

# Современные аспекты патогенеза и принципы терапии розацеа

И.В.Ильина, С.А.Масюкова, Э.Г.Санакоева, В.В.Гладыко  
Кафедра дерматовенерологии ГИУВ МО РФ, Москва

**Р**озацеа (синонимы: розовые угри, красные угри, *acne rosacea, gutta rosacea, superose*) – хроническое воспалительное заболевание кожи лица, в основе которого лежит ангионевроз, характеризуется прогрессирующим течением и рефрактерностью к проводимому лечению [2, 23, 25, 35, 56]. Розацеа встречается у лиц трудоспособного возраста, что нередко приводит к дезадаптации и психологическим расстройствам, поэтому этот дерматоз можно отнести к социально значимым заболеваниям.

Впервые описание розацеа встречается в XIV в. Французский врач Гай де Шальяк назвал его «купероз». Термин в виде «эритрокупероз» в настоящее время распространен среди косметологов, что вносит путаницу в диагностику розацеа и приводит к ошибкам в терапии. Распространенность розацеа, по данным многочисленных исследований, колеблется от 2 до 10% и встречается у всех рас, но преимущественно у светлокожих (R.Marks, 1992). На сайте <http://www.rosacea.org> Национального общества розацеа (США) зарегистрированы 16 млн человек, страдающих этим заболеванием, что составляет примерно 6% от общей популяции. По данным Национального общества розацеа США, в скандинавских странах встречаемость розацеа в 2 раза выше по сравнению с другими странами в аналогичных исследованиях; описаны семейные формы у близнецов. В Швеции аналогичный опрос 1989 г. выявил розацеа у 10% лиц в возрасте между 29 и 64 годами. Вероятно, что встречается заболевание гораздо чаще, но за пределами внимания дерматологов остаются случаи обращения к другим специалистам, что особенно характерно для эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа.

За последнее десятилетие изучению ангиогенеза и микроциркуляции кожи при розацеа посвящено большинство исследований, и сосудистый генез дерматоза неоспорим. Им объясняется наличие стойкой эритемы и телеангиэктазий, которые являются патогномоничными, особенно при дифференциальной диагностике с другими дерматозами [11, 12, 22, 24, 27, 33, 35, 38, 53, 59].

По современным представлениям ключевая роль в патогенезе розацеа отводится тесной взаимосвязи триггерных факторов и врожденного иммунитета [49]. Это взаимодействие осуществляется на фоне повышенного количества в коже больных розацеа антимикробного пептида кателицидина и его активатора калликреина-5 (K.Yamasaki и соавт., 2009). Как правило, защитные свойства врожденной системы иммунитета реализуются через острую воспалительную реакцию, сопряженную активацией сосудистого эндотелия и клеток-фагоцитов (преимущественно нейтрофилов) в месте повреждения. Толл-рецепторы (TLRs) – главные компоненты системы врожденного иммунитета. Каждый TLR связывает патогенассоциированные молекулярные компоненты (PAMPs), выступающие в качестве молекулярных маркеров потенциальных возбудителей [30]. По данным R.Galo, K.Yamasaki (2009 г.), у пациентов с роза-

цеа благодаря триггерным факторам опосредованно через TLRs повышается количество цитокинов, матриксных металлопротеиназ, усиливается выработка активных форм кислорода и оксида азота, что приводит к дальнейшим морфологическим изменениям в коже, объясняющим разнообразие клинических форм розацеа [49].

Во многих литературных источниках распространен термин «акне розацеа» [2, 17, 36]. До 2-й половины XX в. розацеа относится к разделу «Болезни сальных желез». Это справедливо отчасти для розацеа, представленной папулами и пустулами. Вместе с тем розацеа в отличие от акне не поражает первично фолликулярный аппарат и не характеризуется себореей – непременным атрибутом акне.

Согласно принципам доказательной медицины, при розацеа базисными препаратами, имеющими патогенетически обоснованное терапевтическое воздействие, являются ретиноиды и антибиотики [43]. Повышенное внимание к ретиноидам при акнеформных дерматозах связано с их доказанной высокой эффективностью [46, 48, 54, 56].

В настоящее время известно, что ретиноиды участвуют в регуляции транскрипции генов путем активации рецепторов, расположенных в ядре, в частности активатора протеина-1 [34]. Ретиноиды (лиганды) связываются с факторами транскрипции, затем образующийся комплекс «лиганд–рецептор» ингибирует AP-1-участок в промоторной зоне гена, что приводит к подавлению образования цитокинов. Кроме того, селективно связываясь с TLRs на ядерной мембране кератиноцитов, ретиноиды влияют на дифференцировку, уменьшают «сцепленность» кератиноцитов в устье сально-волосяных фолликулов и ускоряют их десквамацию. Кроме того, ретиноиды блокируют TLR-2 моноциты, предотвращая связывание с ними микроорганизмов. Ретиноиды при розацеа модифицируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток мезенхимальной, экто- и энтодермальной природы, способствуют нормализации терминальной дифференциации клеток, тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчают его эвакуацию. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие в очаге достигается путем ингибирования интерлейкинов [34, 49].

С.Н.Ахтямов, Ю.С.Бутов, О.Е.Акилов (2003 г.) относят ретиноиды в лечении розацеа к препаратам третьего выбора после антибиотиков и нитроимидазолов и рекомендуют использовать в дозе 0,1–0,2 мг/кг ежедневно в течение 3–4 мес, что способствует длительной ремиссии [4].

Согласно «Рациональной фармакотерапии заболеваний кожи и ИППП» при *rosacea conglobata* и *rosacea fulminans* изотретиноин рекомендуется назначать по 0,5–1,0 мг/кг в день на 4–6 нед, в дальнейшем дозу постепенно снижать (кумулятивная доза не должна превышать 150 мг/кг), общая продолжительность лечения составляет 4–6 мес [1].

Л.Г.Барабанов, А.П.Музыченко (2009 г.) назначали изотретиноин при розацеа в начальной дозе 0,1–0,3 мг/кг/сут. При достижении клинического эффекта дозу препарата постепенно снижали до поддерживающей – 2,5–5,0 мг/сут без учета массы тела. Длительность лечения составила от 3 до 6 мес [5].

О.Vostanci и соавт. (2010 г.) сообщают о применении изотретиноина в низких дозах пациентам с розацеа экстрафациальной локализации (на коже лобно-теменной области у мужчин с алопецией) с преобладанием папул и пустул. Изотретиноин назначался в дозе 10 мг в день пациентам с массой тела менее 85 кг и в дозе 20 мг в день пациентам с массой тела более 85 кг. Длительность терапии составляла 2 мес (до 8 нед). Все пациенты переносили лечение хорошо. Авторы сделали выводы, что лечение низкими и умеренными дозами изотретиноина сопоставимо по эффективности со стандартным режимом дозирования (1 мг/кг в день), но с более низким уровнем побочных эффектов. Кроме того, долгосрочное лечение с очень низкими дозами изотретиноина, по мнению авторов, кажется им более эффективным по сравнению с кратковременным назначением высоких доз [39].

При розацеа с преобладанием папул и пустул рекомендуется применять изотретиноин мини-дозами 0,1–0,2 мг/кг в день до достижения терапевтического эффекта (2–4 мес) [46, 50, 55]. Международной экспертной группой по розацеа ROSIE (2010 г.) мини-дозы изотретиноина рекомендованы как эффективный альтернативный метод лечения выраженной розацеа с большим количеством папул и пустул, а также при наличии узлов и бляшек. Оптимальная доза изотретиноина при данных клинических формах предложена 0,1–0,3 мг/кг в день [43, 45].

Основываясь на принципах доказательной медицины, Международной экспертной группой по розацеа ROSIE (Elewski и соавт., 2011) для лечения розацеа, представленной папулами и пустулами, как препараты выбора рекомендованы антибиотики тетрациклинового ряда [43]. Эти лекарственные препараты осуществляют регуляцию цитокинов – фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-1, подавляют активность оксида азота, изменяют метаболизм арахидоновой кислоты, ингибируют провоспалительную активность фосфолипазы A2, осуществляют супрессию синтеза активных форм кислорода нейтрофилами, оказывают торможение матричных металлопротеиназ: коллагеназы (MMP-8, 13), желатиназы (MMP-2, 9), эластазы (MMP-12p); тормозят активность триптического фермента рогового слоя (SCTE) [49].

С.Н.Ахтямов, Ю.С.Бугтов, О.Е.Акилов (2003 г.) предлагают начинать лечение с миноциклина по 50 мг 2 раза в сутки или доксициклина по 100 мг 2 раза в сутки. После достижения клинического эффекта дозу миноциклина снижают до 50 мг, а доксициклина – до 100 мг ежедневно или через день в течение нескольких месяцев [4].

В отечественных рекомендациях (под ред. А.А.Кубановой, В.И. Кисиной, 2005) доксициклин назначается внутрь по 100 мг 2 раза в сутки, затем по 100 мг/сут, курс до 12 нед [1].

Доксициклин в дозе 40 мг в день оказывает доказанное противовоспалительное действие [37, 60] и может назначаться при розацеа, представленной папулами и пустулами длительно до 6 мес [41]. Терапия 2-й линии включает: лимециклин – 150 мг 2 раза в день в течение 30 дней, затем 150 мг в день в течение 60 дней; или миноциклин – 100 мг в день в течение 30 дней, затем 50 мг в день в течение 60 дней [50].

Международной экспертной группой по розацеа ROSIE (2010 г.) доксициклин в дозе 40 мг в день рекомендовано назначать в комплексе с наружной терапией при папуло-пустулезной розацеа [43]. При выраженной розацеа с большим количеством папул и пустул, а также узлов и бляшек препараты рекомендованы в дозах, обладающих антибактериальной активностью (доксициклин 100–200 мг/сут, или миноциклин 50–100 мг/сут, или кларитромицин 500 мг/сут), коротким курсом до достижения терапевтического контроля в сочетании с топическими средствами (азелаиновая кислота в виде 15% геля 1 или 2 раза в день; метронидазол 0,75% крем или гель, или 1% крем; средства, содержащие 10% сульфацила натрия) [43].

А.Е.Пуликов, Л.В.Силина, В.И.Баранов, Е.В.Письменная (2009 г.), для эффективной фармакокоррекции офтальморозацеа применяли следующую схему: доксициклин 100 мг 2 раза в сутки 28 суток; розамет 1% крем 2 раза в сутки 5 нед; криотерапия (криомассаж); умывание лица бактерицидным мылом; обработка кожи лица и век спиртовой настойкой календулы; обработка кожи век и лица демаланом 2 раза в сутки 1,5 мес; обработка края век блефарогелем 2 раза в сутки 1,5 мес.

Заслуживает внимания история эффективного применения при розацеа препаратов нитроимидазолов. Метронидазол обладает высокой эффективностью при анаэробных инфекциях [51], а также антипаразитарным действием [20]. Установлено, что метронидазол в синергизме с пальмитолойной кислотой, содержащейся в коже человека, подавляет функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, тем самым снижая продукцию последними медиаторов воспаления [23]. Отечественные исследователи рекомендуют использовать как оральные, так и локальные формы метронидазола [8, 17, 32]. В настоящее время локальные формы метронидазола (0,75% крем или гель, или 1% крем) эффективны при розацеа, что доказано несколькими рандомизованными контролируемые исследованиями (randomized controlled trial – RCT) [40, 42, 43] и предложены в зависимости от выраженности воспаления в моно- или комплексной терапии розацеа, представленной папулами и пустулами (Elewski и соавт., 2011).

В свете современных представлений о патогенезе розацеа эффективность азелаиновой кислоты объясняется противомикробным, а также противовоспалительным действием, уменьшая окислительные процессы в нейтрофильных гранулоцитах и снижение ими выработки свободнорадикальных форм кислорода [40, 42, 43, 49].

В работе Н.А.Иконниковой (2005 г.) препараты азелаиновой кислоты с успехом использовались в комплексной терапии розацеа, включающей в себя эрадикацию *Helicobacter pylori* и препараты азелаиновой кислоты.

С.В.Ключарева, О.Д.Селиванова, А.А.Дубровина (2009 г.) назначали препараты азелаиновой кислоты до и после лазеротерапии в зависимости от тяжести заболевания. Лазеротерапия проводилась лазерным аппаратом на парах меди, где лечение угревой болезни и розацеа выполнялось на желтой длине волны 578 нм; мощность 0,7–0,8 Вт; время экспозиции 0,2 с. После однократной процедуры гель назначался на 2 мес 2 раза в день. В результате проведенной комплексной терапии во всех группах пациентов был получен стойкий положительный эффект [14].

Вместе с тем, следует иметь в виду, что препараты азелаиновой кислоты при папуло-пустулезной роза-

цеа по сравнению с локальными формами метронидазола могут вызывать раздражение [42].

Многие отечественные и зарубежные исследователи сходятся во мнении, что лечение розацеа должно быть комплексным [2, 4, 15, 23, 25, 48, 50, 56, 57, 62].

И.А.Обголец, исследовав клинические, психоэмоциональные и терапевтические аспекты розацеа, ассоциированной с кандидозной инфекцией, получила удовлетворительные результаты при использовании в комплексной терапии розацеа анксиолитика. Автор делает выводы, что включение в комплексную терапию анксиолитика Афобазол сократило длительность терапии в 1,6 раза, в 60% случаев продлило ремиссию более чем на 6 мес, снизило дерматологический индекс качества жизни ниже 6 баллов у 86,7%, балл психической тревоги – на 56,6%, балл соматической тревоги – на 64,1%, а общий балл тревоги – на 57,7% [21].

Е.Е.Захарова, Л.В.Силина (2009 г.) после фармакологической коррекции пиразидолом отмечали нормализацию выявленных психоэмоциональных расстройств у 76% пациентов розацеа, а также более быстрое регрессирование показателей дерматологического статуса по основным диагностическим индексам в сравнении с аналогичными результатами после традиционного лечения. Полученные авторами данные свидетельствуют, по их мнению, о высокой клинической эффективности включения пиразидола в комплексное лечение розацеа.

Как дополнительные методы лечения в России предлагается использовать физиотерапевтические методы [1, 4, 15, 23, 25]. Рекомендованы: электрофорез хлорохина или эпинефрина на очаги поражения ежедневно или через день, на курс 12–15 процедур (при эритематозной стадии); криотерапия (криомассаж) 2–3 раза в неделю, на курс 10 процедур (при любых проявлениях); лазеротерапия, а также методы деструкции телеангиэктазий, в частности, электрокоагуляция от 20 до 100 процедур в зависимости от стадии и распространенности процесса. [1] Лечение вторичных поствоспалительных изменений кожи при розацеа рекомендуется проводить методом микрокристаллической дермабразии 1 раз в неделю, курс 5–10 процедур. Для удаления гипертрофированных тканей и иссечения фиматозных изменений рекомендуется оперативное лечение [1, 4].

Доказано успешное использование передовых технологий в лечении эритемы и телеангиэктазий при розацеа с помощью импульсных лазеров на красителях с длиной волны 585 или 595 нм (pulse-dye laser – PDL) или интенсивного импульсного света (intense pulsed light IPL). Для деструкции сосудов рекомендованы коротковолновые лазеры с длиной волны 541 и 577 нм [44, 47, 52, 58].

О.А.Галкина (2007 г.) в своей работе предложила применение фототерапии с помощью интенсивного импульсного светового излучения (IPL-излучения) широкого спектра действия в диапазоне 550–1100 нм и рекомендовала в качестве метода выбора для деструкции расширенных патологических сосудов и купирования воспалительных процессов в дерме при розацеа. Автор рекомендует для фотодеструкции сосудов использовать следующие параметры IPL-излучения: плотность энергии от 28 до 38 Дж/см<sup>2</sup>, продолжительность импульса от 90 до 150 мс, размер светового пятна 1×2,5 см или 1×3,5 см (зависит от размера использованного кристалла). Подбор конкретных параметров излучения должен осуществляться в каждом случае индивидуально на основании тестовой

пробы, фототипа кожи и стадии розацеа. Критериями их эффективности является изменение цвета сосуда или разрушение его на треки. При эритематозно-телеангиэктатической форме с поражением поверхностных капилляров и артериол достаточным условием фотокоагуляции сосудов является плотность энергии от 28 до 32 Дж/см<sup>2</sup> при продолжительности импульса 90–100 мс; при папулезной форме плотность энергии от 32 до 34 Дж/см<sup>2</sup> при продолжительности импульса 100–110 мс; при пустулезной форме плотность энергии от 34 до 36 Дж/см<sup>2</sup> при продолжительности импульса 100–110 мс; при инфильтративно-пролиферативной форме необходимо повышение плотности энергии до 38 Дж/см<sup>2</sup> и продолжительности импульса до 150 мс, что обусловлено более глубоким поражением сосудистого матрикса и расширением венул. Общий курс фототерапии составляет 5–6 процедур с периодичностью через 21±3 дня. При необходимости курс можно повторить через 4 мес. О.А.Галкина делает выводы, что разработанный метод фототерапии обладает высокой терапевтической эффективностью: 95,0% при эритематозно-телеангиэктатической форме, 71,4% – папулезной, 65,2% – пустулезной и 54,0% – при инфильтративно-пролиферативной розацеа [10].

Е.С.Панкина (2008 г.) на основании данных собственной работы для лечения эритематозной и папулезной стадий розацеа рекомендует назначать микротоковую терапию в режиме лимфодренажа в течение 20 мин курсом 2–3 раза в неделю на курс 8–10 процедур или прием препарата сулодексид 250 ЛЕ в капсулах 2 раза в сутки курсом 4 нед. При эритематозной розацеа лицам старше 40 лет с частыми обострениями заболевания, у которых базовый кровоток в области розацеа и непораженной кожи лица изначально выше нормальных показателей, может быть рекомендован препарат беллатаминал по 1 таблетке 2 раза в сутки курсом 4 нед. При эритематозной розацеа лицам моложе 40 лет, у которых отмечается максимальный прирост показателей в пробе с ацетилхолином, может быть рекомендован препарат ксантинола никотинат в дозе 300 мг 2 раза в сутки курсом 4 нед. Для индивидуализации лечения розацеа рекомендуется выполнять диагностику состояния микроциркуляции кожи лица пациентов посредством доплерографического исследования [22].

Н.А.Иконникова (2005 г.) с целью проведения лечения, по согласованности с больными, у которых был зафиксирован *H. pylori* назначала 7-дневную трехкомпонентную эрадикационную терапию, в которую были включены: омепразол по 20 мг 2 раза в день за 40 мин до еды (в 8 и 20 ч), кларитромицин по 250 мг 2 раза в день во время еды и фуразолидон по 100 мг 4 раза в день после еды. С целью достижения наилучшего результата и более длительной ремиссии для пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта автором рекомендуется использование в комплексной терапии ИК-лазера на эпигастральную и паравертебральную область справа и слева Т5–Т9 с интенсивностью 20 мВт. Наибольший клинический эффект в работе Н.А.Иконниковой был достигнут при лечении розацеа с применением комплексной терапии, включавшей в себя: эрадикационную комплексную терапию с учетом выявленного *H. pylori* с применением 1% крема метронидазола и физиотерапевтического воздействия на рефлексогенные зоны желудка и паравертебральной области Т5–Т9 низкочастотного инфракрасного лазера [12].

Н.А.Слесаренко и соавт. (2008 г.) сообщают о применении венотоника в комплексном лечении розацеа –

диосмина, который оказывает максимальное воздействие на основные патологические процессы – мишени, характерные для хронической венозной недостаточности [29]. Лечение получили 15 больных розацеа: с эритематозно-телеангиэктатической формой – 7, папулезно-пустулезной – 8. Препарат назначался по 1 таблетке в сутки в течение 2 нед. Включение венотоники в комплексную терапию больных розацеа позволяет улучшить микроциркуляцию и венозный отток, обеспечивает противовоспалительное действие и является патогенетически обоснованным, высокоэффективным, сокращает сроки лечения, дает выраженный косметический эффект, что улучшает качество жизни пациентов [29].

Ю.С.Бутов и др., (2009 г.) делают вывод, что метод фотодинамической терапии с аппликацией препарата Аласенс эффективен в лечении больных розацеа [9, 10].

О.А.Биткина (2007 г.) использовала для лечения розацеа метод локальной озонотерапии, который заключается в подкожных инъекциях озono-кислородной смеси с концентрацией 3000 мкг/л в очаги поражения на коже лица по 1–2 мл общим объемом 15 мл 3 раза в неделю в течение 4 нед. По данным автора, для нового способа лечения розацеа локальными инъекциями озono-кислородной смеси характерны повышение эффективности лечения больных розацеа, уменьшение сроков стационарного лечения больных на 2 койко-дня по сравнению с группой больных розацеа, пролеченных традиционным способом [6].

Режим и диету пациентов с розацеа рекомендуется формировать индивидуально с максимальным возможным исключением или уменьшением воздействия выявленных триггерных факторов [23, 25, 43, 56, 57, 62].

У больных розацеа обычно формируется чувствительная кожа (Е.Р.Аравийская, 2008), которая требует необходимого и соответствующего ухода [3]. Для ухода могут быть использованы серии «Антиружер» и «Анти-купероз» лаборатории Avene (Франция), гамма «Толедерм» и «Розельян» лаборатории Uriage (Франция), лечебная косметика линий «Сенсибио» Bioderma (Франция), «Эфаклар» La Roche Posay (Франция) и др.

Лаборатория ЖАЛЬДЕС (DEVAL, Франция) предлагает использовать инновационную и максимально сбалансированную по составу для особенно чувствительной кожи с поврежденным гидролипидным барьером гамму наружных средств «Иделт», в частности Иделт Мажер. Препараты гаммы «Иделт» не содержат парабенов. В качестве эмульгатора используется ундециленат глицерина, оказывающий бактерицидное и фунгицидное действие; 0,05% бизаболола в составе крема оказывает успокаивающее действие, способствует заживлению, смягчает кожу, оказывает противовоспалительное действие. Присутствие в препарате незаменимых омега-3 и омега-6 жирных кислот, антиоксидантное действие витамина Е и гвоздики позволяют рекомендовать Иделт Мажер в том числе при атопическом дерматите, псориазе, для профилактики лучевого дерматита, при сосудистых нарушениях: синдроме Рейно и отморожении. Нанесение крема Иделт Мажер 3–4 раза в день улучшает микроциркуляцию в коже, восстанавливает гидролипидную мантию. Увеличивает гидратацию кожи и обеспечивает ощущение комфорта. Удовлетворительный результат отмечают все пациенты. Использование крема Иделт Мажер тонким слоем на очищенную кожу лица дважды в день позволяло комфортно переносить как длительную работу за компьютером, так и пребывание в помещениях с кондиционированным воздухом и центральным отоплением, уменьшая как субъективные симптомы, так и частоту связанных с ними приливов.

Общеизвестным является факт возникновения хейлита при лечении ретиноидами. Пациентам для длительного использования рекомендуются средства лечебной косметики [19]. В аптеках доступны крем Цералип или карандаш для губ Нутритик (La Roche Posay), бальзам или стик для губ Атодерм Bioderma (Франция), бальзам или стик для губ Uriage (Франция), карандаш для губ Cold Cream Avene или крем для губ Келиан (Ducray) и др.

Обязательным и патогенетически обоснованным при любой форме розацеа является назначение в комплексном лечении солнцезащитных средств со значением SPF от 15 и выше [43, 50]. В зависимости от погодных условий и индивидуальной чувствительности могут быть назначены средства линии «Фотодерм» Bioderma, солнцезащитная косметика лаборатории Avene (Франция) и лаборатории Uriage (Франция), линия «Антигелиос XL» La Roche Posay (Франция) и др.

Поскольку розацеа встречается у лиц трудоспособного возраста, локализация высыпаний на лице нередко приводит к социальной дезадаптации и психологическим расстройствам. Мы предлагали пациентам использовать медицинский макияж с дополнительной защитой от ультрафиолетового облучения, содержащий желтые и бежевые пигменты (в частности, Куванс – Avene, Франция).

Таким образом, назначение патогенетической терапии базируется на основе доказательной медицины и зависит от клинической формы розацеа, эффективности предшествующей терапии, сопутствующей патологии и требует индивидуального подхода при выборе тактики лечения.

#### Литература

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и ИППП. Руководство для врачей. Под ред. ААКубановой, В.И. Кисинной. М.: Литтерра, 2005.
2. Адаскевич В.П. Акне: вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Издательство НГМА, 2005.
3. Аравийская Е.Р. Симптомкомплекс «чувствительной» кожи: механизмы развития и тактика ведения пациентов. *Клин. дерматол. и венерол.* 2008; 5: 45–8.
4. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: Учебное пособие. М.: Медицина, 2003.
5. Барабанов Л.Г., Музыченко А.П. Применение изотретиноина в терапии розацеа. Тезисы 3 НПК Санкт-Петербургские дерматологические чтения. СПб., 2009.
6. Биткина О.А. Перекисное окисление белков у больных розацеа в процессе озонотерапии. Тезисы 2 Всероссийского конгресса дерматовенерологов. СПб., 2007.
7. Бутов Ю.С., Ахтямов С.Н., Демина О.М., Кузьмин С.Г. Фотодинамическая терапия с Аласенсом у больных розацеа и некоторыми формами кератом. Тезисы II Форума медицины и красоты. М., 2009.
8. Бутов Ю.С., Волкова Е.Н. Оптимизация терапии розацеатиподобных заболеваний кожи лица. *Новости медицины и фармации.* 2009.
9. Бутов Ю.С., Демина О.А. Фотодинамическая терапия больных розацеа как альтернативная инновационная технология. *Эстетическая медицина.* М., 2010; с. 467–74.
10. Галкина О.А. Применение широкополосного импульсного светового излучения при лечении пациентов с розацеа. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
11. Глухенький Б.Т., Сницаренко О.В. Исследование каллекреин-кининовой системы у больных розацеа. *Вестн. дерматол.* 1985; 6: 30–2.
12. Иконникова Н.А. Комплексная патогенетическая терапия розацеа с учетом данных микробиологического исследования и ультраструктуры кожи. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
13. Катханова О.А., Катханов А.М. Новые подходы к терапии розацеа и демодикоза. Тезисы II Форума медицины и красоты. М., 2009.
14. Ключарева С.В., Селиванова О.Д., Дубровина А.А. Селективные методы терапии акне, розацеа, гиперпигментаций. Тезисы 2 НПК Санкт-Петербургские дерматологические чтения. СПб., 2008.
15. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). Под ред. Н.Г.Короткого. Тверь: Губернская медицина, 2001.
16. Курдина М.И., Потеева Н.Н., Потеева С.Н., Львов А.Н. Современные представления о патогенезе розацеа (обзор литературы). *Вестн. дерматол. и венерол.* М., 1998; 2: 16–9.

17. Курдина МИ, Потехаев НН, Самгин МА. Розацеа (учебное пособие). М., 1999.
18. Мавров Г.И., Арвеладзе Г. Этиотропная терапия в комплексном лечении розацеа. *Жіночий лікар*. 2008; 4: 46.
19. Масюкова СА, Гладько ВВ, Саламова ИВ. Новые косметические средства для местного лечения акне. *Экспер. и клин. дерматокосметол*. 2004; 1: 51–4.
20. Машиковский МД. Лекарственные средства. В 2 ч. 12-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1998.
21. Обгольц ИА. Клинические, психоэмоциональные и терапевтические аспекты розацеа, ассоциированной с кандидозной инфекцией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009.
22. Панкина Е.С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
23. Потехаев НН. Розацеа. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2000.
24. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа. Диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук. М., 1976.
25. Самцов АВ. Акне и акнеформные дерматозы. Монография. М.: ИОТКОМ, 2009.
26. Сергеев Ю.В., Черкасова М.В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности тиберала в лечении розацеа. *Вестн. дерматол. и венерол*. 1998; 2: 48–50.
27. Середнякова Н.И. Ультраструктура эндотелиоцитов капилляров кожи в норме и при розацеа. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1987.
28. Скрипкин Ю.К., Хамаганова И.В., Иконникова НА. Розамет-крем – высокоэффективное средство в комплексном лечении розацеа.
29. Слесаренко НА, Граишкина ИГ, Граишкин ВА и др. Венотонический препарат Флебодиа 600 в комплексной терапии розацеа. Тезисы I Форума медицины и красоты. М., 2008.
30. Тюрин Ю.А., Мустафин ИГ, Фассахов Р.С. Природная устойчивость бактерий к факторам врожденной иммунной системы, обусловленная бактериальными протеазами. *Практическая медицина*. Казань, 2010; 1: 7–13.
31. Хамаганова И.В., Иконникова НА, Галкина О.А. Трихопол в комплексной терапии розацеа. *Cons. Med*. 2005; 7 (1).
32. Черкасова М.В. Новые аспекты патогенеза и лечение розацеа. (Клинико-эпидемиологические и иммунологические исследования). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
33. Шапошникова О.К., Демченкова Н.В. Сосудистые поражения кожи. Л.: Медицина, 1974.
34. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2178–89.
35. Aroni K, Tsagroni E, Kavantzis N et al. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res* 2008; 300 (3): 125–31. [Pub Med]
36. Bergh, Über Acne rosacea. *Monatsb. f. prakt. Dermatol*, 1898.-bd. XXVI.
37. Bikowski J. Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea. *SKINmed*. 2003; 2: 234–45.
38. Borrie P. The state of the blood vessels of the face in rosacea. *I Br J Dermatol* 1955; 65: 73–5.
39. Bostanci O, Borelli C, Schaller M. Treatment of extrafacial rosacea with low-dose isotretinoin. *Acta dermato-venereologica* 2010; 90 (4): 409–10.
40. Del Rosso JQ. Medical Management of Rosacea With Topical Agents: a Thorough Appraisal of Available Treatment Options and Recent Advances. *Book of Abstracts of 62st AAD Annual Meeting*. 2004; p. 69.
41. Del Rosso JQ. Effectiveness and safety of doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads) once daily as add-on therapy to existing topical regimens for the treatment of papulopustular rosacea: results from a community-based trial. *Cutis* 2010; 86 (Suppl. 5): 16–25 [Pub Med]
42. Elewski B, Fleischer A, Pariser D. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0,75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1444–50.
43. Elewski BE, Draeas Z, Dréno B et al. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (12): 188–200.
44. Enhancing effect of pretreatment with topical niacin in the treatment of rosacea-associated erythema by 585-nm pulsed dye laser in Koreans: A randomized, prospective, split-face trial.
45. Hofer T. Continuous «microdose» isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 204–5.
46. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol* 1986; 25: 660–3. MEDLINE
47. Intense pulsed light in the treatment of non-aesthetic facial and neck vascular lesions: report of 85 cases.
48. Jansen T, Plewig G, Kligman AM. *Akne und Rosacea, 3rd ed.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2000.
49. Kenshi Yamasaki, Richard L. Gallo, The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55 (2): 77–81.
50. La rosacee, de la clinique au traitement, Dr.FranHois Daniel. Editions MED'COM, 2005.
51. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 474–81. [Pub Med]
52. Lonne-Rahm S, Nordlind K, Wiegleb D et al. Laser Treatment of Rosacea. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1345–9.
53. Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol* 1969; 100: 683–91.
54. Nikolowski J, Plewig G. Rosacea: Orale Behandlung mit 13-cis Retinsäure. *Hautarzt* 1980; 31: 660–1. [MEDLINE]
55. Palmer RA, Sidbu S, Goodwin PG. «Microdose» isotretinoin. *Br J Dermatol* 2000; 143: 205–6.
56. Plewig G, Kligman AM. *Akne und Rosacea*. Berlin: Springer, 1994.
57. Rebora A. The management of rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 489–96.
58. Schroeter CA et al. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1285–9.
59. Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26 (4): 590–3. [Pub Med]
60. Webster GF. An open-label, community-based, 12-week assessment of the effectiveness and safety of monotherapy with doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads). *Cutis* 2010; 86 (Suppl. 5): 7–15. [Pub Med]
61. Wilkin J, Dabl M, Detmar M et al. Standard grading system for rosacea: Report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 907–12.
62. Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994; 130: 359–62.