

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ**

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.5-007.61-085.454.038

*Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Смирнова Е.А.***ИННОВАЦИИ В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ РОЗАЦЕА**

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

*Представлены основные патогенетические аспекты розацеа, даны различные классификации дерматоза, а также современная клиническая классификация. Описаны симптомы, дифференцирующие розацеа от других дерматозов. Отмечена противоречивость современных научных представлений разных исследователей, подходов к этиологии, патогенезу, лечению. Показана социальная значимость розацеа, важность и возможность устранения симптомов заболевания на ранних стадиях, достижения и пролонгирования ремиссии. Указаны основные триггеры возникновения розацеа, что необходимо учитывать врачу для достижения максимального эффекта при терапии заболевания. Рассмотрены отечественные и зарубежные клинические рекомендации по лечению заболевания с учетом появления новых наружных препаратов. Продемонстрированы результаты нескольких исследований в США и Канаде по эффективности 1% крема ивермектина и 0,5% геля бримонидина тартрата по сравнению с плацебо. В статье представлен первый отечественный положительный опыт собственного исследования с применением 1% крема ивермектина (Солантра®) и 0,5% геля бримонидина тартрата (Мирвазо Дерм®). Показана высокая эффективность и очень хорошая переносимость вышеуказанных препаратов, а также отсутствие каких-либо побочных и нежелательных эффектов у больных розацеа средней степени тяжести.*

**Ключевые слова:** розацеа; наружная терапия; ивермектин; бримонидин.

**Для цитирования:** Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Смирнова Е.А. Инновации в наружной терапии розацеа. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20(5): 270-274. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-270-274>

**Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Smirnova E.A.****INNOVATIONS TO TOPICAL THERAPY OF ROSACEA**

Department of Skin and Venereal Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*The main pathogenetic aspects of rosacea, various classifications of dermatosis and the modern clinical classification are presented. The symptoms that differentiate rosacea from other dermatoses are described. Contradictory of modern scientific concepts of different researchers, approaches to etiology, pathogenesis and treatment has been noted. The social significance of rosacea, the importance and possibility of eliminating the symptoms of the disease at early stages, the achievement and prolongation of remission are shown. The main triggers for the manifestation of rosacea, which should be taken into account to achieve the maximum effect in the treatment of the disease, are indicated. The domestic and foreign clinical recommendations on the treatment of the disease are considered in view of the appearance of new external drugs. The results of several studies in the USA and Canada on the efficacy of 1% ivermectin cream and 0.5% brimonidine tartrate gel compared to placebo are shown. The first domestic positive experience of self-study with 1% ivermectin cream (Solantra®) and 0.5% brimonidine tartrate gel (Mirvazo Derm®) is presented. The high efficacy and very good tolerability of this drugs, as well as the absence of any side effects in patients with moderate to severe rosacea are shown.*

**Keywords:** rosacea; topical treatment; ivermectin; brimonidine.

**For citation:** Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Smirnova E.A. Innovations to topical therapy of rosacea. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh I Venereicheskikh Boleznei).* 2017; 20(5): 270-274. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-270-274>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The publication was supported by "Galderma", France.

Received 16 June 2017

Accepted 20 Nov 2017

**Для корреспонденции:**

*Смирнова Елена Анатольевна*, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: [doctor.e.smirnova@gmail.com](mailto:doctor.e.smirnova@gmail.com)

**For correspondence:**

*Smirnova Elena A.*, Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: [doctor.e.smirnova@gmail.com](mailto:doctor.e.smirnova@gmail.com)

**Information about authors:**

Olisova O.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Kochergin N.G., <http://orcid.org/0000-0001-7136-4053>; Smirnova E.A., <http://orcid.org/0000-0002-3560-1776>.

Розацеа (*син.*: розовые угри, красные угри, *acne rosacea*, *teleangiectasis faciei*) – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов, связанное с ангионеврозом в зоне иннервации тройничного нерва. Розацеа чаще встречается у людей со светлой кожей (I и II фототип по Фицпатрику) [1]. Это довольно распространенный дерматоз, занимает 7-е место по частоте среди других кожных заболеваний [2]. Пик заболеваемости приходится на 40–50 лет, женщины страдают чаще мужчин, однако наиболее тяжелая его форма (ринофима) встречается почти исключительно у представителей «сильного» пола [3].

Нельзя переоценить социальную значимость розацеа, поскольку ее проявления затрагивают или все лицо, или отдельные его части, что сразу заметно окружающим. У пациентов с розацеа обычно снижен эмоциональный фон, они плохо «встраиваются» в общество, многие из них ведут замкнутый образ жизни или страдают от депрессии. Некоторые пациенты, не получив адекватной терапии, теряют надежду на излечение и не доверяют врачу, что замыкает «порочный круг» течения дерматоза.

Розацеа является сложным, противоречивым, зачастую торпидным к лечению заболеванием. Этиопатогенетические факторы его многообразны, однако, в последнее время основным считается нарушение в системе врожденного иммунитета, в частности, сообщается о повышенном содержании кателицидинов (антимикробных пептидов), что запускает воспалительную реакцию с участием нейтрофилов, а также Т-клеток и дендритов [4].

Многие патогенетические механизмы до сих пор обсуждаются, однако, все исследователи солидарны в том, что развитие болезни связано с повышенной реактивностью сосудов кожи лица [5, 6]. Считается, что нарушение сосудистой регуляции характеризуется спазмом артериол и стойким расширением вен, что приводит к изменению трофики тканей, сопровождающееся воспалением [7].

В некоторых исследованиях была изучена роль фактора роста сосудистого эндотелия (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) в патогенезе розацеа. VEGF вырабатывается кератиноцитами, при этом его активация может быть вызвана как экзогенными, так и эндогенными факторами. Показано, что его экспрессия в коже больных розацеа увеличивается от 55,6 до 88,9% по сравнению со здоровой кожей [8]. VEGF вызывает расширение сосудов, увеличивает их проницаемость, что ведет к стойкому приливу крови к коже лица. Также была доказана корреляция между уровнем VEGF и длительностью течения заболевания [9].

Остальные факторы, провоцирующие прилив крови к лицу, условно делятся на две основные группы: эндогенные и экзогенные.

Эндогенные: заболевания пищеварительного тракта, связанные с инфицированием *H. pylori*, паталогия сально-волосного аппарата, нейроэндокринные расстройства в перименопаузе, кроме того, некоторые женщины отмечают возникновения симптомов розацеа во время беременности, перед менструацией, при приеме оральных контрацептивов; нарушения иммунной системы, наличие микроорганизмов, в частности, *Demodex folliculorum* (хотя он присутствует не у всех пациентов: частота его обнаружения от 40 до 95%); активация каллекреин-кининовой системы с увеличением продукции брадикинина; дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета с достоверным повышением CD3 и CD4 на фоне снижения CD8, наличие антинуклеарных антител, формирование аутоиммунных реакций.

Экзогенные: физические факторы (инсоляция, сильный ветер, перепады температуры, ионизирующая радиация), активные физические упражнения, раздражающие косметологические процедуры, длительное местное при-

менение глюкокортикостероидных препаратов; употребление раздражающей и горячей пищи, алкоголя [10].

В большинстве исследований отмечается нечеткость критериев, используемых при классификации факторов, влияющих на развитие розацеа: смешивается основной патогенетический механизм (нарушение сосудистой реактивности) со второстепенными [11, 12].

Классификация клинических проявлений розацеа различается в зависимости от источника: от самой простой по МКБ-10 (розацеа, ринофима, другой вид розацеа и розацеа неуточненного вида) до развернутых, включающих как собственно розацеа, так и особые ее виды. Наиболее приемлемым считается разделение дерматоза на четыре подтипа (варианта, формы): эритематозно-телеангиэктатический; папуло-пустулезный; фиматозный; офтальмологический.

По мнению Американского национального общества розацеа [13] стадийности прогрессирования заболевания не существует и различные варианты могут наблюдаться у одного и того же пациента.

**О лечении розацеа** написано множество руководств, монографий, статей и в настоящий момент в арсенале дерматологов большое количество лекарственных средств из разных групп для лечения заболевания. Наиболее полно они изложены в клинических рекомендациях, как отечественных, так и международных, и включают:

#### **Системные препараты**

– антибиотики (доксикалин, эритромицин, кларитромицин);

– препараты группы 5-нитроимидазолов (метронидазол, орнидазол);

– ретиноиды (изотретиноин);

– ангиостабилизирующие препараты.

#### Местные препараты

– метронидазол;

– азелаиновая кислота;

– антибиотики (клиндамицин);

– бензоила пероксид;

– наружные ретиноиды;

– наружные ингибиторы кальциневрина (пимекролимус и такролимус) [14, 15];

– 10% сульфата натрия с 5% серой;

– ивермектин;

– бримонидина тартрат [11, 16].

Несмотря на многообразие терапевтических средств, до сих пор встречаются случаи торпидного, упорного течения дерматоза, ведущие к нозогении, при которой поражение кожи лица является для больного самостоятельным психотравмирующим фактором. Необходимы новые эффективные средства для контроля над обострениями и пролонгирования ремиссии.

В настоящий момент в РФ появились такие средства, как 1% крем ивермектина (Солантра®) и 0,5% гель бримонидина (Мирвазо® Дерм), производимые швейцарской компанией "Galderma" во Франции. Преимущества новых препаратов для лечения розацеа:

- зарегистрированы в РФ в качестве средств для лечения розацеа (таким образом, могут войти в новые стандарты терапии заболевания);

- показали свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность в нескольких крупных международных исследованиях;

- применяются 1 раз в день, что способствует повышению приверженности пациента к терапии;

- применение данных средств позволяет отсрочить или исключить применение системных препаратов [4].

*Ивермектин* является полусинтетическим эндектоцидом, препаратом из группы макроциклических лактонов, продуцируемых бактерией *Streptomyces avermitili*. Ранее

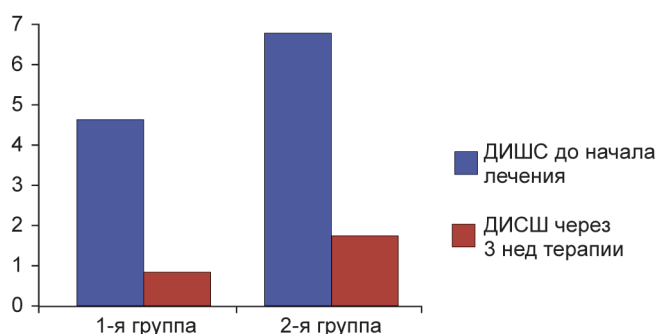


Рис. 1. Динамика дерматологического индекса шкалы симптомов в результате лечения.

В 1-й группе ДИШС до лечения составил  $5 \pm 1,05$ , через 3 нед терапии –  $1 \pm 0,68$  (редукция ДИШС на 80%); во 2-й группе ДИШС до лечения составил  $7 \pm 1,67$ , через 3 нед терапии –  $2 \pm 0,75$  (редукция ДИШС на 71,4%).

его применяли внутрь для лечения различных эндопаразитарных инвазий, а также наружно для лечения экзопаразитических инвазий. Механизм действия – блокада специфических каналов, участвующих в передаче сигналов в нервных синапсах беспозвоночных, что ведёт к их параличу и гибели, например, червей, клещей, вшей, которые могут паразитировать на млекопитающих, включая людей. Применение ивермектина является эффективным при демодекозе. Повышенное количество *Demodex folliculorum* встречается на коже лица больных розацеа по сравнению с кожей здоровых людей. Поскольку сообщалось о противовоспалительных свойствах ивермектина, терапевтическая активность препарата может быть связана с этими эффектами, так как *Demodex folliculorum* присутствует не во всех случаях розацеа [16].

В ходе проведенных в США и Канаде в 2011–2013 г. [17] двойных слепых плацебоконтролируемых исследований было показано, что 1% крем ивермектина при применении 1 раз в сутки эффективнее, чем плацебо крем, назначаемый 1 раз в сутки, у больных умеренной и тяжелой папуло-пустулезной розацеа ( $n = 1371$ ). В обоих исследованиях большая доля пациентов из группы 1% крема

ивермектина достиг успеха лечения, который оценивали как полный или почти полный (по IGA) по сравнению с плацебо: 38,4 и 40,1%; 11,6 и 18,8% (группа 1% крема ивермектина и плацебо соответственно). Препарат продемонстрировал свою эффективность с низкой частотой местных реакций (жжение, зуд), отсутствием серьезных побочных эффектов.

В конце 2014 г. 1% крем ивермектина был одобрен FDA для лечения розацеа. В нашей стране препарат зарегистрирован в июне 2016 г. под брендом Солантра® (производства «Лаборатории Галдерма», Франция) для лечения розацеа, и уже в начале 2017 г. появился в российских аптеках. Крем рекомендуется использовать 1 раз в сутки ежедневно на протяжении всего курса лечения – до 4 мес. При необходимости курс лечения можно повторить.

*Бримонидина тартрат* – высокоселективный агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов с сильным сосудосуживающим действием. Ранее его применяли в офтальмологии для лечения открытоугольной формы глаукомы. Для терапии эритемы при розацеа исследовали 0,5% гель бримонидина.

В 2011 г. в США и Канаде проведены два рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований по единой методике [18, 19]. В исследованиях участвовали более 500 человек с умеренной или выраженной эритемой лица. Пациенты были случайным образом разделены на две группы, в одной из которых на лицо 1 раз в день наносили 0,5% гель бримонидина, в другой – плацебо (1 раз в день). Исследование длилось 4 нед, с наблюдением в течение последующих 4 нед. В исследованиях изучали выраженность эритемы до и после лечения по критериям «Клинической оценки эритемы» и «Оценки эритемы» [18, 19] самими пациентами, а также оценивали и побочные эффекты. Результат исследования: применение 0,5% геля бримонидина тартрата по эффективности значительно превосходит плацебо на протяжении 12 ч в 1, 15 и 29-й дни лечения. При этом препарат начинал действовать уже через 30 мин после нанесения на лицо. Не отмечено привыкания, ухудшения состояния или «обратного» эффекта; отсутствовали серьезные побочные реакции [18].

Другое исследование, проведенное в США [19] более чем у 400 пациентов свидетельствовало также, что



Рис. 2. Пациентка 3. Розацеа, эритематозно-папулезный подтип. Результаты монотерапии кремом Солантра®. а – до лечения; б – через 3 нед после лечения.





Рис. 3. Пациентка С. Розацеа, эритематозно-папулезный подтип. Результаты комбинированной терапии гелем Мирвазо Дерм® и кремом Солантра®.

*a* – до лечения; *b* – через 3 нед после лечения.

0,5% гель бримонидина тартрата хорошо работает у пациентов с эритемой лица средней и тяжелой степени при терапии, по крайней мере, в течение 1 года. 0,5% гель бримонидина тартрата – первый в мире препарат из группы селективных агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов, одобренный для лечения покраснения лица при розацеа.

В апреле 2016 г. 0,5% гель бримонидина тартрата (торговое название Мирвазо® Дерм, «Лаборатория Галдерма», Франция) зарегистрирован в России, с начала 2017 г. также присутствует в аптечной сети. Препарат применяют 1 раз в день для лечения эритемы лица при розацеа.

Исходя из представленных международных клинических исследований по эффективности и безопасности новых для российских дерматологов препаратов, которые могли бы расширить арсенал средств для лечения розацеа и учитывая наличие сложных, торпидных к терапии случаев, мы провели собственное клиническое исследование крема Солантра® и геля Мирвазо® Дерм.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения 1% крема ивермектина (Солантра®) и 0,5% геля бримонидина тартрата (Мирвазо® Дерм) у больных розацеа легкой и средней степени тяжести.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 28 пациенток в возрасте от 28 до 54 лет с установленным диагнозом розацеа. Давность заболевания от 1,5 до 10 лет (в среднем  $4,28 \pm 1,55$  года). У 8 (29%) пациенток диагностирована легкая степень розацеа, у 20 (71%) сред-

ней степени тяжести. Все пациентки ранее проходили лечение как наружными препаратами (метронидазол, бензоила пероксид, фузидовая кислота, сквиорен, экстемпоральные средства и др.), так и системными препаратами (антибиотики тетрациклиновой группы, метронидазол, ретиноиды), однако лечение не привело к клинически выраженному и стойкому эффекту. Кроме того, часть пациенток параллельно принимали лекарственные средства из других групп (желудочно-кишечные средства, сорбенты, антигистаминные препараты и др.).

Клинические проявления заболевания в группе с легкой степенью тяжести (1-я группа) сводились к умеренной эритеме без четких границ, занимающей  $1/3 - 1/2$  кожи щек с единичными телеангиэктазиями и папулами; в группе со средней степенью тяжести (2-я группа) эритема была более яркой и занимала всю поверхность кожи щек с умеренным количеством телеангиэктазий и папул.

Степень тяжести клинических проявлений у наблюдаемых больных оценивали также в баллах по шкале дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), до лечения и через 3 нед терапии, где легкая степень тяжести находилась в пределах от 1 до 6 баллов, средняя степень – от 7 до 15.

В результате скрининга 50 первичных пациенток часть из них (22 больных) не была включена в исследование в соответствии с критериями не включения:

- возраст до 18 лет;
- беременность, кормление грудью;
- тяжелая степень розацеа;
- сопутствующая вирусная, бактериальная и грибковая патология на коже лица;
- в анамнезе – длительное лечение местными стероидными средствами.

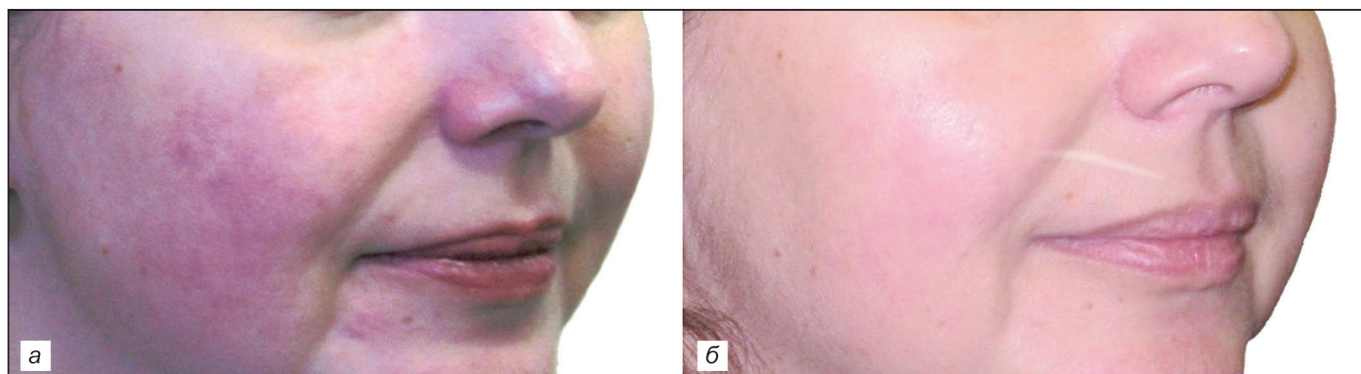


Рис. 4. Пациентка К. Розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип. Результаты комбинированной терапии гелем Мирвазо Дерм® и кремом Солантра®.

*a* – до лечения; *b* – через 3 нед после лечения.

Критерии исключения из исследования:

- аллергические реакции на изучаемые препараты;
- беременность;
- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Монотерапию кремом Солантра® (1 раз в день, вечером) применяли у 8 пациенток (1-я группа); комбинированную терапию гелем Мирвазо® Дерм (утром) и кремом Солантра® (вечером) назначали 20 пациенткам (2-я группа).

Препараты наносили тонким слоем на каждую из 5 зон лица (лоб, щеки, нос, подбородок), избегая попадания на губы, слизистые оболочки, глаза. Какой-либо другой наружной или системной терапии в течение периода наблюдения больные не получали.

Одновременно с лечением всем пациенткам были даны рекомендации по исключению триггерных факторов при розацеа (щадящая диета; избегать прямых солнечных лучей, холодного ветра, тяжелой физической работы, эмоционального напряжения; применять фотозащитные средства на кожу лица).

## Результаты

У пациенток 1-й группы средний показатель ДИШС до лечения составил  $5 \pm 1,05$  балла, после 3 нед терапии  $1 \pm 0,68$  балла, что означает редукцию показателя ДИШС на 80%. У 20 пациенток 2-й группы средний показатель ДИШС до лечения составил  $7 \pm 1,67$  балла, после 3 нед терапии –  $2 \pm 0,75$  балла, таким образом, ДИШС редуцировал на 71,4% (рис. 1).

Лечение все пациентки переносили очень хорошо, каких-либо побочных эффектов не зарегистрировано. По нашим наблюдениям, особенностью действия 0,5% геля бримонидина тартрата было развитие возвратной эритемы у отдельных больных в виде ярко-розовых пятен через 10–12 ч после нанесения препарата, которая не являлась побочным эффектом и исчезала в процессе терапии.

Таким образом, применение крема Солантра® и геля Мирвазо® Дерм в терапии розацеа легкой и средней степени тяжести по нашим первым клиническим наблюдениям является эффективным у 100% пациентов с редукцией клинических показателей от 71,4 до 80% при очень хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов и нежелательных явлений (рис. 2–4).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Публикация поддержана компанией ООО «Галдерма».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Манн М.В., Берк Д.Р., Попкин Д.Л., Бейлисс С.Д. *Справочник дерматолога. Практическое руководство*. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2013.
3. Прохоренков В.И. Розацеа: современные аспекты этиологии и патогенеза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 1: 4–11.
4. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Смирнова Е.А. Современная наружная терапия среднетяжелых форм розацеа. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(6): 328–34.
7. Музыченко А.П. *Розацеа*. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2014.
8. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: распространённость, патогенез, особенности клинических проявлений. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; (3): 36–45.
9. Пинсон И.Я., Верхогляд И.В., Семочкин А.В. Современные представления об этиологии и патогенезе розацеа. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012; 5: 21–4.
10. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., ред. *Дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
11. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2012. т.1: 769–74.
12. Ахтыамов С.Н. *Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеформные дерматозы*. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2010.

14. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Мураховская Е.К., Кескин Г.М., Олисов А.О., Давидович М. и др. Такролимус в терапии различных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 16(5): 57–61.
15. Аравийская Е.Р., Самцов А.В. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа*. М.; 2013.
16. Дел Росо Д. Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; 2: 21–31.

**Остальные источники литературы см. в References.**

## REFERENCES

1. Mann M.W., Berk D.R., Popkin D.L., Bayliss S.J. *Handbook of Dermatology: A Practical Manual*. Wiley Blackwell Publishing; 2011.
2. Aziz N., Khachemoune A. A man with changes on nose. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57(3): 551–4. Available at: [http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(07\)00875-4/abstract](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(07)00875-4/abstract). (accessed 04.06.2017)
3. Prohorenkov V.I. Rosacea: Modern aspects of the etiology and pathogenesis. *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal (Klinicheskaya Dermatologiya i venerologiya)*. 2015; 1: 4–11. (in Russian)
4. Olishova O.Yu., Kochergin N.G., Smirnova E.A. Modern topical therapy of moderately severe forms of rosacea. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2016; 19(6): 328–34. (in Russian)
5. Dirschka T., Micali G., Papadopoulos L., Tan J., Layton A., Moore S. Perceptions on the psychological impact of facial erythema associated with rosacea: results of international survey. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2015; 5(2): 117–27.
6. Phillips T.J. An update on the safety and efficacy of topical retinoids. *Cutis*. 2005; 75(2, Suppl): 14–22.
7. Muzichenko A.P. *Rosacea*. A teaching manual. Minsk: BGMU; 2014. (in Russian)
8. Kubanova A.A., Makhakova Yu.B. Rosacea: diagnosis and treatment. *Bulletin of dermatology and venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2015; (3): 36–45. (in Russian)
9. Pinson I.Ya., Verkhoglyad I.V., Semochkin A.V. Modern ideas on the etiology and pathogenesis of rosacea. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology. Russian Journal (Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatocosmetologiya)*. 2012; (5): 21–4. (in Russian)
10. Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L., eds. *Dermatovenereology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
11. Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
12. Akhtyamov S.N. *Practical dermatocosmetology. Acne, post acne scars and acneform dermatoses: Manual for physicians*. Moscow: Medicina; 2010. (in Russian)
13. Dahl M.V., Ross A.J., Shlievert P.M. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(2): 266–72.
14. Olishova O.Yu., Kochergin N.G., Murakhovskaya E.K., Keskin G.M., Olishov A.O., Davidovich M.I., et al. Takrolimus in the treatment of different skin diseases. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2013; 16(5): 57–61. (in Russian)
15. Araviyskaya E.R., Samtsov A. V. *Federal clinical guidelines for the treatment of patients with rosacea*. Moscow. 2013.
16. Del Rosso J.Q. Rosacea: pathogenesis, clinical aspects, modern recommendations for treatment. *Bulletin of dermatology and venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2016; 2: 21–31. (in Russian)
17. Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A., et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13(3): 316–23.
18. Fowler J., Jackson M., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K., et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12(6): 650–6.
19. Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13(1): 56–64.

Поступила 16.06.17

Принята к печати 20.11.17