

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА**Митрошина В.П.¹, Мустафина Г.Р.², Халиков А.А.², Кузнецов К.О.³**¹Филиал «Медицинская часть 3» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России, Москва;²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа;³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва; e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Розацеа является хроническим многофакторным заболеванием, в патогенезе которого главную роль играют сосудистые и иммунные изменения. В патогенезе розацеа ведущая роль принадлежит дисрегуляции иммунных (врожденных, адаптивных, воспалительных) и нейрокожных механизмов. Розацеа ассоциирована с однонуклеотидными полиморфизмами в генах, связанных с основным комплексом гистосовместимости. Врожденная и адаптивная активация иммунной системы может вызываться бактериями, включая *Bacillus oleronius* и *Staphylococcus epidermidis*, а также представителями рода *Demodex*. В последние годы произошло значительное накопление знаний о розацеа, что привело к постепенному переходу от классификации, основанной на подтипах, к подходу, основанному на фенотипах розацеа. Такой переход в значительной степени основан на понимании того, что розацеа обычно проявляется комбинацией симптомов, таких как стойкая эритема с папулами и пустулами. Исследования показывают, что стойкая эритема может быть начальным признаком основного воспаления и как таковая требует лечения. Благодаря широкому спектру терапевтических средств клиницисты теперь способны адаптировать и индивидуализировать терапию с целью воздействия на конкретные симптомы и достижения оптимальных результатов. Расширяющийся арсенал терапевтических средств теперь позволяет клиницистам индивидуализировать терапию розацеа в соответствии с потребностями каждого пациента и достигать положительных клинических результатов. Препараты местного действия составляют основу терапии розацеа и могут быть очень эффективным в уменьшении объема поражений и снижении интенсивности эритемы. Местные агенты могут также помочь справиться со вторичными симптомами розацеа, такими как зуд и жжение. Кроме того, общие меры, такие как избегание триггеров и обучение пациентов правильному уходу за кожей, являются важным дополнением к лекарственной терапии розацеа для улучшения результатов.

Ключевые слова: розацеа, патогенез, лечение, эритема, папулы, пустулы.

MODERN ASPECTS OF PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF ROSACEA**Mitroshina V.P.¹, Mustafina G.R.², Khalikov A.A.², Kuznetsov K.O.³**¹Branch «Medical part 3» of FCUZ MSCh-77 of the Federal Penitentiary Service of Russia, Moscow;²Bashkir State Medical University, Ufa;³N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Rosacea is a chronic multifactorial disease, in the pathogenesis of which vascular and immune changes play a major role. Dysregulation of immune (innate, adaptive, inflammatory) and neurocutaneous mechanisms plays a leading role in the pathogenesis of rosacea. Rosacea is associated with single nucleotide polymorphisms in genes associated with the main histocompatibility complex. Innate and adaptive activation of the immune system can be caused by bacteria, including *Bacillus oleronius* and *Staphylococcus epidermidis*, as well as representatives of the genus *Demodex*. In recent years, there has been a significant accumulation of knowledge about rosacea, which has led to a gradual transition from a classification based on subtypes to an approach based on rosacea phenotypes. This transition is largely based on the understanding that rosacea is usually manifested by a combination of symptoms, such as persistent erythema with papules and pustules. Studies show that persistent erythema may be the initial sign of underlying inflammation and, as such, deserves treatment. Thanks to a wide range of therapeutic agents, clinicians are now able to adapt and individualize therapy in order to influence specific symptoms and achieve optimal results. The expanding arsenal of therapeutic agents now allows clinicians to individualize rosacea therapy in accordance with the needs of each patient and achieve positive clinical results. Topical preparations form the basis of rosacea therapy and can be very effective in reducing the volume of lesions and reducing the intensity of erythema. Local agents can also help to cope with secondary symptoms of rosacea, such as itching and burning. In addition, general measures such as avoiding triggers and teaching patients proper skin care are an important complement to rosacea drug therapy to improve outcomes.

Keywords: rosacea, pathogenesis, treatment, erythema, papules, pustules.

Розацеа является хроническим многофакторным заболеванием, в патогенезе которого главную роль играют сосудистые и иммунные изменения.

Розацеа на сегодняшний день представляется одной из важных проблем современной дерматологии. Данный дерматоз чаще всего встречается у людей белой расы, однако может поражать и людей других рас. Розацеа имеет значительную распространенность, которая составляет от 3% до 5% от всех дерматозов [1]. Заболевание обычно проявляется на третьем-четвертом десятилетии жизни, но также описаны случаи у детей и подростков. В последние годы наблюдается тенденция к его возникновению у людей моложе 30 лет [2]. В целом женщины болеют розацеа чаще, чем мужчины (в соотношении 4:1), однако фиматозный вариант развивается практически всегда у лиц мужского пола: согласно данным А. Nasir [3], ринофима встречается в 20 раз чаще у мужчин, чем у женщин.

Заболевание имеет широкую распространенность во всем мире: в частности, в Великобритании на 100 000 человек приходится 165 больных розацеа [4], а распространенность в Германии составляет 12,3%, согласно данным RISE (Rosacea International Study on Epidemiology – Международное исследование эпидемиологии розацеа).

Данные российских авторов о заболеваемости розацеа варьируются: от 5% до 20,6% (согласно данным косметологов). В США и европейских странах заболеваемость розацеа максимальна: 8–9% и 7–10% соответственно. Данный диагноз имеют 10% населения Швеции, 22% – Эстонии [5–8].

В 1995 г. в Великобритании началось масштабное исследование, продолжавшееся до 2009 г. Так, данные 60 042 пациентов с подтвержденным диагнозом «розацеа» показали, что на 1000 населения заболеваемость розацеа составляет 1,65.

В Российской Федерации по результатам анализа демографических характеристик заболевших розацеа было выявлено преобладание лиц женского пола, 75% из них находились в пременопаузе, средний возраст составил 40 лет, большинство пациентов имели 2-й и 3-й фототипы [9]. В Эстонии по результатам скринингового исследования, в котором принимали участие 348 человек, выбранных случайным образом, в 22% случаев авторы обнаружили хотя бы один признак розацеа.

Заболеваемость розацеа в отношении возрастного и гендерного распределения была изучена в Греции. Дерматологами были обследованы 50 237 пациентов, соотношение мужчин и женщин составляло 41,6% и 58,4% соответственно. Исключив влияние сторонних факторов, авторы выяснили, что мужчины и женщины заболевают розацеа в равной степени, относительная распространенность составила 1,22%. В исследовании были представлены три периода распространенности розацеа. Так, и мужчины, и женщины моложе 35 лет заболевали розацеа в одинаковой степени с достаточно низкой частотой. Среди пациентов в

возрасте 36–50 лет частота заболеваемости увеличилась, среди женщин заболеваемость была выше как в целом, так и для каждой из пятилетних возрастных групп. Самая высокая заболеваемость была выявлена у людей старше 50 лет. Причем среди мужчин пик заболеваемости розацеа приходится на возраст от 76 и до 80 лет, у женщин – от 61 до 65 лет. Сопутствующими при розацеа являются офтальмологические нарушения (у 6–50% пациентов). Поражения органа зрения могут проявляться в виде сухости, покраснений глаз, зуда, повышенной светочувствительности, снижения остроты зрения [10].

Предрасположенность к заболеванию розацеа имеют лица со светлой кожей, относящиеся к I и II фототипам по Фитцпатрику, однако заболевание встречается и среди обладателей IV и V фототипов. Среди жителей Латинской Америки, Африки, стран Азии заболеваемость розацеа наблюдается реже [11].

Розацеа принадлежит к категории хронических неинфекционных воспалительных кожных заболеваний, отличается хроническим волнообразным течением с чередованием обострений и ремиссий. Розацеа поражает кожный покров, преимущественно хорошо заметные его участки (например, лицо). К первичным проявлениям заболевания относятся переходящая эритема, расширение мелких сосудов, а также появление на коже папул и пустул розового цвета. Отличительной особенностью является сыпь на коже носа, подбородка, лба и щек. К вторичным симптомам розацеа можно отнести появление зуда и жжения, а также отечность тканей; появляются периферическая эритема, а также заболевания глаз (поражение слизистых в виде конъюнктивита и т.д.). Розацеа на конечностях встречается довольно редко.

Имеется огромное разнообразие клинических форм розацеа, что является предметом споров в объяснении патогенеза данного заболевания.

Патофизиологические аспекты развития розацеа

В патогенезе розацеа ведущая роль принадлежит дисрегуляции иммунных (врожденных, адаптивных, воспалительных) и нейрокожных механизмов [12]. Розацеа ассоциирована с однонуклеотидными полиморфизмами в генах, связанных с основным комплексом гистосовместимости [13].

Врожденная и адаптивная активация иммунной системы может вызываться бактериями, включая *Bacillus oleronius* и *Staphylococcus epidermidis*, а также представителями рода *Demodex* [14]. Врожденная активация иммунной системы приводит к повышению экспрессии кератиноцитарных толл-подобных рецепторов 2 (TLR2) и активированных протеиназой рецепторов 2 (PAR2). Они способствуют экспрессии антимикробного пептида кателицидина, который впоследствии превращается в биоактивный кателицидин LL-37 с помощью протеазы калликрейна 5 (KLK-5), что приводит к усилению ангиогенеза и

появлению эритемы [15]. TLR2 способствует активации цитозольного белка NLRP3 (NLR family, pyrin domain containing 3), что приводит к образованию пустул, болевого синдрома и к повышенной сосудистой проницаемости через интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), а также из-за высвобождения простагландина E2. Кроме того, TLR2 способны вызывать эритему, телеангиэктазии и воспаление посредством экспрессии цитокинов, хемокинов, протеаз и ангиогенных факторов. Активация PAR2 приводит к воспалению, зуду и боли в сочетании с рекрутированием Т-лимфоцитов и нейтрофилов, дегрануляцией тучных клеток и дальнейшим высвобождением провоспалительных молекул [16]. Адаптивная активация иммунной системы, обусловленная действием Т-хелперов типа I (TH1) и Т-хелперов 17 (TH17) и их медиаторов, приводит к усилению воспаления и дальнейшей активации иммунной системы, замыкая порочный круг [17, 18].

Нейрокожные механизмы, ответственные за реакцию на изменение температуры, физические упражнения, ультрафиолетовое излучение, острую пищу и алкоголь, при розацеа могут быть опосредованы через каналы с транзитным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства и анкирины. Специфические рецепторы подсемейства способны реагировать на различные внешние триггеры, приводящие к высвобождению вазоактивных нейропептидов (субстанция Р, аденилатциклозаактивирующий пептид гипофиза, пептид, связанный с геном кальцитонина). Сенсорные нервы также экспрессируют TLR2 и PAR2 и могут усиливать активацию воспалительных механизмов [19].

Современные подходы к лечению розацеа

В последние годы произошло значительное накопление знаний о розацеа, что привело к постепенному переходу от классификации, основанной на подтипах, к подходу, основанному на фенотипах розацеа [19, 20]. Такой переход в значительной степени основан на понимании того, что розацеа обычно проявляется комбинацией симптомов, таких как стойкая эритема с папулами и пустулами [19, 20]. Исследования показывают, что стойкая эритема может быть начальным признаком основного воспаления и как таковая требует лечения [20]. Благодаря широкому спектру терапевтических средств клиницисты теперь способны адаптировать и индивидуализировать терапию с целью воздействия на конкретные симптомы и достижения оптимальных результатов.

Местная терапия

Местное лечение розацеа, одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), включает крем ивермектин 1%, крем метронидазол 0,75% (два раза в день), гель метронидазола 1% (ежедневно), азелаиновую кислоту 15% гель или пену (два раза в день) для воспалительных поражений,

бримонидиновый гель 0,33% и крем оксиметазолина 1% [20]. Местная терапия показана в большинстве случаев розацеа.

Папулы и пустулы

Ивермектин. Рандомизированные контролируемые исследования 1%-ного крема ивермектина (ИВМ) для местного применения по сравнению с плацебо при умеренной и тяжелой папулопустулезной розацеа показали статистически значимую разницу в пользу ИВМ по показателям общей оценки заболевания исследователем (Investigator's global assessment – IGA) [21]. К. Siddiqui и соавт. провели метаанализ 19 исследований, по результатам которого сообщили о большей эффективности использования ИВМ в уменьшении папулопустулярных поражений розацеа по сравнению с другими доступными в настоящее время вариантами с сопоставимым профилем безопасности/переносимости [22]. В многоцентровом исследовании, посвященном лечению розацеа, проводилось сравнение ИВМ и геля 15% азелаиновой кислоты (АК) в течение 40 недель [23]. Долгосрочные результаты показали более низкие показатели побочных эффектов, связанные с лечением, и более высокие показатели IGA в группе ИВМ по сравнению с группой геля АК [20]. Сравнение ИВМ с кремом 0,75% метронидазола два раза в день показало, что ИВМ был более эффективным и заметно удлинял безрецидивный период [24]. М. Schaller и соавт. показали, что ИВМ устранял симптомы глазной розацеа, включая ощущение инородного тела, жжение и фоточувствительность [25].

Метронидазол. Метронидазол был одним из первых одобренных препаратов лечения розацеа и доступен в концентрациях 0,75% и 1% в гелях, лосьонах и кремах. Считается, что метронидазол обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, однако механизм такого действия не совсем понятен [19]. В Кокрейновском обзоре, анализирующем многочисленные контролируемые исследования метронидазола в качестве средства лечения папулопустулезной розацеа, сообщалось о его превосходящей эффективности по сравнению с плацебо [26]. Сравнительные исследования метронидазола с АК продемонстрировали одинаковую эффективность в уменьшении поражений розацеа между двумя препаратами [27, 28]. Метронидазол, как правило, хорошо переносится, побочные эффекты выражены слабо и включают зуд, раздражение и сухость кожного покрова [27].

Азелаиновая кислота. Было показано, что АК уменьшает папулы и пустулы как в контролируемых клинических испытаниях, так и в небольшом (n=20) одноцентровом постмаркетинговом открытом исследовании [28–30]. В исследованиях III фазы 15% гель АК уменьшал воспалительные поражения на 17,5–17,8%, в то время как 15%-ная пена АК уменьшала воспалительные поражения на 21,2–21,7% [26, 28–30]. Раздражение кожи (например, боль, зуд, сухость, эритема) является наиболее распространенным побочным

эффектом, связанным с терапией АК [31]. На сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные сравнению пены с гелем, однако сходство в результатах других исследований предполагает, что их эффективность при розацеа сопоставима [32]. Это говорит о том, что выбор лекарственной формы препарата может основываться в первую очередь на предпочтениях пациента.

Эритема

Покраснение – отличительный признак розацеа – может принимать различные формы, а подходы к лечению эритемы, связанной с розацеа, могут варьироваться в зависимости от причины (например, вазодилатация; аномалии поверхностной сосудистой системы кожи, включая, но не ограничиваясь телеангиэктазиями; покраснение в месте папул или пустул; и/или воспалительное покраснение, вторичное по отношению к барьерной дисфункции [33–35]. Аномальное расширение поверхностных кровеносных сосудов регулируется вазоактивной гладкой мускулатурой, таким образом, стимуляция α -адренорецепторов приводит к сужению сосудов и уменьшению видимой эритемы лица [34, 35]. Напротив, телеангиэктазии напрямую не связаны с симпатической нервной системой и не реагируют на стимуляцию α -адренорецепторов [36].

Агонисты альфа-адренергических рецепторов. Недавно были разработаны два агониста α -адренорецепторов для лечения стойкой эритемы лица, связанной с розацеа. Бримонидиновый гель 0,33% был одобрен FDA в августе 2013 г., в январе 2017 г. последовало одобрение крема 1% оксиметазолина [33]. Бримонидин воздействует преимущественно на α_2 -рецепторы, в то время как оксиметазолин действует на α_1 -рецепторы. При эритеме, ассоциированной с розацеа, бримонидин вызывает вазоконстрикцию сосудов кожи, а также производит противовоспалительный эффект [36, 37]. Согласно Кокрейновскому обзору 2015 г., эффективность бримонидина в терапии умеренной и тяжелой эритемы при розацеа хорошо доказана, а нежелательные явления были редки и включали гиперемию и зуд кожи [26]. Бримонидин начинает действовать сразу после нанесения с продолжительностью примерно 12 часов. Применение оксиметазолина при покраснении лица также уменьшает эритему в течение нескольких часов, эффект длится 12 часов, однако он развивается значительно медленнее по сравнению с бримонидином [34]. Поскольку оксиметазолин начал применяться при розацеа совсем недавно, существует мало данных, отражающих клинические различия между двумя препаратами [34].

Препараты системного действия

Пероральные препараты могут быть показаны при умеренной и тяжелой степени розацеа и часто используются при ее глазной форме [26].

Антибиотики. Субантимикробная доза доксициклина (40 мг) была одобрена FDA для лечения розацеа. Считается, что при розацеа антибиотики действуют через противовоспалительные, а не через противомикробные механизмы [38]. Ввиду возможности развития резистентности к противомикробным препаратам клиницисты отходят от использования обычных доз антибиотиков для лечения розацеа [39]. В случае использования обычных доз антибиотиков они должны быть ограничены по продолжительности применения, и при наличии клинического улучшения необходимо переходить на терапию препаратами местного действия [26].

Физические методы лечения

В физиотерапии для лечения розацеа применяются криотерапия, лазерная терапия, а также широкополосное интенсивное импульсное излучение (IPL – intensive pulse lights). Часто используется криомассаж лица жидким азотом, механизм действия которого обусловлен сужением сосудов, кроме того, при данном методе наблюдается уничтожение *D. folliculorum*. Неодимовый лазер используется в лечении персистирующей эритемы, а также с целью деструкции телеангиэктазий. Для фотодеструкции расширенных сосудов применяется IPL, который создает благоприятные условия для проявления противовоспалительного и трофико-регенерирующего эффектов [40].

Также при розацеа оправдано применение микротоковой терапии (МТ) и электрокоагуляции (ЭК). В основе МТ лежит воздействие на организм слабым импульсным электрическим током. В основе действия ЭК лежит разрушение телеангиэктазий, папулезных и пустулезных элементов. На эритематозной стадии розацеа использование МТ и ЭК приводит к уменьшению выраженности эритемы и отека, а на папулезной и пустулезной стадиях – к уменьшению количества и яркости высыпаний и инфильтрации [38].

Дискретный плазмаферез показал свою эффективность у пациентов с тяжелыми формами розацеа (фульминантной, конглобатной). Он может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с системной антибактериальной терапией.

Механическая дермоабразия и электрохирургическое лечение могут использоваться при ринофиме.

Лечение розацеа является длительным и многоэтапным процессом, который зависит от множества факторов, включая форму, тяжесть и распространенность заболевания.

Обучение пациентов

Розацеа является хроническим воспалительным заболеванием, и обучение становится ключевым моментом, помогающим пациентам справиться со своим состоянием. Клиницисты должны объяснить, что розацеа является доброкачественным заболеванием, признавая при этом, что она может вызвать значительный стресс. Пациенты также должны быть уверены,

что современные методы лечения могут эффективно контролировать признаки и симптомы заболевания [20]. Наконец, клиницисты должны информировать пациентов с розацеа о необходимости изменения образа жизни, чтобы снизить частоту и выраженность симптомов.

Уход за кожей

Важно обучать пациентов с розацеа правильным методам ухода за кожей, таким как восстановление барьеров и защита от воздействия ультрафиолета. Нарушение целостности эпидермального барьера играет большую роль в патогенезе развития розацеа, что делает его восстановление важным компонентом процедуры ухода за кожей. Использование местных лекарственных препаратов на коже, которая имеет нарушенную барьерную функцию, увеличивает риск возникновения побочных эффектов.

Пациенты с розацеа должны быть проинструктированы о необходимости регулярного использования солнцезащитного крема с фактором защиты от солнца (SPF) 30 или выше и широким спектром защиты от инфракрасного излучения. Рекомендуется применять увлажняющие кремы и безрецептурные очищающие средства [20].

Заключение

Расширяющийся арсенал терапевтических средств теперь позволяет клиницистам индивидуализировать терапию розацеа в соответствии с потребностями каждого пациента и достигать положительных клинических результатов. Препараты местного действия составляют основу терапии розацеа и могут быть очень эффективными в уменьшении объема поражений и снижении интенсивности эритемы. Местные агенты могут также помочь справиться со вторичными симптомами розацеа, такими как зуд и жжение. Кроме того, общие меры, такие как избегание триггеров и обучение пациентов правильному уходу за кожей, являются важным дополнением к лекарственной терапии розацеа для улучшения результатов.

Список литературы

1. van Zuuren E.J. Rosacea. The New England Journal of Medicine. 2017. vol. 377. no. 18. P. 1754-1764.
2. Tan J., Schofer H., Araviiskaia E., Audibert F., Kerrouche B., Berg M. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016. vol. 30. no. 3. P. 428-434.
3. Nasir A., Khachemoune A. A man with changes on nose. Journal of American Academy of Dermatology (JAAD). 2007. vol. 57. no. 3. P. 551- 554.

4. Spoenclin J., Voegel J.J., Jick S.S., Meier C.R. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *British Journal of Dermatology*. 2012. vol. 167. no. 3. P. 598-605.
5. Старченко М.Е., Деменкова Н.В., Данилова Е.Н. О дифференциальной диагностике розовых угрей // *Вестник дерматологии и венерологии*. 1998. № 5. С. 57-58.
6. Abram K., Silm H., Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Dermato-Venereologica*. 2010. vol. 90. no. 3. P. 269-273.
7. Benkali K., Leoni M., Rony F., Bouer R., Fernando A., Graeber M., Wagner N. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of brimonidine following ocular and dermal administration of brimonidine tartrate ophthalmic solution and gel in patients with moderate-to-severe facial erythema associated with rosacea. *British Journal of Dermatology*. 2014. vol. 171. no. 1. P. 162-169.
8. Schaefer I., Rustenbach S.J., Zimmer L., Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology*. 2008. vol. 217. no. 2. P. 169-172.
9. 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. Т. 16. № 2. С. 117-125.
10. Lazaridou E., Fotiadou C., Ziakas N.G., Giannopoulou C., Apalla Z., Ioannides D. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011. vol. 25. no. 12. P. 1428-1431.
11. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Tan J., van der Linden M.M.D., Arents B.W.M., Carter B., Charland L. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *British Journal of Dermatology*. 2019. vol. 181. no. 1. P. 65-79.
12. Rodrigues-Braz D., Zhao M., Yesilirmak N., Aractingi S., Behar-Cohen F., Bourges J.L. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Molecular Vision*. 2021. vol. 27. P. 323-353.
13. Chang A.L.S., Raber I., Xu J., Li R., Spitale R., Chen J., Kiefer A.K., Tian C., Eriksson N.K., Hinds D.A., Tung J.Y. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. vol. 135. no. 6. P. 1548-1555.
14. Kim H.S. Microbiota in Rosacea. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020. vol. 21. no. 1. P. 25-35.
15. Zhang J., Jiang P., Sheng L., Liu Y., Liu Y., Li M., Tao M., Hu L., Wang X., Yang Y., Xu Y., Liu W. A Novel Mechanism of Carvedilol Efficacy for Rosacea Treatment: Toll-Like Receptor 2 Inhibition in Macrophages. *Frontiers in Immunology*. 2021. no. 12. P. 609615.

16. van Zuuren E.J., Arents B.W.M., van der Linden M.M.D., Vermeulen S., Fedorowicz Z., Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2021. vol. 22. no. 4. P. 457-465.
17. Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. vol. 17. no. 9. P. 1562.
18. Kelh  l   H.L., Palatsi R., Fyhrquist N., Lehtim  ki S., V  yrynen J.P., Kallioinen M., Kubin M.E., Greco D., Tasanen K., Alenius H., Bertino B., Carlvann I., Mehul B., D  ret S., Reiniche P., Martel P., Marty C., Blume-Peytavi U., Voegel J.J., Lauerma A. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One*. 2014. vol. 9. no. 8. P. 105238.
19. Tan J., Almeida L.M., Bewley A., Cribier B., Dlova N.C., Gallo R., Kautz G., Mannis M., Oon H.H., Rajagopalan M., Steinhoff M., Thiboutot D., Troielli P., Webster G., Wu Y., van Zuuren E.J., Schaller M. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea CONsensus (ROSCO) panel. *British Journal of Dermatology*. 2017. vol. 176. no. 2. P. 431-438.
20. Tan J., Steinhoff M., Berg M., Del Rosso J., Layton A., Leyden J., Schaubert J., Schaller M., Cribier B., Thiboutot D., Webster G. Rosacea International Study Group. Shortcomings in rosacea diagnosis and classification. *British Journal of Dermatology*. 2017. vol. 176. no. 1. P. 197-199.
21. Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A., Appell M., Steinhoff M., Lynde C., Liu H., Jacovella J. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014. vol. 13. no. 3. P. 316-323.
22. Siddiqui K., Stein Gold L., Gill J. The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. *Springerplus*. 2016. vol. 5. no. 1. P. 1151.
23. Stein Gold L., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draelos Z., Fleischer A., Appell M., Steinhoff M., Lynde C., Sugarman J., Liu H., Jacovella J. Ivermectin Phase 3 Study Group. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014. vol. 13. no. 11. P. 1380-1386.
24. Taieb A., Khemis A., Ruzicka T., Barańska-Rybak W., Berth-Jones J., Schaubert J., Briantais P., Jacovella J., Passeron T. Ivermectin Phase III Study Group. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016. vol. 30. no. 5. P. 829-836.

25. Schaller M., Pietschke K. Successful therapy of ocular rosacea with topical ivermectin. *British Journal of Dermatology*. 2018. vol. 179. no. 2. P. 520-521.
26. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z. Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments. *British Journal of Dermatology*. 2015. vol. 173. no. 3. P. 651-662.
27. Wolf J.E. Jr, Kerrouche N., Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Cutis*. 2006. vol. 77. no. 4. P. 3-11.
28. Wirth P.J., Henderson Berg MH, Sadick N. Real-World Efficacy of Azelaic Acid 15% Gel for the Reduction of Inflammatory Lesions of Rosacea. *Skin therapy letter*. 2017. vol. 22. no. 6. P. 5-7.
29. Draelos Z.D., Elewski B.E., Harper J.C., Sand M., Staedtler G., Nkulikiyinka R., Shakery K. A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea. *Cutis*. 2015. vol. 96. no. 1. P. 54-61.
30. Draelos Z.D., Elewski B., Staedtler G., Havlickova B. Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis*. 2013. vol. 92. no. 6. P. 306-317.
31. Del Rosso J.Q. Azelaic Acid Topical Formulations: Differentiation of 15% Gel and 15% Foam. *Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*. 2017. vol. 10. no. 3. P. 37-40.
32. Thiboutot D.M., Fleischer A.B. Jr, Del Rosso J.Q., Graupe K. Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2008. vol. 7. no. 6. P. 541-546.
33. Del Rosso J.Q. Topical α -Agonist Therapy for Persistent Facial Erythema of Rosacea and the Addition of Oxmetazoline to the Treatment Armamentarium: Where Are We Now? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017. vol. 10. no. 7. P. 28-32.
34. Del Rosso J.Q. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012. vol. 5. no. 3. P. 16-25.
35. Del Rosso J.Q. Advances in understanding and managing rosacea: part 2: the central role, evaluation, and medical management of diffuse and persistent facial erythema of rosacea. *Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*. 2012. vol. 5. no. 3. P. 26-36.
36. Schaller M., Almeida L.M., Bewley A., Cribier B., Dlova N.C., Kautz G., Mannis M., Oon H.H., Rajagopalan M., Steinhoff M., Thiboutot D., Troielli P., Webster G., Wu Y., van Zuuren E.,

Tan J. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *British Journal of Dermatology*. 2017. vol. 176. no. 2. P. 465-471.

37. Piwnica D., Rosignoli C., de Ménonville S.T., Alvarez T., Schuppli Nollet M., Roye O., Jomard A., Aubert J. Vasoconstriction and anti-inflammatory properties of the selective α -adrenergic receptor agonist brimonidine. *Journal of Dermatological Science*. 2014. vol. 75. no. 1. P. 49-54.

38. Johnson S.M., Berg A., Barr C. Managing Rosacea in the Clinic: From Pathophysiology to Treatment-A Review of the Literature. *Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*. 2020. vol. 13. no. 4. P. 17-22.

39. Yentzer B.A., Fleischer A.B. Jr. Changes in rosacea comorbidities and treatment utilization over time. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2010. vol. 9. no. 11. P. 1402-1406.

40. Галкина О.А. Опыт лечения розацеа с помощью широкополосного импульсного излучения // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2006. № 1. С. 73–74.