УДК 616.53-002.1-092-08

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ

О.И. ЛЕТЯЕВА, А.Н. ШАФИГУЛЛИНА

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск

https://doi.org/10.5281/zenodo.21354787

АННОТАЦИЯ

В статье приводится сравнительный анализ патогенетических методов лечения розацеа, в частности, папуло-пустулезной формы, а также эритематозно-телеангиоэктатического подтипа.

Ключевые слова: *розацеа, ППРР, ивермектин, бримонидин, метронидазол, азелаиновая кислота.*

ANNOTATSIYA

Maqolada rosaceani, xususan, papulo-pustulyoz shaklini, shuningdek, eritematoz-teleangioektatik kichik turini davolashning patogenetik usullariga qiyosiy tahlil berilgan.

Kalit so'zlar:: *rosacea, PPPR, ivermektin, brimonidin, metronidazol, azelaik kislota.*

ABSTRACT

The article provides a comparative analysis of the pathogenetic methods of treating rosacea, in particular, the papulo-pustular form, as well as the erythematous-telangiectatic subtype.

Key words: *rosacea, IPPR, ivermectin, brimonidine, metronidazole, azelaic acid.*

Введение.

Розацеа (термин происходит от латинского выражения acne rosacea, что переводится как «розовые угри») представляет собой хронический дерматоз рецидивирующего характера, локализующийся преимущественно в области лица в зоне ветвления тройничного нерва. Клиническая картина заболевания включает стойкую гиперемию, дилатацию поверхностных и мелких сосудов кожных покровов лица, папулезные и пустулезные высыпания, отечность, а также телеангиэктазии [1, 2]. Данный дерматоз встречается относительно часто, занимая седьмую позицию в структуре кожной патологии [3]. Наибольшая предрасположенность к развитию розацеа отмечается у лиц с первым и вторым фототипом кожи по Фитцпатрику (особенно среди представителей ирландского и североевропейского происхождения) [4].

Примерно у 80% пациентов первичная диагностика розацеа происходит в возрасте 30 лет и старше. У женщин заболевание дебютирует преимущественно после 35 лет, при этом максимальный уровень заболеваемости фиксируется в возрастном интервале 61–65 лет. У мужчин первые проявления патологии возникают в основном после 50 лет, а пик частоты случаев приходится на 76–80 лет [5]. В целом среди женщин розацеа регистрируется в среднем на треть чаще, чем у мужчин, однако наиболее тяжелая форма заболевания — ринофима (а также иные разновидности: отофима, гнатофима, блефарофима, метафима) — наблюдается практически исключительно у представителей мужского пола [6].

На основании данных многочисленных исследований, розацеа рассматривается как патология, оказывающая значительное влияние на качество жизни пациентов: эмоциональный стресс у данной категории больных нередко доминирует над физическим дискомфортом. Лица, страдающие розацеа, часто демонстрируют заниженную самооценку, проявления тревожности и депрессивные состояния, обусловленные неудовлетворенностью собственной внешностью и опасениями относительно восприятия их окружающими [6].

Цель исследования – изучение патогенетических подходов к методам лечения розацеа на основании анализа литературных данных.

Методы и материалы. В исследовании использован метод критического анализа литературных источников по проблематике. Проанализировано 53 исследования отечественных и зарубежных авторов с целью формирования современного представления о методах лечения розацеа.

Результаты и обсуждение. Патогенетические механизмы розацеа признаны мультифакториальными. Согласно современным представлениям, эритематозно-телеангиэктатический подтип заболевания тесно коррелирует с нейроваскулярным воспалительным ответом, тогда как при папуло-пустулезном подтипе, наряду с нейроваскулярным воспалением, регистрируются отклонения в работе врожденного и адаптивного иммунитета. Повышенное содержание тучных клеток в патологическом очаге наблюдается при всех формах розацеа и клинически сопровождается развитием уплотнения и инфильтрации тканей, особенно выраженных при папуло-пустулезных вариантах [7, 8].

В развитии розацеа центральное место занимают дисфункции иммунной системы и сосудистые расстройства. Данное заболевание ассоциировано с полиморфизмами генов, контролирующих иммунный ответ, а также с влиянием различных микроорганизмов, в частности Bacillus oleronius и Demodex [2, 7-10].

Генетическая предрасположенность к клиническим проявлениям розацеа находит подтверждение в отягощенном семейном анамнезе пациентов. Более того, в последние годы был выполнен ряд полногеномных исследований ассоциаций, позволивших идентифицировать локусы генетического риска развития розацеа [8].

Клинически различают несколько форм розацеа:

- эритематозно-телеангиоэктатическую;
- папуло-пустулезную;
- фиматозную;
- офтальморозацеа, глазная розацеа. [11]

Принимая во внимание значительную распространенность розацеа среди разных возрастных категорий, многообразие клинических вариантов течения и патофизиологических механизмов, а также высокую частоту рецидивов, нами было принято решение о проведении анализа существующих терапевтических стратегий при данной патологии [8, 12].

В настоящее время в распоряжении дерматовенерологов для терапии розацеа имеется широкий спектр топических и системных лекарственных средств. Немаловажно, что большинство исследователей вне зависимости от степени тяжести заболевания рекомендуют всем пациентам с розацеа специализированный уход за кожей, включающий применение солнцезащитных кремов, а также дерматокосметических средств, направленных на восстановление липидного барьера кожи и обладающих нейросенсорным действием [13].

Многие авторы подчеркивают, что состав дерматокосметики должен включать пробиотические и пребиотические комплексы, способные модулировать уровень провоспалительных цитокинов; молочную кислоту, нормализующую pH кожных покровов; ксилит и лецитин, улучшающие ламеллярную структуру и тем самым повышающие барьерные свойства кожи. Лецитин также выступает как компонент, восстанавливающий защитную функцию кожи; пантенол оказывает регенерирующее и смягчающее действие; гиалуронат натрия обеспечивает глубокое увлажнение кожи, способствуя улучшению ее тонуса и упругости [14, 15].

При легком и среднетяжелом течении розацеа общепринятой практикой является

назначение монотерапии либо комбинаций наружных препаратов [16].

Среди наружных лекарственных средств, применяемых в терапии розацеа, важное место занимает метронидазол, доступный в виде крема с концентрациями 0,75% и 1%. Данный препарат реализует свое лечебное действие преимущественно через противовоспалительный механизм, а также препятствует образованию активных форм кислорода, которые, как известно, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, поддерживающих хроническое воспаление при розацеа.

Профиль безопасности метронидазола характеризуется низкой частотой развития нежелательных реакций. К числу возможных побочных эффектов относятся сухость кожных покровов, местное раздражение и зуд, причем данные явления наблюдаются главным образом при использовании гелевой лекарственной формы препарата [17].

В сравнительном клиническом исследовании, где оценивалась эффективность 0,75% геля метронидазола (при однократном суточном нанесении) и 15% геля азелаиновой кислоты (при двукратном суточном нанесении), была выявлена сопоставимая терапевтическая эффективность обоих средств. Вместе с тем было установлено, что метронидазол обладает более благоприятным профилем переносимости, поскольку вызывал нежелательные явления реже по сравнению с азелаиновой кислотой [18, 19]. Таким образом, метронидазол может рассматриваться как предпочтительный вариант топической терапии у пациентов с повышенной чувствительностью кожи или склонностью к раздражению.

В условиях *in vitro* метронидазол проявляет как противовоспалительные, так и антимикробные свойства. Его терапевтическая эффективность при розацеа объясняется способностью модулировать активность нейтрофилов, в том числе ингибировать образование активных форм кислорода [20]. В работе A. Rizzo с соавторами описана способность метронидазола подавлять продукцию провоспалительных интерлейкинов — IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 и фактора некроза опухоли (TNF-α) [21]. Метронидазол блокирует каскад воспалительных реакций, способных инициировать и поддерживать симптомы розацеа [19]. Кроме того, метронидазол нормализует метаболические процессы в тканях, хорошо комбинируется с антибиотиками и изотретиноином [22]. Положительный клинический эффект отмечается при однократном суточном применении для терапии телеангиэктатического и папулопустулезного подтипов розацеа [1].

Азелаиновая кислота (далее – АК) является официально признанным терапевтическим агентом, включенным как в национальные российские, так и в международные клинические протоколы ведения пациентов, страдающих розацеа. С биохимической точки зрения АК представляет собой конечный продукт окисления линолевой кислоты, который в физиологических условиях синтезируется в неизмененной (здоровой) коже человека [23].

Терапевтическая ценность азелаиновой кислоты связана с ее противовоспалительной активностью посредством ингибирования функциональной активности нейтрофилов и подавления генерации активных форм кислорода.

Указанные свойства в сочетании с высокой пенетрационной способностью при наружном применении делают АК высокоэффективным средством для топической терапии розацеа [24].

Воздействуя на основные патогенетические звенья заболевания, азелаиновая кислота оказывает многоцелевое действие:

1) подавляет избыточную пролиферацию кератиноцитов, снижает синтез ключевых провоспалительных цитокинов;

2) уменьшает продукцию кателецидинов и калликреина-5 – ответственных за развитие клинических проявлений заболевания.

Совокупность перечисленных эффектов служит убедительным подтверждением высокой клинической эффективности

азелаиновой кислоты в лечении розацеа [25].

Что касается безопасности применения, то у части пациентов на фоне терапии азелаиновой кислотой могут наблюдаться преходящие местные реакции, такие как сухость кожи, легкое раздражение и ощущение жжения. Важно отметить, что данные явления, как правило, хорошо переносятся больными, носят временный характер и достаточно легко купируются при использовании эмолентов (увлажняющих и смягчающих средств), что не требует отмены препарата [25]. Таким образом, азелаиновая кислота сочетает высокую терапевтическую эффективность с приемлемым профилем переносимости.

Хардиковой с соавторами было проведено исследование, в котором пациентам назначалась комбинированная терапия, включающая 15% гель азелаиновой кислоты, 0,03% мазь такролимуса и средства лечебной косметики. На фоне лечения отмечено снижение показателей шкалы диагностической оценки розацеа и дерматологического индекса качества жизни; продолжительность ремиссии достигла 6 месяцев [26].

Тем не менее, в современных литературных источниках для терапии эритематозно-телеангиэктатической и папуло-пустулезной форм розацеа довольно часто акцентируется внимание на применении агонистов α1-адренорецепторов (0,5% гель бримонидина тартрата) и 1% крема с ивермектином [15, 27].

Фармакологическим агентом, заслуживающим особого внимания в контексте терапии эритематозных проявлений розацеа, является бримонидина тартрат, представляющий собой высокоселективный агонист α2-адренергических рецепторов [27]. Ключевой механизм действия данного препарата заключается в эффективной редукции эритемы лица, достигаемой за счет прямой вазоконстрикции (сужения) кровеносных сосудов дермального слоя кожи. Такое целенаправленное сосудосуживающее воздействие обеспечивает быстрое и клинически значимое уменьшение покраснения, что выгодно отличает бримонидина тартрат от многих других топических средств, влияющих преимущественно на воспалительные, а не на сосудистые компоненты патогенеза.

Доказательная база эффективности и безопасности 0,5% геля бримонидина тартрата базируется на результатах нескольких крупных клинических исследований высокого методологического уровня. В двух идентичных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, проведенных на территориях США и Канады с участием взрослых пациентов, страдающих эритематозной и эритематозно-папулезной формами розацеа, было убедительно продемонстрировано, что 0,5% гель бримонидина тартрата обладает терапевтической эффективностью, достоверно превосходящей таковую в группе плацебо. Данные результаты подтверждают высокую клиническую значимость препарата для купирования сосудистого компонента розацеа [15, 27].

В открытом многоцентровом исследовании III фазы (США, n=449) с участием пациентов с эритемой лица средней и тяжёлой степени выраженности подтверждено, что 0,5% гель бримонидина тартрата сохраняет эффективность на протяжении 12 месяцев непрерывной терапии. Профиль безопасности признан приемлемым, что обосновывает применение препарата в длительных схемах ведения больных с хроническим рецидивирующим течением розацеа [15, 27].

Согласно данным клинических исследований, после однократной аппликации 0,5% геля бримонидина тартрата снижение интенсивности эритемы регистрируется уже через 30 минут. Максимум сосудосуживающего эффекта достигается приблизительно через 3 часа и удерживается около 6 часов. Указанные временные характеристики позволяют контролировать видимые симптомы заболевания в наиболее значимые дневные часы, что уменьшает психоэмоциональный дискомфорт, связанный с косметическими дефектами, и положительно влияет на качество жизни пациентов [15, 27].

Ивермектин (класс авермектинов) оказывает противовоспалительное действие

за счёт подавления продукции провоспалительных цитокинов, индуцированной липополисахаридами — основными компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

Помимо противовоспалительных эффектов, ивермектин обладает специфической акарицидной активностью в отношении клещей Demodex folliculorum, которые рассматриваются в качестве одного из этиопатогенетических факторов развития розацеа. Механизм воздействия на возбудителя заключается в селективном связывании с глутамат-регулируемыми хлорными каналами, локализованными в нервных и мышечных клетках беспозвоночных, что приводит к параличу и гибели клещей. Такое высокое сродство к каналам беспозвоночных при минимальном влиянии на аналогичные структуры млекопитающих обусловливает благоприятный профиль безопасности препарата [28].

Клиническая эффективность и безопасность 1% крема ивермектина при однократном суточном нанесении были всесторонне изучены у пациентов в возрасте от 18 лет и старше, страдающих папуло-пустулезным подтипом розацеа с умеренным и тяжелым течением. Исследовательская программа включала два многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследования III фазы продолжительностью 12 недель, проведенных на территории США и Канады. Результаты данных исследований убедительно подтвердили, что 1% крем ивермектина достоверно превосходит плацебо по основным показателям эффективности, включая снижение количества воспалительных элементов и общую редукцию клинических проявлений заболевания [6, 19, 29].

Кроме того, в рамках сравнительных клинических испытаний была продемонстрирована сопоставимая, а по ряду параметров — более высокая эффективность 1% крема ивермектина (при однократном суточном применении) по сравнению с 15% гелем азелаиновой кислоты (при двукратном суточном нанесении). Полученные данные позволяют рассматривать ивермектин в качестве полноценной альтернативы традиционной топической терапии, особенно у пациентов с тяжелым течением папуло-пустулезной формы розацеа или при недостаточной эффективности ранее применявшихся наружных средств [6, 19, 29]. Таким образом, ивермектин, первоначально разработанный как противопаразитарное средство, успешно интегрирован в современные алгоритмы дерматологической практики.

Сравнение ивермектина с 0,75% кремом метронидазола выявило преимущество первого в отношении процентного снижения количества воспалительных элементов и улучшения качества жизни [11].

При более тяжелых или резистентных формах папуло-пустулезной и ранней фиматозной розацеа может потребоваться системная терапия. Антибиотики тетрациклинового ряда за счет противовоспалительного действия, также активно используются в терапии [16]. Препараты данной группы антибиотиков ингибируют и хемотаксис, и миграцию нейтрофилов, что в совокупности подавляет выработку цитокинов, ответственных за воспаление [7, 12].

В арсенале средств системной фармакотерапии папулопустулезной формы розацеа особое место занимает доксициклин в дозировке 40 мг для однократного суточного приема. Ключевым преимуществом доксициклина с модифицированным высвобождением в дозе 40 мг является сопоставимая терапевтическая эффективность по сравнению со стандартной дозировкой 100 мг, однако при этом он демонстрирует значительно менее выраженный профиль побочных эффектов. Данное обстоятельство делает его оптимальным выбором для длительной терапии, особенно у пациентов, чувствительных к нежелательным реакциям антибиотиков тетрациклинового ряда [30, 31].

Несмотря на высокую эффективность доксициклина, общепризнанным «золотым стандартом» терапии папулопустулезной формы розацеа, особенно в случаях тяжелого течения, остается системный изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), представляющий собой биологически активную форму витамина А. Данный

препарат отличается уникальным многокомпонентным механизмом действия, реализуя противовоспалительный, антифибротический (противорубцовый), антиангиогенный (подавляющий рост новых сосудов) и антиоксидантный эффекты, что позволяет воздействовать одновременно на несколько звеньев патогенеза заболевания [32].

На молекулярном уровне системный изотретиноин снижает экспрессию патоген-ассоциированных Toll-подобных рецепторов 2-го типа, что способствует эффективному подавлению воспалительных реакций и, кроме того, уменьшает интенсивность кровотока в сосудах лица, тем самым редуцируя сосудистый компонент воспаления [33]. Наряду с противовоспалительной активностью изотретиноин воздействует на структуры, ответственные за продукцию кожного сала: уменьшается объём сальных желез, нормализуются пролиферация и дифференцировка себоцитов, существенно подавляется секреция себума. Кроме того, препарат изменяет микробиом кожи и сокращает популяцию Demodex spp. — фактор, значимый в комплексной патогенетической терапии розацеа [33].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, системный изотретиноин относится к средствам первой линии при тяжёлых формах папулопустулезной и фиматозной розацеа. Рекомендуемая доза — 0,1–0,3 мг/кг/сут перорально однократно после еды, курс лечения составляет 4–6 месяцев [3, 34]. Применение низких доз (0,1–0,3 мг/кг/сут), в отличие от стандартных (0,5–1 мг/кг/сут), сопровождается меньшим риском побочных эффектов и лучшей переносимостью, что позволяет расширить показания к назначению изотретиноина у больных с умеренными формами заболевания, резистентными к другим видам терапии [35].

Вместе с тем изотретиноин обладает тератогенным действием, требует ежемесячного контроля биохимических показателей крови и имеет ограничения при назначении женщинам детородного возраста.

По мнению ряда авторов, одновременное применение 1% ивермектина и системных ретиноидов целесообразно для достижения более стойкого и выраженного эффекта. Сочетанная терапия наиболее эффективна у пациентов с тяжёлыми формами папулопустулезного подтипа розацеа: клиническое улучшение наступает быстрее, а ремиссия длится дольше [15].

Комбинированное лечение с учётом клинической формы и тяжести розацеа позволяет улучшить терапевтические результаты, что значимо для качества жизни больных и даёт возможность индивидуализировать подходы к ведению данной категории пациентов [15].

В последние годы физические методы терапии розацеа приобретают приоритетное значение. Следует признать, что физиотерапия не может полностью заменить медикаментозное лечение, однако сочетание различных методов способствует повышению эффективности проводимой терапии, тем самым снижая фармакологическую нагрузку на организм [36].

В современной дерматологической практике для лечения розацеа применяется широкий спектр лазерных технологий, каждая из которых имеет свои физические характеристики и показания. К числу основных лазерных систем, используемых при данной патологии, относятся: твердотельные лазеры на алюмо-иттриевом гранате, включая неодимовый (Nd:YAG) с длиной волны 1064 нм и эрбиевый (Er:YAG) с длиной волны 2940 нм; импульсный лазер на красителе (PDL), работающий в диапазоне 585–595 нм; лазер на титанилфосфате калия (KTP) с длиной волны 532 нм; а также углекислотный лазер (CO_2) с длиной волны 10600 нм. Каждая из перечисленных систем обладает уникальными свойствами взаимодействия с тканями, что определяет их дифференцированное применение в зависимости от клинического подтипа и тяжести заболевания [16].

Особого внимания заслуживает Nd:YAG-лазер, который представляет собой перспективное и пока еще недостаточно изученное направление в лечении розацеа. Современные модификации данного оборудования позволяют генерировать лазерный импульс как в длинноволновом

(миллисекундном), так и в коротковолновом (микросекундном) диапазонах. Указанные технические характеристики открывают широкие терапевтические возможности: микросекундный режим эффективен для устранения стойкой эритемы и мелких телеангиэктазий, тогда как миллисекундный импульс позволяет воздействовать на папулезные и пустулезные элементы. Таким образом, лазер позволяет воздействовать на разные морфологические элементы розацеа в ходе одной процедуры [16].

Для коррекции фиматозных изменений — наиболее тяжёлых и деформирующих форм розацеа — применяются абляционные лазеры (эрбиевый и углекислотный). После воздействия отмечается разрушение гипертрофированных сальных желез, перестройка изменённой соединительной ткани и формирование косметически приемлемого рубца. По данным клинических наблюдений, курс абляционной лазерной терапии даёт стойкое улучшение контуров лица и значительное уменьшение фиматозных разрастаний [16].

В последние годы дерматологи всё чаще используют интенсивный импульсный свет (IPL) при розацеа. Метод даёт минимальные побочные эффекты и позволяет достичь длительной ремиссии [37]. IPL относится к неинвазивным процедурам и подходит пациентам с разными фототипами кожи после предварительной оценки рисков. Первая лампа высокой интенсивности для лечения сосудистых образований кожи разработана М. Гольдманом с соавт. в 1990 г., а с 1994 г. метод применяется в дерматологии и косметологии [38]. Принцип действия — селективный фототермолиз: фотоны поглощаются хромофорами (гемоглобин, меланин, вода), что вызывает локальный нагрев и деструкцию клеток-мишеней без повреждения окружающих тканей. IPL эффективен при розацеа (воздействие на расширенные сосуды и гиперемию), гемангиомах, телеангиэктазиях, гиперпигментации, а также для удаления нежелательных волос. Эффективность и безопасность подтверждены клиническими исследованиями [38–42].

Ботулотоксин применяют при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе розацеа. При этом заболевании вегетативные нарушения повышают чувствительность холинергических рецепторов, что ведёт к высвобождению медиаторов воспаления. Ботулотоксин блокирует пресинаптический выброс ацетилхолина из периферических нервных окончаний, подавляет секрецию потовых и сальных желез, стимулирует обновление кератиноцитов, уменьшает фолликулярную окклюзию и снижает выделение эндотелием оксида азота (фактора релаксации сосудов). Противовоспалительное действие (редукция эритемы) связано с блокадой эффектов медиаторов воспаления, что делает применение ботулотоксина патогенетически обоснованным [43, 44].

Заключение**.** Розацеа — распространённое хроническое воспалительное заболевание кожи с различными клиническими формами, существенно снижающее качество жизни. Отдельные аспекты этиологии и патогенеза остаются не до конца изученными, однако накопленные данные о патофизиологических механизмах позволили расширить спектр терапевтических подходов.

Современные дерматологические и косметологические методы лечения дают возможность добиться стойкой ремиссии и заметно улучшить качество жизни пациента. Индивидуальный подбор терапии при строгом соблюдении рекомендаций позволяет достичь значимых результатов в лечении розацеа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дерматология. Справочник по дифференциальной диагностике / Т. П. Хэбиф, Дж. Л. Кэмпбелл мл., М. Ш. Чэпман, [и др.] // пер. с англ. В. П. Адаскевича. — 2-е изд. — Москва : МЕДпресс-информ, 2020. — 350 с. : ил. — ISBN 978-5-00030-701-4.
2. Adaskevich V. P. Dermatovenerologiya / V. P. Adaskevich. – Moskva : Med. lit., 2019. – 408 p.

3. Олисова, О. Ю. Инновации в наружной терапии розацеа / О. Ю. Олисова, Н. Г. Кочергин, Е. А. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 270-274. – DOI 10.18821/1560-9588-2017-20-5-270-274.
4. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea / Asai Y, Tan J, Baibergenova A, [et al.] // J Cutan Med Surg. – 2016. – Vol. 20 – №5. – P.432-445. doi: https://doi.org/10.1177/1203475416650427
5. Кубанова, А. А. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений / А. А. Кубанова, Ю. Б. Махакова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 36-45.
6. Утц, С. Р. Оценка психосоматических изменений и изучение состояния вегетативной нервной системы у больных розацеа / С. Р. Утц, А. В. Моррисон, А. В. Давыдова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 664-667. – EDN PINURB.
7. Дрождина, М. Б. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике / М. Б. Дрождина, В. А. Бобро // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98, № 5. – С. 90-97. – DOI 10.25208/vdv1310. – EDN DBMGDQ.
8. Ayupova K. R. Sovremennoe sostoyanie problemy rozacea / K. R. Ayupova, L. A. Yusupova // Lechashchij vrach. – 2022. – № 5–6. – S. 30–33.
9. Новосартян, М. Г. Современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению розацеа / М. Г. Новосартян // Universum: медицина и фармакология. – 2024. – № 11(116). – С. 4-12. – DOI 10.32743/UniMed.2024.116.11.18517. – EDN OJQIOP.
10. Перевалова, Е. Г. Патогенетический метод лечения стероидной розацеа / Е. Г. Перевалова, И. А. Ламоткин // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2024. – № 2(16). – С. 32-37. – DOI 10.53652/2782-1730-2024-5-2-32-37. – EDN OWOQDS.
11. Свечникова, Е. В. Оценка эффективности наружной терапии розацеа: сравнение 1% крема, содержащего ивермектин, с кремом, содержащим 0,75% метронидазола / Е. В. Свечникова, С. Е. Жуфина, Л. Х. Дубина // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – №2. – С. 57 61.
12. Nonantibiotic Properties of Tetracyclines in Rosacea and Their Clinical Implications / J. Q. Del Rosso, G. Webster, J. S. Weiss [et al.] // J Clin Aesthet Dermatol. – 2021. – Vol. 14, № 8. – P. 14–21. – Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8570659.
13. Демина, О. М. Современные этиопатогенетические механизмы развития розацеа и новые методы терапии / О. М. Демина, Н. Н. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 13-23. – DOI 10.17116/klinderma201716313-23. – EDN ZCIMMF.
14. Круглова, Л. С. Лазеротерапия и ультразвуковая терапия в лечении больных розацеа / Л. С. Круглова, Е. Н. Орлова, К. В. Котенко // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – С. 96. – DOI 10.12737/5813. – EDN TJBHSF.
15. Хлыстова, Е. А. Применение 1%-ного ивермектина в комбинированных схемах лечения розацеа / Е. А. Хлыстова, А. Л. Савастенко // Медицинский совет. – 2020. – № 12. – С. 17-23. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-12-17-23. – EDN MGSFVW.
16. Возможности лазерных технологий при лечении розацеа / А. В. Патрушев, Н. А. Шанина, М. В. Мамунов [и др.] // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : Материалы XIII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, Санкт-Петербург, 24–26 октября 2019 года / Под редакцией А.В. Самцова, Е.В. Соколовского, К.И. Разнатовского. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. – С. 91-92. – EDN RPLRJZ.
17. Обоснование эффективности метронидазола в терапии розацеа / С.

Ю. Троянова, И. М. Корсунская, И. Л. Соркина, В. В. Соболев // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – №5. – С. 45 48.
18. Elewski B. E. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial / B. E. Elewski, A. B. Fleischer, D. M. Pariser // Arch Dermatol. – 2003. – Vol. 139, № 11. – P. 1444–1450. – DOI: https://doi.org/10.1001/archderm.139.11.1444.
19. Wolf J. E. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea / J. E. Wolf, N. Kerrouche, S. Arsonnaud // Cutis. – 2006. – Vol. 77. – P. 3–11.
20. McClellan K. J. Topical Metronidazole: a review of its Use in Rosacea / K. J. McClellan, S. Noble // Am J Clin Dermatol. – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 191–199. – DOI: https://doi.org/10.2165/00128071-200001030-00007.
21. Effect of metronidazole and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells / A. Rizzo, R. Paolillo, L. Guida [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2010. – Vol. 10, № 7. – P. 744–750. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.04.004.
22. Doxycycline, metronidazole and isotretinoin: Do they modify microRNA/mRNA expression profiles and function in murine T-cells? / E. Becker, S. Bengs, S. Aluri [et al.] // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 370–382. – DOI: https://doi.org/10.1038/srep37082.
23. Матушевская, Е.В. Азелаиновая кислота в терапии акне и розацеа / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – №2. С. 87-91.
24. Ковалева, Ю. С. Акцент на азелаиновую кислоту в топической терапии розацеа / Ю. С. Ковалева, С. В. Решетова, М. Г. Николаева // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 103-108. – DOI 10.17116/klinderma202120051103. – EDN FLEUPM.
25. Методы терапии розацеа для достижения стойкой ремиссии в условиях мегаполиса / А. Д. Вилочкина, В. С. Линдовер, Е. А. Галухина [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 76-82. – DOI 10.21518/ms2024-013. – EDN UDCILO.
26. Хардикова, С.А. Комбинированная терапия эритематозно-папулезной розацеа / С. А. Хардикова, М. Л. Арипова // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – №6. –С. 920-924.
27. Первый опыт применения ивермектина и бримонидина тартрата у пациентов с розацеа (клинические наблюдения) / Н. Н. Потекаев, А. Н. Львов, Е. А. Хлыстова, М. А. Кочетков // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 117-125. – DOI 10.17116/klinderma2017162117-125.
28. Методы активной физиотерапии в лечении розацеа (обзор) / О. А. Биткина, К. С. Першина, К. Н. Конторщикова [и др.] // Медицинский альманах. – 2023. – № 1(74). – С. 14-22. – EDN BLPFCN.
29. Sweat secretion, stratum corneum hydration, small nerve function and pruritus in patients with advanced chronic renal failure / G. Yosipovitch, J. Reis, E. Tur [et al.] // Br J Dermatol. – 1995. – Vol. 133. – P. 561.
30. Marson J. W. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy / J. W. Marson, H. E. Baldwin // Int J Dermatol. – 2020. – Vol. 59, № 6. – P. e175–e182. – DOI: https://doi.org/10.1111/ijd.14757.
31. S2k guideline: Rosacea / B. M. Clanner-Engelshofen, D. Bernhard, S. Dargatz [et al.] // J Dtsch Dermatol Ges. – 2022. – Vol. 20, № 8. – P. 1147–1165. – DOI: https://doi.org/10.1111/ddg.14849.
32. Розацеа / Н. М. Рахматуллина, Г. З. Гарифуллина, Н. А. Сибгатуллина, Д. Г. Ахмедзянова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12. – №5. – С. 138-144.
33. Paichitrojjana, A., Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review / A. Paichitrojjana, A. Paichitrojjana // Drug Des Devel Ther. 2023;17:2573-2591.

Published 2023 Aug 25. doi:10.2147/DDDT.S427530
34. Клинические рекомендации: Розацеа // Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020. Электронный ресурс. URL: https://cnikvi.ru/docs/klinicheskie-rekomendacii/КР%20Розацеа%202020.docx (дата обращения: 01.05.2026).
35. Матушевская, Е. В. Современные возможности применения системных ретиноидов в дерматологической практике (обзор зарубежной литературы) / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 18-23. – DOI 10.17116/klinderma20181705118.
36. Егорова, О. А. Физиотерапевтические факторы в лечении больных розацеа (обзор литературы) / О. А. Егорова // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 145-154. – DOI 10.24411/1609-2163-2018-16299.
37. Ekin Mese Say. Treatment Outcomes of Long-Pulsed Nd: YAG Laser for Two Different Subtypes of Rosacea / Ekin Mese Say, Gokhan Okan, Gonca Gokdemir // J Clin Aesthet Dermatol. – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 16–20.
38. Кубанова, А. А. Розацеа: диагностика и лечение / А. А. Кубанова, Ю. Б. Махакова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 27-35. – EDN UQDVXB.
39. Галкина, О. А. Анализ эффективности фототерапии розацеа с помощью широкополосного импульсного источника света / О. А. Галкина, Ю. К. Скрипкин // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2006. – № 2(2). – С. 29-34. – EDN MXUATP.
40. Круглова, Л. С. Лазеротерапия и ультразвуковая терапия в лечении больных розацеа / Л. С. Круглова, Е. Н. Орлова, К. В. Котенко // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – С. 96. – DOI 10.12737/5813. – EDN TJBHSF.
41. Опыт применения интенсивного импульсного света у пациента с розацеа / Е. Е. Жильцова, К. В. Межевая, С. А. Исаков, Н. П. Ермошина // Лечащий врач. – 2019. – № 11. – С. 12-15. – DOI 10.26295/OS.2019.10.79.003. – EDN VPBUIO
42. Позднякова, М. А. Медико-социальные и юридические аспекты косметологической помощи / М. А. Позднякова, О. Н. Красильникова, Е. Е. Жильцова // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 509-519. – DOI 10.23888/HMJ20174509-519.
43. Егорова, О. А. Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа / О. А. Егорова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 26(401). – С. 100-104. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-100-104. – EDN CIUGXT.
44. Novel cutaneous uses for botulinum toxin type A / C. Bansal, K. J. Omlin, C. M. Hayes [et al.] // J Cosmet Dermatol. – 2006. – Vol. 5. – P. 268–272.