

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

# Патогенетическое обоснование комбинированной терапии розацеа (обзор)

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

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Россия, Москва

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.

**Материалы и методы:** проведен анализ литературных источников из баз данных MedLine, Pubmed, eLibrary за период с 2002 по 2022 гг. 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 данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** Работа выполнена 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 (обзор). Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):XX–XX.

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



# Pathogenetic substantiation of combination therapy for rosacea (review)

© 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.

**Materials and methods:** 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 of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

**Source of funding:** The work was completed and published at the expense of 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 (review). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/XXXX>



## Введение

Розацеа — хроническое рецидивирующее заболевание кожи лица, характеризующееся эритематозными пятнами и узелково-пустулезными высыпаниями, имеющее полиэтиологическую природу и стадийное течение [1, 2, 3].

Распространенность розацеа в мире составляет около 5%. В структуре дерматологических заболеваний розацеа занимает 7 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 [11,12,13]. Фиматозная форма встречается практически только у мужчин [14, 5].

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 психоэмоциональный статус пациентов, вплоть до развития депрессии, тревоги и заниженной самооценки [15–18]. Точные механизмы патогенеза розацеа полностью не установлен, 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 — 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 «чувствительны» к микроорганизмам, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и ан-

тимикробных пептидов [20]. Особую роль занимают цитокины — класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих развитие, ряд физиологических функций и поддержание нарушенного гомеостаза [24].

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

Разберем подробнее значение каждого из вышеуказанных 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 2 фракции: *IL-1 $\alpha$*  и *IL-1 $\beta$* ; при этом *IL-1 $\beta$*  является главной формой секреторного *IL-1* в окружающую среду, что объясняется преимущественным нахождением *IL-1 $\alpha$*  в виде мембранной формы [29]. Исследования зарубежных коллег отмечают повышенную экспрессию мРНК *IL-1 $\beta$*  в очагах поражения по сравнению со здоровой кожей у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа [30,31,26,27]. Экспериментальное внутрикожное введение данного интерлейкина вызывает локальную гиперемию, отек, инфильтрацию тканей лейкоцитами. Помимо стимуляции выхода нейтрофилов в очаг воспаления *IL-1* вызывает их активацию, усиливая адгезию, хемотаксис, фагоцитоз и продукцию активных форм кислорода [24]. Нейтрофилы являются 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 [34, 24].

Фактор некроза опухоли-альфа (Tumor necrosis factor-alpha, *TNF- $\alpha$* ) является одним из главных медиаторов, регулирующих воспалительную реакцию в физиологических и патологических условиях [35]. *TNF- $\alpha$*  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- $\alpha$*  и *IL-1 $\beta$* , стимулирующие кератиноциты, эндотелиоциты, 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]. Помимо этого, 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. LL-37 усиливает воспалительную реакцию за счет продукции цитокинов, хемоаттрактанта 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 [46,32]. Внутрикожные инъекции LL-37 вызывают у экспериментальных животных развитие клинического схожего с проявлениями розацеа дерматита [47]. Т-клеточная активность и иммуноокрашивание 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 [48,1].

Помимо «воспалительного каскада» с участием цитокинов, существенную роль в патогенезе розацеа большинство исследователей отводят сосудистым нарушениям.

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 являются более поверхностными, крупными и многочисленными, чем на других участках тела [9]. Нарушения центральной регуляции тонуса кровеносных сосудов кожи в области лица имеют в патогенезе розацеа особое значение. Как результат: замедление кровотока 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 — достижение максимально полной ремиссии дерматоза, что может быть достигнуто применением как наружной, так и системной терапии.

### Средства наружной терапии

Большое значение отводится средствам наружной терапии.

Все подтипы розацеа характеризуются одним общим признаком — наличием воспалительной реакции [50]. В связи с этим 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- $\alpha$ , матричных металлопротеиназ, экспрессию VEGF, тем самым улучшая течение розацеа [62]. Применение 1% 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- $\alpha$ ) *in vitro* в исследовании на животных [69,70]. Ивермектин 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 каналов, 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% кремом метронидазола показало превосходство первого с точки зрения процентного уменьшения количества воспалительных элементов и улучшения качества жизни [74,75]. Недавнее исследование также показало эффективность дан-

ных препаратов при эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа [76]. Одновременное применение крема ивермектин и 0,33% геля бримонидина продемонстрировало хорошую эффективность в отношении уменьшения интенсивности окраски эритемы и разрешения воспалительных элементов [77].

#### *Системная терапия*

При отсутствии эффекта от наружной терапии, 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 [78,79,80,81].

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, в свою очередь, являясь одним из представителей противомалярийных препаратов, 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 терапии и криотерапии. Основной целью микротоковой терапии при розацеа является активный лимфодренаж; криотерапия обладает сосудосуживающим, противовоспалительным и антидемодекозным действием [91,92].

Положительный эффект в виде уменьшения интенсивности окраски эритемы, отека, 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 вышеуказанных методик основано преимущественно на разрешении воспалительной реакции, при этом отсутствует влияние на телеангиэктазии, обуславливающие появление эритемы у пациентов с розацеа. Открытие теории селек-

тивного 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 считается повреждение стенки сосуда-мишени, образование сгустка и последующее удаление сосуда [97,98].

Сосудистые лазеры и интенсивный импульсный свет (Intense Pulsed light, IPL) являются хорошей и высокоэффективной альтернативой пероральной терапии розацеа [9]. При этом 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].

Alam M. и соавторы 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 у пациентов использование данного лазера приводило к более выраженному отеку и эритеме, что делало этот аппарат менее предпочтительным для пациентов [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 о том, 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 заболе-

ваемости 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 исследования ограничены из-за отсутствия доказательств высокого уровня в отношении ее превосходства.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что профиль эффективности и безопасности PDL и крема 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. Том VIII. М.: Литерра; 2005. с. 387-390 [Kubanova AA, Kisina VI. Rationale for drug therapy of skin disorders and sexually transmitted diseases. Volume VIII. Moscow: Literra; 2005. P. 387-390 (in Russ.)]. ISBN 5-98216-014-8
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.)]. ISBN 5-225-03900-6
3. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Suppl 1):27-35 doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
4. Powell FC. Rosacea. *N Engl J Med*. 2005;352(8):793-803 doi: 10.1056/NEJMcп042829
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.П. 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.)]. ISBN 978-5-8493-0483-0
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 IaA, 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. М.: МЕДпресс-информ; 2006. с. 106-107 [Khebif T.P. Skin diseases: Diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress-inform; 2006. P. 106-107 (in Russ.)]. ISBN 5-98322-213-9
9. Вольф К., Голдсмит Лоуэлл А., Кац Стивен И. и др. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике. Том 1. М.: Издательство Панфилова; 2012. с. 769-778 [Wolf K, Goldsmith Lowell A, Katz Steven I, et al. Fitzpatrick dermatology in clinical practice. Volume 1. Moscow: Panfilov Publishing House; 2012. P. 769-778 (in Russ.)]. ISBN 978-5-9963-1112-5, 978-5-91839-012-2, 978-5-91839-011-5, 978-5-9963-1115-6
10. Abram K, Silm H, Maaros H-I, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):565-71 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/NEJMcп1506630
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.)] doi: 10.17116/klinderma201514-11
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;232:208-213 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;31:163-168 doi: 10.1111/jdv.13748
19. Шаршукова А.А., Круглова Л.С., Котенко К.В., Софинская Г.В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017;16(6):284-290 [Sharshunova AA, Kruglova LS, Kotenko KV, Sofinskaya GV. Etiopathogenesis and the opportunities of laserotherapy of erythemato-teleangiectatic 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 НГ и др. Розацеа и купероз в практике косметолога. М.: Косметика и медицина; 2021. с. 14-26. М.: Литерра; 2005. с. 387-390 [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.)]. ISBN 978-5-901100-74-5
21. Потекаев 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 [Potekaev 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/klinderma2017162117-125
22. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tangheiti E, Webster G, Thiboutot D. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis*. 2013;91(3 Suppl):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, Leonova MA. 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 [Ketlinsky SA, Simbircev AS. Cytokines. St. Petersburg: Foliant; 2008. P. 5; 118; 191 (in Russ.)]. ISBN 978-5-93929-171-2
25. Gerber PA, Bühren 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, 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, Beke G, Kapitány A, Mocsai G, Gaspar K, Ruhl 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 YH, Xu J, Kumar A, Li R, Chang AL. 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 X, Vanderberghe M, Tuo 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.2014.22
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. Speckaert 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. of Cutaneous Pathology.* 2007;34(10):748-753 doi:10.1111/j.1600-0560.2006.00695.x
40. Otrrock 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, Kushlinskiy NE. The role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rosacea and its medicamentous correction. *Clinical Dermatology and Venereology.* 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. Modern ideas about 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. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 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.)]. ISBN 5-89677-076-6
50. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика. М.: МЕДпресс-информ; 2012. с.257-258. [Baumann L. Cosmetic dermatology. Principles and practice. Moscow: MEDpress-inform; 2012. P. 257-258 (in Russ.)]. ISBN 978-5-98322-860-3
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, Chin DA, Jeandupeux D. 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):533-8 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 SW, 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, Braziel 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. Mendieta Eckert M, Landa Gundin N. 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, Hacin-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, Baranska-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 HP, Hsu CK, Lee JY. 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;2(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. Рекен М., Шаллер М., Заттлер Э. Атлас по дерматологии. М. МедПресс-Информ; 2014. с. 292 [Reken M, Schaller M, Sattler E. Atlas of Dermatology. Moscow: MedPress-Inform; 2014. P. 292 (in Russ.)]. ISBN 978-5-00030-080-0

86. Рубинс А. Дерматовенерология. Иллюстрированное руководство. М.: Издательство Панфилова; 2011. с. 278 [Rubins A. Dermatovenereology. Illustrated guide. Moscow: Panfilov Publishing House; 2011. P. 278 (in Russ.)]. ISBN 978-5-91839-007-8

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 [Samtsov AV. Acne and acneform dermatoses: monograph. M.: UTCOM; 2009. P. 208 (in Russ.)]. ISBN 978-5-88149-388-2

92. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Руководство по дерматокосметологии. СПб.: Издательство Фолиант; 2008. с. 632 [Araviyskaya ER, Sokolovsky EV. Guide to dermatocosmetology. Saint Petersburg: Foliant; 2008. P. 632 (in Russ.)]. ISBN 978-5-93929-181-1

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 Cosmetic 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. Голдберг Дейвид Дж. Лазер- и светолечение. Том 1. М.: Рид Элсивер; 2010. с. 12 [Goldberg David J. Laser and light therapy. Volume 1. Moscow: Reid Elsevier; 2010. P. 12 (in Russ.)]. ISBN 978-5-91713-035-4
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):1307–15 doi: 10.1002/lsm.23439
105. Alam M, Voravutinin 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, Araviiskaia 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):139-76. 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 WY, Bae Y, Park GH. 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, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3155-0923>; e-mail: [doctordermsv@yandex.ru](mailto:doctordermsv@yandex.ru)

**Кубанов Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор, академик РАН;

**Плахова Ксения Ильинична** — д.м.н.

**Кондрахина Ирина Никифоровна** — д.м.н.

---

**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](mailto: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](mailto:alex@cnikvi.ru)

**Xenia I. Plakhova** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: [plahova@cnikvi.ru](mailto:plahova@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](mailto:kondrakhina77@gmail.com)

---

Статья поступила в редакцию: XX.XX.2023

Принята к публикации: XX.XX.2023

Опубликована онлайн: XX.XX.2023

Submitted: XX.XX.2023

Accepted: XX.XX.2023

Published online: XX.XX.2023