воспалительной реакции [50], оправдано назначение препаратов с доказанным противовоспалительным действием.

Положительный эффект азелаиновой кислоты и метронидазола отмечен рядом авторов [51–59]. Недавнее исследование зарубежных коллег продемонстрировало хорошую эффективность пенки миноциклина в лечении папуло-пустулезной формы розацеа средней и тяжелой степени тяжести [60]. Бримонидин уменьшает миграцию тучных клеток, ингибирует их дегрануляцию, что приводит к уменьшению воспалительных явлений [61]. Транексамовая кислота снижает экспрессию IL-6, TNF- α , матричных металлопротеиназ, экспрессию VEGF, тем самым улучшая течение розацеа [62]. Применение 1%-го крема пимекролимуса в лечении папуло-пустулезной формы розацеа позволяет добиться клинической ремиссии у 82% больных [63].

На сегодняшний день особый интерес представляют новые наружные средства, продемонстрировавшие в российских и зарубежных исследованиях свою высокую эффективность, в частности ивермектин. Противовоспалительное и противопаразитарное действия ивермектина отражены в трудах ряда иностранных авторов [64–68]. Ивермектин подавляет липополисахарид-индуцированную продукцию цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) *in vitro* в исследовании на животных [69, 70]. Он имеет схожую структуру с антибиотиками группы макролидов, однако его применение не связано с антибиотикорезистентностью [71]. Действие препарата на клещей приводит к их параличу и гибели. Это обусловлено блокированием лиганд-управляемых хлоридных каналов, особенно глутамат-регулируемых анионных, в периферической нервной системе [72]. В недавнем исследовании авторы наблюдали низкую частоту рецидивов заражения клещами *Demodex* (12,5%) при папуло-пустулезной форме розацеа, что свидетельствует о том, что ивермектин обладает хорошим противопаразитарным эффектом, сохраняющимся с течением времени [73].

Сравнение ивермектина с 0,75%-м кремом метронидазола показало превосходство первого с точки зрения процентного уменьшения количества воспалительных элементов и улучшения качества жизни [74, 75]. Недавнее исследование также показало эффективность данных препаратов при эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа [76]. Одновременное применение крема ивермектин и 0,33%-го геля бримо-

нидина продемонстрировало хорошую эффективность в отношении уменьшения интенсивности окраски эритемы и разрешения воспалительных элементов [77].

Системная терапия

При отсутствии эффекта от наружной терапии и при наличии тяжелых или резистентных к лечению форм заболевания рекомендовано назначение системной терапии, в основе которой лежит воздействие на «воспалительное» звено патогенеза.

Антибактериальные препараты группы тетрациклинов (доксциклин), 5-нитроимидазолов (метронидазол, орнидазол) показали высокую эффективность [78–81]. Данные литературы свидетельствуют о положительном влиянии системных ретиноидов (изотретиноина) в разрешении воспалительных элементов [82–84]. Изотретиноин 10–20 мг в сочетании с глюкокортикостероидами в дозе, эквивалентной 0,5 мг/кг/сут преднизолона, в течение нескольких месяцев назначается при фульминантной форме розацеа [85]. Однако, как известно, изотретиноин обладает тератогенным действием и требует ежемесячного контроля показателей биохимического анализа крови, что имеет определенные ограничения при назначении женщинам детородного возраста.

Синтетические антималярийные препараты рекомендуются как средства альтернативной терапии [86]. Артемизинин, являясь одним из представителей противомалярийных препаратов, в свою очередь, обладает противовоспалительными и антиангиогенными свойствами, облегчая течение розацеа [87].

Имеются данные о положительном эффекте β-адреноблокаторов на эритему у больных розацеа [88, 89]. Инъекционное введение ингибиторов IL-17 является современным методом коррекции розацеа. Лечение 20 пациентов с резистентной к терапии папуло-пустулезной формой розацеа средней и тяжелой степени тяжести препаратом секукинумаб продемонстрировало высокую эффективность в виде значительного уменьшения количества папулезных элементов [90].

Иные методы лечения

Для повышения эффективности медикаментозной терапии применяются методики микротоковой и криотерапии. Основная цель микротоковой терапии при розацеа — активный лимфодренаж, криотерапия обладает сосудосуживающим, противовоспалительным и антидемодекозным действием [91, 92].

Положительный эффект в виде уменьшения интенсивности окраски эритемы, отечности, а также улучшения эластичности кожи при интрадермальном применении ботулотоксина также был отмечен рядом авторов [93, 94].

Исследования зарубежных коллег отмечают эффективность и безопасность фотодинамической терапии в лечении эритематозно-телеангиэктатической и папуло-пустулезной форм розацеа [95, 96].

Однако действие всех указанных методик основано преимущественно на разрешении воспалительной реакции, при этом отсутствует влияние на телеангиэктазии, обуславливающие появление эритемы у пациентов с розацеа. Открытие теории селективного фототермолиза оказало существенное влияние на подход к терапии данной проблемы, делая световые методики ведущими в коррекции сосудистых изменений. Основным хромофором при лечении сосудистых образований

является оксигемоглобин. Результатом избирательного поглощения хромофора в сосудах считаются поврежденные стенки сосуда-мишени, образование сгустка и последующее удаление сосуда [97, 98].

Сосудистые лазеры и интенсивный импульсный свет (intense pulsed light, IPL) выступают высокоэффективной альтернативой пероральной терапии розацеа [9]. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что импульсный лазер на красителях (pulsed dye laser, PDL) обеспечивает безопасную и эффективную терапию эритемы и телеангиэктазий [99–104].

М. Alam и соавт. в своем исследовании описали более выраженный терапевтический эффект в виде уменьшения интенсивности окраски эритемы у пациентов с розацеа при использовании PDL, чем твердотельного лазера на алюмо-иттриевом гранате, легированном ионами неодима (neodymium-doped yttrium aluminum garnet, Nd:YAG) [105]. Другое исследование PDL и Nd:YAG в коррекции эритематозно-телеангиэктатической формы розацеа продемонстрировало хорошую эффективность у пациентов с розацеа за счет снижения концентрации субстанции P [106].

Комбинация PDL и инъекционного интрадермального введения ботулотоксина продемонстрировала высокую удовлетворенность со стороны пациентов и низкий профиль побочных эффектов [107].

Сочетание PDL и оксиметазолина для лечения умеренной и тяжелой персистирующей эритемы лица, связанной с розацеа, показало хорошую эффективность [108, 109].

Проведенные исследования эффективности лазеров с длинами волн 532 и 595 нм продемонстрировали хорошие результаты с точки зрения уменьшения количества телеангиэктазий и интенсивности окраски эритемы. При этом лучшая эффективность наблюдалась у лазера с длиной волны 532 нм. Однако использование данного лазера приводило к более выраженному отеку и эритеме у пациентов, что делало этот аппарат менее предпочтительным для них [110].

Фракционный радиочастотный микроидлинг в сочетании с PDL и пероральным приемом изотретиноина применялся для лечения торпидной папуло-пустулезной формы розацеа у 25 пациентов [111].

Таким образом, каждая из существующих методик демонстрирует достаточную эффективность, воздействуя на различные звенья патогенеза заболевания. Анализ литературных данных свидетельствует, что PDL позволяет добиться положительного эффекта в виде уменьшения эритемы и телеангиэктазий, а также субъективных ощущений пациента, в то время как ивермектин обладает выраженным противовоспалительным и противопаразитарным действием.

Заключение

Несмотря на то что для лечения розацеа используется большое количество препаратов и методик, до сих пор имеются трудности в достижении стойкой ремиссии, а, как известно, именно достижение максимально полной ремиссии является основной целью терапии. В связи с этим в условиях неуклонного роста заболеваемости и торпидности течения кожного процесса, значительно снижающего качество жизни пациентов, поиск эффективных методов лечения розацеа особенно актуален.

Комбинированная терапия, оказывающая влияние на различные клинические проявления розацеа, может быть предпочтительнее монотерапии, однако исследование ограничено из-за отсутствия доказательств высокого уровня в отношении ее превосходства.

Исходя из сказанного выше, можно сделать вывод, что профиль эффективности и безопасности PDL и кре-

ма ивермектин в качестве монотерапии хорошо известен и показал высокую эффективность, воздействуя как на «сосудистое», так и на «воспалительное» звенья патогенеза заболевания. В связи с этим взаимодополняющая комбинация этих патогенетически обоснованных методик становится особенно актуальной и может позволить оптимизировать клинический результат. ■

Литература/References

1. Кубанова А.А., Кисина В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. М.: Литерра, 2005. Т. VIII. С. 387–390. [Kubanova AA, Kisina VI. Rationale for drug therapy of skin disorders and sexually transmitted diseases. Moscow: Literra; 2005. Vol. VIII. P. 387–390. (In Russ.)]
2. Иванов О.Л., Молочков В.А., Кряжева С.С., и др. Кожные и венерические болезни: справочник. М.: Медицина, 2007. С. 240–241. [Ivanov OL, Molochkov VA, Kryazheva SS, et al. Skin and venereal diseases: a reference book. Moscow: Medicine; 2007. P. 240–241. (In Russ.)]
3. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(Suppl1):S27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
4. Powell FC. Rosacea. *N Engl J Med*. 2005;352(8):793–803. doi: 10.1056/NEJMcsp042829
5. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282–289. doi: 10.1111/bjd.16481
6. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа: монография. М.: Фармтек, 2021. С. 290–314. [Samtsov AV, Araviyskaya EA. Acne and rosacea: monography. Moscow: Pharmtek; 2021. P. 290–314. (In Russ.)]
7. Юцковская Я.А., Кусая Н.В., Ключник С.Б. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложненных клещевой инвазией *Demodex folliculorum*. Клиническая дерматология и венерология. 2010;8(3):60–63. [Iutskovskaya IA, Kusaia NV, Kliuchnik SB. Rationale for pathogenetic therapy for acne-like dermatoses complicated by *Demodex folliculorum* infestation. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2010;8(3):60–63. (In Russ.)]
8. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение: пер. 3-го англ. изд. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 106–107. [Khebib T.P. Skin diseases: Diagnosis and treatment. Transl. from 3rd engl. ed. Moscow: MEDpress-inform; 2006. P. 106–107. (In Russ.)]
9. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: пер. с англ.: в 3 т. / под ред. А.А. Кубановой и др. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ, 2012. Т. 1. С. 769–778. [Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Fitzpatrick dermatology in clinical practice. Transl. from English. Ed. by Kubanova AA. Moscow: Panfilov Publishing House: BINOM; 2012. Vol. 1. P. 769–778. (In Russ.)]
10. Abram K, Silm H, Maaroos H-I, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):565–571. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
11. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1754–1764. doi: 10.1056/NEJMcsp1506630
12. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):148–155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037
13. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):269–273. doi: 10.2340/00015555-0856
14. Прохоренков В.И., Михель Д.В., Гузей Т.Н. Розацеа: современные аспекты этиологии и патогенеза. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(1):4–11. [Prokhorenkov VI, Mikhel' DV, Guzei TN. Rosacea: modern aspects of the etiology and pathogenesis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(1):4–11. (In Russ.)]
15. van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, Sprangers MA, Spuls PI, de Korte J. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):395–400. doi: 10.2340/00015555-1976
16. Bewley A, Fowler J, Schöfer H, Kerrouche N, Rives V. Erythema of rosacea impairs quality of life: results of a meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):237–247. doi: 10.1007/s13555-016-0106-9
17. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of depression and anxiety disorders: a Danish nationwide cohort study. *Dermatology*. 2016;232(2):208–213. doi: 10.1159/000444082
18. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):163–168. doi: 10.1111/jdv.13748
19. Шаршукова А.А., Круглова Л.С., Котенко К.В., Софинская Г.В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритемато-телеангиэктатического подтипа розацеа. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017;16(6):284–290. [Sharshukova AA, Kruglova LS, Kotenko KV, Sofinskaya GV. Etiopathogenesis and the opportunities of laserotherapy of erythematoteleangiectatic rosacea subtype. *Fizioterapiya, Balneologiya i Reabilitatsiya = Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2017;16(6):284–290. (In Russ.)] doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-6-284-290
20. Эрнандес Е.И., Альбанова В.И., Калашникова Н.Г., и др. Розацеа и купероз в практике косметолога. М.: Косметика и медицина, 2021. С. 14–26. [Hernandez EI, Albanova VI, Kalashnikova NG, et al. Rosacea and couperosis in the practice of a cosmetologist. Moscow: Cosmetics and Medicine; 2021. P. 387–390. (In Russ.)]
21. Потехаев Н.Н., Львов А.Н., Хлыстова Е.А., Кочетков М.А. Первый опыт применения ивермектина и бримонидина тартрата у пациентов с розацеа (клинические наблюдения). Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(2):117–125. [Potekhaev NN, Lvov AN, Hlystova EA, Kochetkov MA. First experience of using ivermectin and brimonidine tartrate in patients with rosacea: case studies. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(2):117–125. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderm2017162117-125
22. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tanghetto E, Webster G, Thiboutot D. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis*. 2013;91(3Suppl):1–8.
23. Давыдова А.В., Бакулев А.Л., Моррисон А.В., Леонова М.А. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2013;9(3):561–565. [Davydova AV, Bakulev AL, Morrison AV, et al. Molecular mechanisms of rosacea pathogenesis (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013;9(3):561–565. (In Russ.)]
24. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. С. 5, 118, 191. [Ketilinsky SA, Simbircev AS. Cytokines. Saint Petersburg: Foliant; 2008. P. 5, 118, 191. (In Russ.)]
25. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011;15(1):40–47. doi: 10.1038/jidsymp.2011.9

26. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, Carlván I, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol.* 2015;135(9):2198–2208. doi: 10.1038/jid.2015.141
27. Dajnoki Z, Béke G, Kapitány A, Mócsai G, Gáspár K, Rühl R, et al. Sebaceous gland-rich skin is characterized by TSLP expression and distinct immune surveillance which is disturbed in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):1114–1125. doi: 10.1016/j.jid.2016.12.025
28. Shih Y-H, Xu J, Kumar A, Li R, Chang ALS. Alterations of immune and keratinization gene expression in papulopustular rosacea by whole transcriptome analysis. *J Invest Dermatol.* 2020;140(5):1100–1103.e4. doi: 10.1016/j.jid.2019.09.021
29. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека. Иммунология. 1998;6:9–17. [Simbircev AS. Biology of the human interleukin-1 family. *Immunology.* 1998;6:9–17. (In Russ.)]
30. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol.* 2012;21(12):906–910. doi: 10.1111/exd.12030
31. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Nardo AD. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2014;134(11):2728–2736. doi: 10.1038/jid.2014.222
32. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res.* 2018;7:F1000. Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1
33. Speeckaert R, Lambert J, Grine L, Van Gele M, De Schepper S, van Geel N. The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):892–901. doi: 10.1111/bjd.14703
34. Унт Д.В., Лобов Г.И. Механизмы действия интерлейкина-1β и интерлейкина-2 на транспортную функцию лимфатических сосудов и лимфатических узлов. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017;2:15–19. [Unt DV, Lobov GI. Mechanisms of action interleukin-1β and interleukin-2 on transport function of lymphatic vessels and lymph nodes. *Journal of Fundamental Medicine and Biology.* 2017;2:15–19. (In Russ.)]
35. Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. *Cytokine.* 2018;101:26–32. doi: 10.1016/j.cyt.2016.08.035
36. Ярмолик Е.С., Горецкая М.В., Хворик Д.Ф., Шулика В.Р. Характеристика показателей цитокинового статуса при комплексном лечении розацеа. Журнал Гродненского медицинского университета. 2016;1(53):39–44. [Yarmolik ES, Goretskaya MV, Khvorik DF, Shulika VR. Characteristics of cytokine status indicators in the complex treatment of rosacea. *Journal of Grodno Medical University.* 2016;1(53):39–44. (In Russ.)]
37. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol.* 2017;26(8):659–667. doi: 10.1111/exd.13143
38. Frank S, Hübner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem.* 1995;270(21):12607–12613. doi: 10.1074/jbc.270.21.12607
39. Goma AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol.* 2007;34(10):748–753. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00695.x
40. Otrcock ZK, Mahfouz RA, Makarem JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: Review of the most important molecular mechanisms. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;39(2):212–220. doi: 10.1016/j.bcmd.2007.04.001
41. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669–676. doi: 10.1038/nm0603-669
42. Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. Клиническая дерматология и венерология. 2012;10(1):49–55. [Olisova Olu, Dodina MI, Kushlinski NE. The role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rosacea and its medicinal correction. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2012;10(1):49–55. (In Russ.)]
43. Пинсон И.Я., Верхогляд И.В., Семочкин А.В. Современные представления об этиологии и патогенезе розацеа. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012;5:21–24. [Pinson IYa, Verkhoglyad IV, Semochkin AV. Current ideas on the etiology and pathogenesis of rosacea. *Experimental and clinical dermatocosmetology.* 2012;5:21–24. (In Russ.)]
44. Amir AA, Vender R, Vender R. The role of IL-17 in papulopustular rosacea and future directions. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(6):635–641. doi: 10.1177/1203475419867611
45. Hayran Y, Şen O, Oğuz FE, Yücel C, Eren F, Çakmak SK, et al. Serum IL-17 levels in patients with rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(3):1147–1153. doi: 10.1111/jocd.14169
46. Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M. Cathelicidins Modulate TLR-Activation and Inflammation. *Front Immunol.* 2020;11:1137. doi: 10.3389/fimmu.2020.01137
47. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15(1):12–15. doi: 10.1038/jidsymp.2011.4
48. Адаскевич В.П. Патогенетические факторы, клинические формы и методы терапии розацеа. Вестник ВГМУ. 2004;3(1):6–8. [Adaskevich VP. Pathogenetic factors, clinical forms and methods of therapy for rosacea. *Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2004;3(1):6–8. (In Russ.)]
49. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. М.: Мед. лит., 2006. С. 345–351. [Adaskevich VP, Kozin VM. Skin and venereal diseases. Moscow: Medical Literature; 2006. P. 345–351. (In Russ.)]
50. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика: пер. с англ. / под ред. Н.Н. Потееваева. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 257–258. [Baumann L. Cosmetic dermatology. Principles and practice. Transl. from English. Ed. by Potekaev NN. Moscow: MEDpress-inform; 2012. P. 257–258. (In Russ.)]
51. Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol.* 1983;108(3):327–332. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03972.x
52. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):723–730. doi: 10.1067/mjd.2001.116219
53. Zip C. An update on the role of topical metronidazole in rosacea. *Skin Therapy Lett.* 2006;11(2):1–4.
54. Tan JK, Girard C, Krol A, Murray HE, Papp KA, Poulin Y, et al. Randomized placebo-controlled trial of metronidazole 1% cream with sunscreen SPF 15 in treatment of rosacea. *J Cutan Med Surg.* 2002;6(6):529–534. doi: 10.1007/s10227-001-0144-4
55. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol.* 2006;5(4):317–319.
56. Frampton JE, Wagstaff AJ. Azelaic acid 15% gel: in the treatment of papulopustular rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(1):57–64. doi: 10.2165/00128071-200405010-00009
57. Liu RH, Smith MK, Basta SA, Farmer ER. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dermatol.* 2006;142(8):1047–1052. doi: 10.1001/archderm.142.8.1047
58. Gupta AK, Gover MD. Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosacea. *Int J Dermatol.* 2007;46(5):533–538. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02769.x
59. Gollnick H, Layton A. Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(15):2699–2706. doi: 10.1517/14656566.9.15.2699
60. Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, Bhatia ND, Hooper D, Nahm WK, et al. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: Results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1166–1173. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.043
61. Kim M, Kim J, Jeong S-W, Jo H, Woo YR, Park HJ. Inhibition of mast cell infiltration in an LL-37-induced rosacea mouse model using topical brimonidine tartrate 0.33% gel. *Exp Dermatol.* 2017;26(11):1143–1145. doi: 10.1111/exd.13381

62. Li Y, Xie H, Deng Z, Wang B, Tang Y, Zhao Z, et al. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. *Int Immunopharmacol.* 2019;67:326–334. doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.031
63. Smith JR, Lanier VB, Brazier RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(2):226–229. doi: 10.1136/bjo.2006.101121
64. Eckert MM, Gundin LN. Treatment of rosacea with topical ivermectin cream: a series of 34 cases. *Dermatol Online J.* 2016;22(8):13030/qt9ks1c48n.
65. Steinhoff M, Vocanson M, Voegel JJ, Hacini-Rachinel F, Schäfer G. Topical Ivermectin 10 mg/g and Oral Doxycycline 40 mg Modified-Release: Current Evidence on the Complementary Use of Anti-Inflammatory Rosacea Treatments. *Adv Ther.* 2016;33(9):1481–1501. doi: 10.1007/s12325-016-0380-z
66. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Barańska-Rybak W, Berth-Jones J, Schaubert J, et al. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):829–836. doi: 10.1111/jdv.13537
67. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):465–471. doi: 10.1111/bjd.15173
68. Trave I, Merlo G, Cozzani E, Parodi A. Real-life experience on effectiveness and tolerability of topical ivermectin in papulopustular rosacea and antiparasitic effect on Demodex mites. *Dermatol Ther.* 2019;32(6):e13093. doi: 10.1111/dth.13093
69. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol.* 2005;44(12):981–988 doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02253.x
70. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 2008;57(11):524–529. doi: 10.1007/s00011-008-8007-8
71. Raedler LA. Soolantra (ivermectin) 1% cream: a novel, antibiotic-free agent approved for the treatment of patients with rosacea. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(Spec Feature):122–125.
72. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin — old drug, new tricks? *Trends Parasitol.* 2017;33(6):463–472. doi: 10.1016/j.pt.2017.02.004
73. Trave I, Micalizzi C, Cozzani E, Gasparini G, Parodi A. Papulopustular Rosacea Treated with Ivermectin 1% Cream: Remission of the Demodex Mite Infestation Over Time and Evaluation of Clinical Relapses. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(4):e2022201. doi: 10.5826/dpc.1204a201
74. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, 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):1103–1110. doi: 10.1111/bjd.13408
75. Schaller M, Dirschka T, Kemeny L, Briantais P, Jacovella J, et al. Superior efficacy with ivermectin 1% cream compared to metronidazole 0.75% cream contributes to a better quality of life in patients with severe papulopustular rosacea: a subanalysis of the randomized, investigator-blinded ATTRACT study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(3):427–436. doi: 10.1007/s13555-016-0133-6
76. Huang H-P, Hsu C-K, Lee JY-Y. Rosacea with persistent facial erythema and high Demodex density effectively treated with topical ivermectin alone or combined with oral carvedilol. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14899. doi: 10.1111/dth.14899
77. Gold LS, Papp K, Lynde C, Lain E, Gooderham M, Johnson S, Kerrouche N. Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and brimonidine 0.33% gel: a randomized, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(9):909–916.
78. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol.* 1966;78(12):649–652. doi: 10.1111/j.1365-2133.1966.tb12168.x
79. Valentin S, Morales A, Sanchez JL, Rivera A. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009;2:129–140. doi: 10.2147/ccid.s4296
80. van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, Chaudhry M, Gupta AK, Gover M. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;20(3):CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub3
81. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett.* 2007;12(2):1–5,9.
82. Hofer T. Continuous “microdose” isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):204–205. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01472.x
83. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea — doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(7):505–515. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x
84. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013;54(3):157–162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x
85. Рёкен М., Шаллер М., Заттлер Э., и др. Атлас по дерматологии. М.: Медпресс-Информ, 2014. С. 292–293. [Reken M, Schaller M, Sattler E, et al. Atlas of Dermatology. Moscow: MedPress-Inforn; 2014. P. 292–293. (In Russ.)]
86. Рубинс А. Дерматовенерология: иллюстрированное руководство. М.: Изд-во Панфилова, 2011. С. 278. [Rubins A. Dermatovenerology. Illustrated guide. Moscow: Panfilov Publishing House; 2011. P. 278. (In Russ.)]
87. Yuan X, Li J, Li Y, Deng Z, Zhou L, Long J, et al. Artemisinin, a potential option to inhibit inflammation and angiogenesis in rosacea. *Biomed. Pharmacother.* 2019;117:109–181. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109181
88. Pietschke K, Schaller M. Long-term management of distinct facial flushing and persistent erythema of rosacea by treatment with carvedilol. *J Dermatol Treat.* 2018;29(3):310–313. doi: 10.1080/09546634.2017.1360991
89. Logger JG, Olydam JI, Driessen RJ. Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: a systematic review and update on proposed mode of action. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1088–1097. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.129
90. Kumar AM, Chiou AS, Shih YH, Li S, Chang ALS. An exploratory, open-label, investigator-initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular rosacea. *Br J Dermatol.* 2020;183(5):942–943. doi: 10.1111/bjd.19172
91. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы: монография. М.: ЮТКОМ, 2009. С. 208. [Samstov AV. Acne and acneform dermatoses: monograph. M.: UTCOM; 2009. P. 208. (In Russ.)]
92. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Руководство по дерматокосметологии. СПб.: Фолиант, 2008. С. 632. [Araviyskaya ER, Sokolovsky EV. Guide to dermatocosmetology. Saint Petersburg: Foliant; 2008. P. 632. (In Russ.)]
93. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2018;S0190–9622(18):30808-9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.014
94. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW, et al. Assessment of skin physiology change and safety after intradermal injections with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face pilot study in rosacea patients with facial erythema. *Dermatol Surg.* 2019;45(9):1155–1162. doi: 10.1097/DSS.0000000000001819
95. Fan L, Yin R, Lan T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;24:82–87. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.005
96. Sun Y, Chen L, Zhang Y, Gao X, Wu Y, Chen H. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in Chinese patients with Rosacea. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(4):196–200. doi: 10.1080/14764172.2018.1502455
97. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science.* 1983;220(4596):524–527. doi: 10.1126/science.6836297
98. Лазеро- и светолечение: пер. с англ. / под ред. Д.Дж. Голдберга. М.: Рид Элсивер, 2010. С. 12. [Laser and light therapy / ed. by Goldberg DJ. Moscow: Reid Elsevier; 2010. P. 12. (In Russ.)]
99. Bernstein EF, Kligman A. Rosacea treatment using the new-generation, high-energy, 595 nm, long pulse-duration pulsed-dye laser. *Lasers Surg Med.* 2008;40(4):233–239. doi: 10.1002/lsm.20621
100. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for

erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg.* 2009;35(6):920–928. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01156.x

101. Baek JO, Hur H, Ryu HR, Kim JS, Lee KR, Kim YR, et al. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea with the fractionation of high-fluence, long-pulsed 595-nm pulsed dye laser. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(1):12–14. doi: 10.1111/jocd.12284

102. Bernstein EF, Schomacker K, Paranjape A, Jones CJ. Pulsed dye laser treatment of rosacea using a novel 15 mm diameter treatment beam. *Lasers Surg Med.* 2018;50(8):808–812. doi: 10.1002/lsm.22819

103. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MM, Arents BW, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):65–79. doi: 10.1111/bjd.17590

104. Sodha P, Suggs A, Munavalli GS, Friedman PM. A randomized controlled pilot study: combined 595-nm pulsed dye laser treatment and oxymetazoline hydrochloride topical cream superior to oxymetazoline hydrochloride cream for erythematotelangiectatic rosacea. *Lasers Surg Med.* 2021;53(10):1307–1315. doi: 10.1002/lsm.23439

105. Alam M, Voravutinon N, Warycha M, Whiting D, Nodzenski M, Yoo S, et al. Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: A double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):438–443. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.015

106. Salem SA, Abdel Fattah NS, Tantawy SM, El-Badawy NM, Abd El-Aziz YA. Neodymium-yttrium aluminum garnet laser versus pulsed dye laser in erythematotelangiectatic rosacea: Comparison of clinical efficacy and effect on cutaneous substance (P) expression. *J Cosmet Dermatol.* 2013;12(3):187–194. doi: 10.1111/jocd.12048

107. Al-Niaimi F, Glagoleva E, Aravitskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13976. doi: 10.1111/dth.13976

108. Kelly A, Pai A, Lertsakdadet B, Choi B, Kelly KM. Microvascular effects of pulsed dye laser in combination with oxymetazoline. *Lasers Surg Med.* 2020;52(1):17–22. doi: 10.1002/lsm.23186

109. Suggs AK, Macri A, Richmond H, Munavalli G, Friedman PM. Treatment of erythematotelangiectatic Rosacea with pulsed-dye laser and oxymetazoline 1.0% cream: a retrospective study. *Lasers Surg Med.* 2020;52(1):38–43. doi: 10.1002/lsm.23176

110. Uebelhoer NS, Bogle MA, Stewart B, Arndt KA, Dover JS. A split-face comparison study of pulsed 532-nm KTP laser and 595-nm pulsed dye laser in the treatment of facial telangiectasias and diffuse telangiectatic facial erythema. *Dermatol Surg.* 2007;33(4):441–448. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33091.x

111. Kwon HH, Jung JY, Lee W-Y, Bae Y, Park G-H. Combined treatment of recalcitrant papulopustular rosacea involving pulsed dye laser and fractional microneedling radiofrequency with low-dose isotretinoin. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(1):105–111. doi: 10.1111/jocd.12982

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, интерпретация данных — С.В. Волкова; редактирование статьи — А.А. Кубанов; отбор литературных данных, подготовка в публикации — К.И. Плахова; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, data interpretation — Sofia V. Volkova; article editing — Alexey A. Kubanov; selection of literature data, preparation for publication — Xenia I. Plakhova; analysis of literature data, formation of the structure of the article — Irina N. Kondrakhina.

Информация об авторах

***Волкова Софья Валерьевна** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3155-0923>; e-mail: doctordermsv@yandex.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Плахова Ксения Ильинична — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plakhova@cnikvi.ru

Кондрахина Ирина Никифоровна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Information about the authors

***Sofia V. Volkova** — Dermatovenerologist; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3155-0923>; e-mail: doctordermsv@yandex.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Xenia I. Plakhova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plakhova@cnikvi.ru

Irina N. Kondrakhina — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 30.04.2023

Принята к публикации: 26.09.2023

Опубликована онлайн: 19.10.2023

Submitted: 30.04.2023

Accepted: 26.09.2023

Published online: 19.10.2023