

© РУСИНА Т.С., 2019

*Русина Т.С.^{1,2}, Снарская Е.С.¹***ЭРИТЕМАТОЗНО-ТЕЛЕАНГИЭКТАТИЧЕСКИЙ
ТИП РОЗАЦЕА: ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ
И РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия;²ООО «Центральный Институт дерматокосметологии», 119034, г. Москва, Россия

Представлены современная классификация, определение и дифференциально-диагностические критерии клинической картины розацеа. Также показаны социальная значимость дерматоза, важность и возможность устранения симптомов заболевания на ранних стадиях, достижения устойчивого клинического эффекта до состояния "Clear". Авторы представили первый отечественный успешный опыт комплексной терапии эритематозно-телеангиэктатического субтипа розацеа с применением широкополосного импульсного светового излучения в сочетании с 0,5%-ным гелем бримонидина тартрата (Мирвазо Дерм®). Дана оценка эффективности метода с помощью полиспектрального анализа кожи, позволяющего в режиме реального времени увидеть морфологическую структуру патологического процесса, а также создать карту распределения гемоглобина и измерить его концентрацию в очагах поражения.

Под наблюдением находились 60 пациенток в возрасте от 26 до 55 лет с установленным диагнозом «эритематозно-телеангиэктатическим субтип розацеа» с давностью заболевания от 6 мес до 12 лет. Авторы продемонстрировали высокую эффективность и переносимость комбинированного метода, отсутствие побочных и нежелательных эффектов у больных розацеа с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом.

Ключевые слова: розацеа; наружная терапия; телеангиэктазии; широкополосное импульсное световое излучение; IPL-терапия; полиспектральный анализ; гемоглобин; 0,5%-ный гель бримонидина тартрат.

Для цитирования: Русина Т.С., Снарская Е.С. Эритематозно-телеангиэктатический субтип розацеа: оптимизация диагностики и разработка комплексной терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2019; 22(3–4): 111–119.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.11.2019
Принята к печати 27.11.2019

*Rusina T.S.^{1,2}, Snarskaya E.S.¹***ERYTHEMATOTELANGIECTATIC ROSACEA: THE OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS
AND THERAPY**¹Department of Dermatology and Venereal Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov's University), Moscow, 119991, Russian federation;²Central Institute of Dermatocosmetology, Moscow, 119034, Russian Federation

Presents the modern classification, definition and differential diagnostic criteria of the clinical picture of rosacea. The social significance of dermatosis, the importance and the ability to eliminate the symptoms of the disease in the early stages, achieve a sustainable clinical effect to the "Clear" skin condition. The article presents the first domestic positive experience in the complex treatment of the erythematotelangiectatic rosacea, using broadband pulsed light radiation using a 0.5% brimonidine tartrate gel (Mirvazo Derm®). The effectiveness of the method is estimated using a multispectral analysis of the skin, which allows real-time to see the morphological structure of the pathological process, as well as create a map of the distribution of hemoglobin and measure its concentration in the lesions. During research there were 60 patients aged 26 to 55 years with an established diagnosis of erythematotelangiectatic rosacea. The duration of the disease

ranged from 6 months to 12 years. We have demonstrated the high efficiency and tolerability of the combined method, the absence of side and undesirable effects in patients with rosacea with an erythematotelangiectatic subtype.

Key words: skin; rosacea; teleangiectasia; topical therapy; broadband pulse light; IPL-therapy; brimonidine; multispectral analysis; hemoglobin; 0.5% brimonidine gel tartrate.

For citation: Rusina T.S., Snarskaya E.S. Erythematotelangiectatic rosacea: the optimization of diagnostics and therapy. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2019; 22(3–4): 111–119. (in Russian)

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 11 Nov 2019

Accepted 27 Nov 2019

Розацеа (*син.*: розовые угри, красные угри, acne rosacea, telangiectasias faciei) – это распространённое хроническое заболевание, характеризующееся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулёзных элементов, связанное с ангионеврозом в зоне иннервации тройничного нерва. Розацеа является сложным, многофакторным, хроническим и нередко торпидным к терапии заболеванием. Этиология розацеа до конца неизвестна, однако в литературе встречаются предположения о причине данного заболевания, развитие заболевания связывают с изменениями в иммунной системе [1].

Заболеваемость составляет 165 на 100 тыс. населения в год, а распространённость варьирует в зависимости от страны и может составлять от 1 до 22% [2]. В странах Европы распространённость заболеваемости розацеа в среднем составляет от 1,5 до 10%, в России – 5% по данным исследования RISE, проведённого в 2015 г. [2]. Отмечается более высокая заболеваемость розацеа среди людей со светлой кожей (I и II фототип по Фицпатрику), в то время как среди пациентов азиатского и африканского происхождения это заболевание встречается редко [3]. Чаще всего розацеа поражает людей среднего и пожилого возраста [4].

В настоящее время нет общепринятой классификации клинических проявлений розацеа. Обычно выделяют четыре субтипа дерматоза: эритематозно-телеангиэктатический (характеризуется стойкой эритемой, телеангиэктазиями, ангионеврозом, дисрегуляцией мелких сосудов дермы); папуло-пустулёзный (проявляется воспалительными элементами – папулами и пустулами с эритемой

вокруг); фиматозный или гипертрофический (часто встречается после или в комбинации с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзным субтипами, происходит утолщение кожи (гипертрофия) и её разрастание; часто – ринофима); офтальморозацеа (при данном субтипе кожные симптомы не являются обязательным условием для диагностики, проявляется телеангиэктазиями конъюнктивы, слезящимися, «налитыми кровью» глазами) [5–7].

Исходя из современных взглядов на патогенез розацеа, важную роль отводят воспалительному процессу, и в частности нарушениям в реакциях врождённого иммунитета [8]. Процесс воспаления при розацеа инициируется при участии Toll-подобных рецепторов (TLR2 – Toll-like receptor 2) кератиноцитов [8]. Эти трансмембранные структуры могут активироваться физическими факторами (ультрафиолетовым облучением – УФО, высокими и низкими температурами), рядом антигенов (хитиновой оболочкой *D. folliculorum*, гликопротеидами *B. oleronius*), нейропептидами при стрессе (нейроиммунными механизмами) или формировании висцеро-кутанных рефлексов [9]. Дальнейшее развитие воспаления обусловлено секрецией кератиноцитами воспалительных протеаз (матричные металлопротеиназы, калликреинкиназы) и антимикробных пептидов (α -, β -дефензины и кателицидин LL-37).

В настоящее время именно кателицидину LL-37 отводят значимую роль в развитии розацеа. Этот антимикробный полипептид, состоящий из 37 аминокислот, относится к семейству калликреин-кина. Его уровень в поражённой коже значительно повышен при всех субтипах розацеа. Продукция LL-37 усиливается под влиянием УФО (за счёт синтеза витамина D), высоких и низких температур, инфекционных агентов. Внутрикожные инъекции LL-37 вызывают у экспериментальных животных развитие дерматита, клинически схожего с розацеа [10, 11]. Патологические эффекты кателицидина LL-37 сводятся к повышению продукции хемокинов клетками дермы (лейкоцитами, гистиоцитами, тучными клетками), хемотаксису иммунных клеток в очаг воспаления, усилению пролиферации эндотелия сосудов и ангиогенеза

Для корреспонденции:

Русина Татьяна Сергеевна, врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: rusina@cidk.ru.

For correspondence:

Tatiana S. Rusina, MD., postgraduate of Department of Skin and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov's University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: rusina@cidk.ru

Information about author:

Rusina T.S., <https://orcid.org/0000-0002-0861-3800>;
Snarskaya E.S., <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>.

(за счёт увеличения секреции фактора роста эндотелия сосудов – vascular endothelial growth factor – VEGF) [9], также за счёт экстравазации плазмы происходит вазодилатация, которая индуцирует воспалительный ответ; причём повторная вазодилатация усиливает этот воспалительный ответ [12]. В результате нарушаются архитектура межклеточного матрикса, неоангиогенез и регуляция нейрососудистых связей в коже. Формируются стойкая эритема и телеангиэктазии – основные признаки розацеа [6, 9]. При этом хроническое экстравазальное накопление жидкости в сосочковом слое дермы вызывает повреждение лимфатических сосудов и последующий воспалительный отёк [13].

Кроме того, нейтрофильная эластаза, высвобождаемая в месте воспаления, разрушает внеклеточный матрикс и коллаген IV типа в капиллярных стенках, снижая целостность кровеносных сосудов [14]. Снижение количества соединительной ткани сосочкового слоя дермы даёт пассивное расширение сосудистой сети, вызывая развитие телеангиэктазий [15]. Под действием триггерных факторов происходит нарушение проницаемости кожного барьера в роговом слое и, как следствие, высвобождение различных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF α), IL-1 и IL-6, что приводит также к кожному воспалению [16].

Исследователи выявили целый ряд дополнительных факторов, способных провоцировать развитие розацеа. Выделено две основные группы: эндогенные и экзогенные. К эндогенным факторам можно отнести: заболевания пищеварительного тракта, связанные с инфицированием *H. Piloni*; нарушения иммунной системы; наличие микроорганизмов, в частности, *Demodex folliculorum* [17] (была выделена бактерия *Bacillus oleronius* из клеща рода *Demodex*, которая, воздействуя на пептиды, стимулирует воспалительные реакции у больных розацеа); патологию сально-волосяного аппарата; нейроэндокринные расстройства в перименопаузе (кроме того, некоторые женщины отмечают возникновение симптомов розацеа во время беременности, перед менструацией, при приёме оральных контрацептивов); активацию калликреин-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.

К экзогенным факторам можно отнести: физические факторы (инсоляция, сильный ветер, перепад температуры, ионизирующая радиация), активные физические упражнения, некоторые косметологические процедуры, длительное местное применение глюкокортикостероидных препаратов, употребление острой и горячей пищи, алкоголя [18].

При установлении диагноза выделяют основные критерии диагностики розацеа у взрослых: нестойкая эритема; стойкая эритема; телеангиэктазии; папулы/пустулы. Также выделяют дополнительные: жжение/покалывание/отёк лица; сухость кожи лица; воспалительные бляшки; «глазные» симптомы; формирование фиматозных изменений. Для диагностики заболевания необходимо наличие как минимум двух критериев [19].

В рекомендациях по ежедневному уходу за кожей следует учитывать применение лёгких по консистенции маскирующих препаратов для ежедневного использования. Желательно наносить их тонким слоем 1–2 раза в день и в качестве основы для макияжа, который предпочтительно представлен в форме пудры или взбалтываемой смеси. Показано, что применение маскирующих средств не ухудшает течения розацеа и может позитивно влиять на качество жизни пациентов [7, 20].

В настоящее время применяются многообразные терапевтические препараты: *системные* (антибиотики, препараты группы 5-нитроимидазолов, ретиноиды, ангиостабилизирующие препараты); *местные* (метронидазол, азелаиновая кислота, антибиотики, бензоила пероксид, наружные ретиноиды, наружные ингибиторы кальциневрина, 10%-ный сульфатамид натрия с 5%-ной серой, ивермектин, бримонидина тартрат) [5, 20]. 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 настоящее время в РФ появились такие средства, как 0,5%-ный гель бримонидина (Мирвазо Дерм®), производимый швейцарской компанией "Galderma" во Франции, и аппарат M22, дающий широкополосное импульсное световое излучение с диапазоном длин волн 500–1200 нм, производимый в Израиле. Преимущества данных средств для лечения розацеа:

- Мирвазо Дерм® зарегистрирован в РФ в качестве средства для лечения розацеа (таким образом, может войти в новые стандарты терапии заболевания);
- аппарат M22 имеет также регистрационное удостоверение в РФ (№ФСЗ 2012/12713);
- по отдельности оба средства показали свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность в различных крупных международных исследованиях;
- лечение на M22 проводится 1 раз в месяц [19], а Мирвазо Дерм® применяют 1 раз в день, что будет способствовать повышению приверженности пациента к терапии;

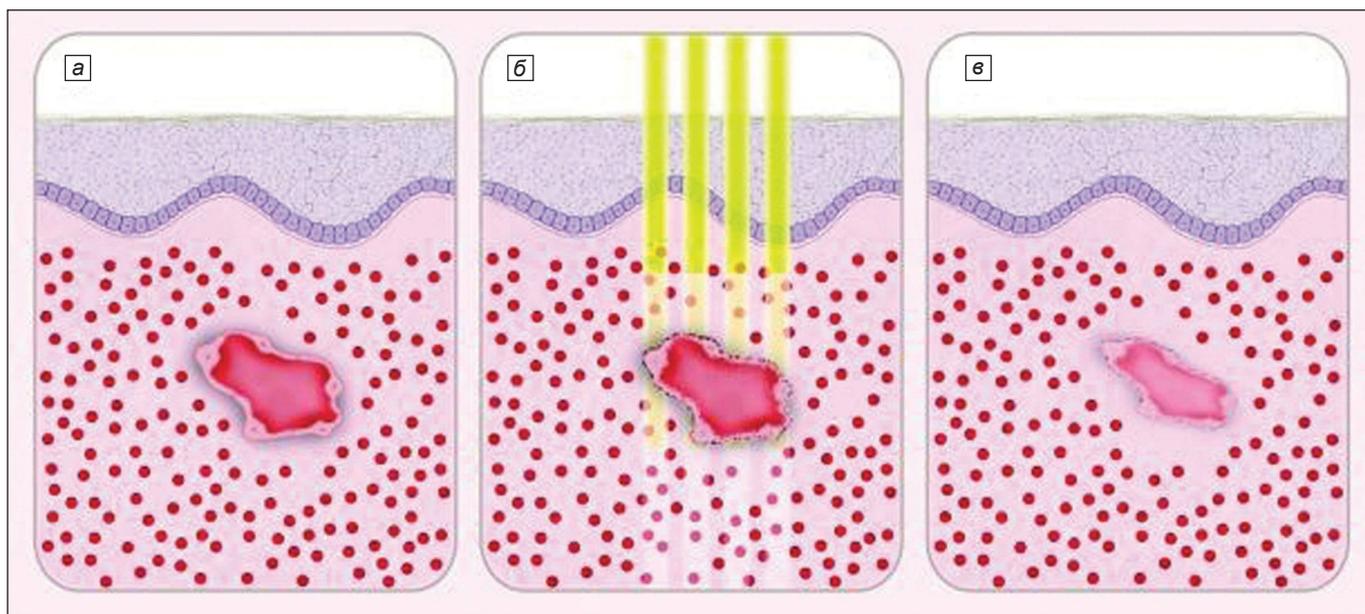


Рис. 1. Схематичное изображение. Влияние широкополосного света на телеангиэктазии и фоновую эритему при розацеа с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом [21].

a – телеангиэктазии и фоновая эритема;

b – энергия аппарата широкополосной фототерапии активно поглощается гемоглобином в сосудах диаметром от 0,5 до 2 мм;

c – терапия только широкополосным светом вызывает разрушение сосудов, но фоновая эритема и сосуды диаметром менее 0,1 мм сохраняются.

- комплексное использование двух методик позволит отсрочить или исключить применение системных препаратов.

Основным хромофором для широкополосного света является оксигемоглобин кровеносных сосудов (рис. 1, *a*). Описано, что после поглощения оксигемоглобином световая энергия преобразуется в тепловую энергию, которая разогревает кровеносный сосуд, вызывая фотокоагуляцию, механическое повреждение и, наконец, окклюзию [22]. При этом аппарат M22 предназначен для коагуляции поверхностных и глубоких сосудов диаметром от 0,5 до 2 мм (рис. 1, *b*). Сосуды меньшего диаметра не могут распознаваться и соответственно коагулироваться (рис. 1, *c*), в связи с чем необходимо комплексное лечение с применением препарата Мирвазо Дерм®.

Цель исследования – разработать методику диагностики и оценить эффективность комплексного метода лечения больных эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа широкополосным импульсным световым излучением с диапазоном длин волн 500–1200 нм (аппарат M22) и 0,5%-ным гелем бримонидина тартрата (Мирвазо Дерм®).

Материал и методы

Под наблюдением находились 60 пациенток в возрасте от 26 до 55 лет с установленным диагнозом «розацеа, эритематозно-телеангиэктатический субтип». Давность заболевания от 6 мес до 12 лет. Все пациентки ранее получали лечение как наруж-

ными препаратами (бензоила пероксид, фузидовая кислота, метронидазол, скинорен, экстемпоральные средства и др.), так и системными (антибиотики тетрациклиновой группы, метронидазол, ретиноиды), однако лечение не приводило к клинически выраженному стойкому эффекту. Кроме того, часть пациенток параллельно принимали лекарственные средства из других групп (желудочно-кишечные средства, сорбенты, антигистаминные препараты и др.). У этих больных патологический кожный процесс локализовался на коже лба, щёк, носогубного треугольника, подбородка и был представлен транзиторной либо персистирующей диффузной эритемой с нечёткими границами, множественными тонкими телеангиэктазиями, умеренно выраженным отёком и сухостью кожи в очагах поражения. У 45 больных наблюдалась транзиторная эритема, у 15 больных – персистирующая диффузная эритема.

В результате скрининга 85 первичных пациенток 15 из них были исключены из исследования в соответствии с критериями невключения:

- возраст до 18 лет;
- беременность, кормление грудью;
- папуло-пустулёзный; фиматозный; офтальмологический субтипы розацеа;
- хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Критерии исключения из исследования:

- аллергические реакции на изучаемые препараты;
- фототоксическая реакция на фототерапию;



Рис. 2. Пациентка Л., 44 года. Розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип. Результаты комплексной терапии гелем Мирвазо Дерм® и широкополосным светом.

а – до лечения;

б – через 1 месяц после 2 процедур комплексного лечения.

– пациенты, ранее получавшие терапию широкополосным светом;
– беременность;
– отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

С целью изучения морфологических изменений и функционального состояния микроциркуляторного русла в коже был выбран полиспектральный анализ кожи (сканирующий аппарат Antera 3D), позволяющий в режиме реального времени оценить морфологическую структуру патологического кожного покрова, а также создать карту распределения гемоглобина и измерить его концентрацию в очагах поражения. Опираясь на технические характеристики аппарата Antera 3D, мы измерили три различных параметра, отражающие содержание гемоглобина:

1. Общий уровень гемоглобина. Данный параметр показывает среднюю концентрацию гемоглобина в определённой выбранной области.

2. Отклонение гемоглобина. Данный параметр даёт информацию о степени гомогенности гемоглобина в определённой выбранной области. Хотя среднее значение гемоглобина может зависеть от типа кожи пациента, распределение гемоглобина специфично для каждого человека. Чем ближе значение к нулю, тем более однородным является распределение гемоглобина и лучше цвет кожи.

3. Относительное распределение гемоглобина в процентах. Данный параметр является соотношением общего содержания гемоглобина и значения отклонения показателей гемоглобина. Данный параметр даёт информацию об однородности распределения гемоглобина, но сравнивается со средним значением гемоглобина. Его значение в процентах даёт непосредственную информацию об однородности показателей гемоглобина.

В проведённых анализах снимков до, в процессе и после лечения параметр «относительное

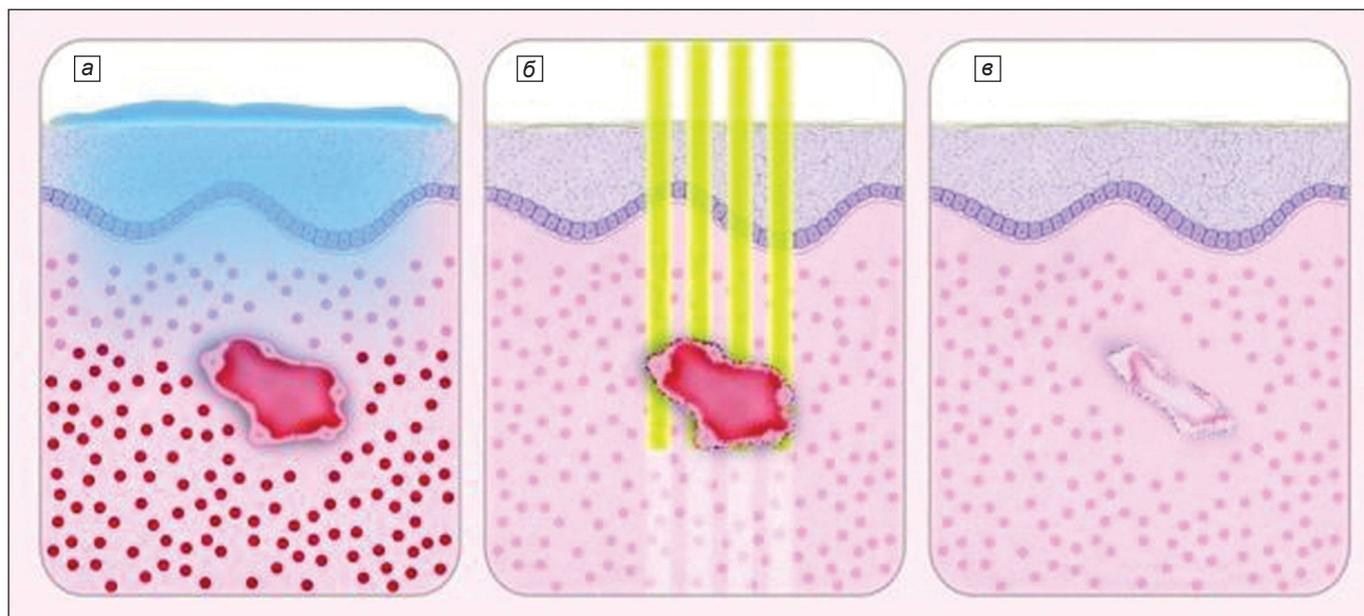


Рис. 3. Схематичное изображение. Комплексное действие 0,5%-ного геля бримонидина и широкополосной фототерапии у пациентов с телеангиэктазиями и фоновой эритемой [21].

а – применение 0,5%-ного геля бримонидина;

б – 0,5%-ный гель бримонидина нивелирует фоновую эритему, делая телеангиэктазии в сосудах диаметром 0,5–2,0 мм более видимыми для фототерапии; энергия аппарата широкополосной фототерапии активно поглощается гемоглобином в телеангиэктатических кровеносных сосудах диаметром 0,5–2 мм;

в – окклюзия сосудов диаметром 0,5–2 мм и последовательное лечение 0,5%-ным гелем бримонидина, нацеленное на фоновую эритему.

распределение гемоглобина» до лечения будет равен 100%, далее можно будет отследить динамику лечения в соответствии с изменениями данного параметра.

Метод комплексной терапии

Все пациентки получали комплексную терапию широкополосным светом (1 раз в месяц) и гелем Мирвазо Дерм® (ежедневно). Препарат наносили тонким слоем на каждую из 5 зон лица (лоб, щеки, нос, подбородок), избегая попадания на губы, слизистые оболочки, глаза.

Как видно на **рис. 3**, комплексное применение 0,5%-ного геля бримонидина и фототерапии усиливают друг друга. 0,5%-ный гель бримонидина нивелирует фоновую эритему и сосуды диаметром менее 0,5 мм, а энергия аппарата широкополосной терапии активно поглощается гемоглобином в телеангиэктатических кровеносных сосудах диаметром 0,5–2 мм, в результате происходит их окклюзия. 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 (домашний уход; щадящая диета; экранироваться от прямых солнечных лучей и применять фотозащитные средства на кожу лица; избегать холодного ветра, тяжёлой физической работы, стрессов).

Результаты и обсуждение

Проводимое исследование посредством данных полиспектрального анализа кожи показывает уменьшение длительности лечения за счёт комбинирования бримонидина тартрата и широкополосного импульсного света при розацеа с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом. Бримонидина тартрат устраняет фоновую эритему и сосуды диаметром менее 0,5 мм, оставляя нетронутыми телеангиэктазии диаметром 0,5–2 мм; при этом энергия широкополосного импульсного света активно поглощается гемоглобином в телеангиэктатических кровеносных сосудах, вызывая их облитерацию.

Таким образом, комплексное применение бримонидина и широкополосного импульсного света является эффективным и быстрым вариантом лечения симптомов эритематозно-телеангиэктатического субтипа розацеа.

Хотелось бы также подчеркнуть, что об улучшении свидетельствуют следующие показатели (**рис. 5**):

- Показатель общего уровня гемоглобина (средняя концентрация гемоглобина в выбранной области) уменьшается с 1,890 до 1,415.

- Показатель отклонения гемоглобина (степень гомогенности гемоглобина в выбранной области) уменьшается с 0,37 до 0,223. Чем ближе данный показатель к нулю, тем более однородно распределение гемоглобина и лучше цвет кожи, что в данном



Рис. 4. Пациентка М., 48 лет. Розацеа, эритематозно-телеангиэктатический субтип. Результаты комплексной терапии гелем Мирвазо Дерм® и широкополосным светом.

а – до лечения;

б – через 1 мес после проведения 2 процедур комплексного лечения.

случае свидетельствует о положительной динамике у пациентки М.

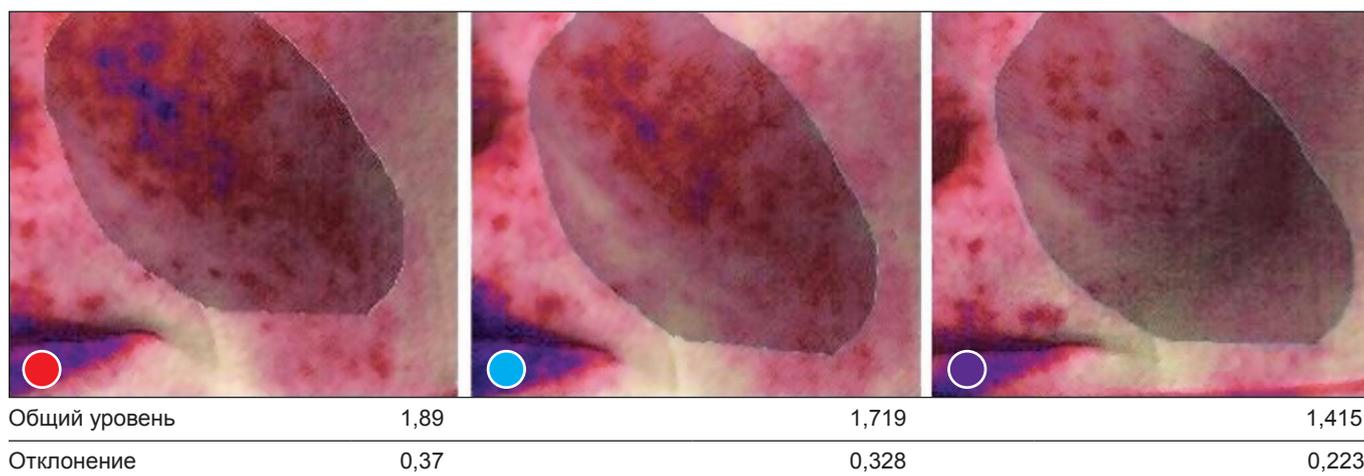
- Относительное распределение гемоглобина в процентах. Данный параметр представляет собой соотношение общего уровня гемоглобина и значения отклонения гемоглобина. Даёт информацию об однородности распределения и уменьшения уровня гемоглобина. Так, у пациентки М. этот показатель уменьшился со 100 до 60,3%, что свидетельствует о выраженной положительной динамике.

У всех пациенток средний показатель общего гемоглобина до лечения составлял $3,5 \pm 2,3$, после

3 процедур комплексной терапии (4 мес) $1,1 \pm 0,5$; показатель отклонения гемоглобина до лечения составлял $0,6 \pm 0,2$, после – $0,2 \pm 0,08$; относительное распределение гемоглобина после лечения $55 \pm 5\%$, таким образом, уменьшение гемоглобина в тканях в результате лечения составляет $46 \pm 4\%$.

Необходимо отметить, что лечение все пациентки переносили хорошо, каких-либо побочных эффектов не зарегистрировано.

Благодаря проведённой работе удалось продемонстрировать, что применение комплексной терапии при телеангиэктатическом субтипе розацеа



Относительное распределение гемоглобина в %

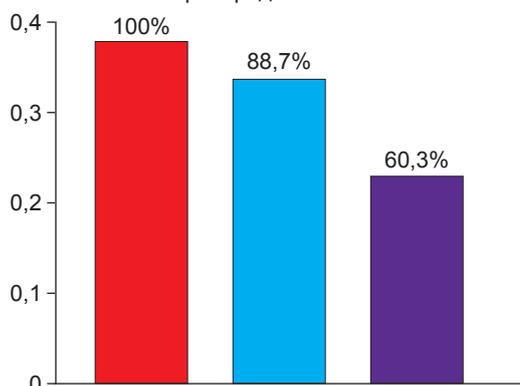


Рис. 5. Пациентка М., 48 лет. Динамика в результате лечения.

красный цвет – до лечения;

голубой цвет – через 1 мес после 1-й процедуры комплексного лечения;

фиолетовый цвет – через 1 мес после 2-й процедуры комплексного лечения.

является эффективным у 100% пациентов с редукцией клинических показателей от 40 до 50% при хорошей переносимости и отсутствии выраженных побочных эффектов и нежелательных явлений (рис. 1 и 4).

ЛИТЕРАТУРА

- Kellen R., Silverberg N.B. Pediatric rosacea. *Cutis*. 2016; 98(1): 49–53.
- Weinkle A.P., Doktor V., Emer J. Update on the management of rosacea. *Plast. Surg. Nurs.* 2015; 35(4): 184–202.
- Манн М.В., Берк Д.Р., Попкин Д.Л., Бейлисс С.Д. *Справочник дерматолога. Практическое руководство*. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2013.
- Kyriakis K.P., Palamaras I., Terzoudi S., Emmanuelides S., Michailides C., Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53(5): 918–9.
- Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Смирнова Е.А. Инновации в наружной терапии rosacea. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(5): 270–4.
- Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R., Powell F. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46(4): 584–7.
- Elewski B.E., Draeol Z., Dreno B., Jansen T., Layton A., Picardo M. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25(2): 188–200.
- Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. *Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2014; 19(2): 32–7.
- Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69(6, Suppl. 1): S15–26.
- Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A., Murakami M., Ohtake T., Coda A., et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat. Med.* 2007; 13(8): 975–80.
- Yamasaki K., Gallo R.L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15(1): 12–5.
- Wilkin J.K. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J. Invest. Derm.* 1981; 76(1): 15–8.
- West J.B., Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease. *Lancet*. 1992; 340(8822): 762–7.
- Rice W.G., Weiss S.J. Regulation of proteolysis at the neutrophil substrate interface by secretory leukoprotease inhibitor. *Science*. 1990; 249(4965): 178–81.
- Motley R.J., Barton S., Marks R. The significance of telangiectasia in rosacea. In: Marks R., Plewig G., eds. *Acne and Related Disorders: An International Symposium*. London: Informa; 1989: 339–44.
- Dirschka T., Tronnier H., Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(6): 1136–41.
- Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157(3): 474–81.
- Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., ред. *Дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

COSMETOLOGY

19. Kassir R., Kolluru A., Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2011; 13(5): 216–22.
20. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., ред. *Руководство по дерматокосметологии*. СПб.: Фолиант; 2008.
21. Micali G., Gerber P.A., Lacarrubba F., Schäfer G. Improving treatment of erythematotelangiectatic rosacea with laser and/or topical therapy through enhanced discrimination of its clinical features. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2016; 9(7): 30–9.
22. Mansouri Y., Goldenberg G. Devices and topical agents for rosacea management. *Cutis.* 2014; 94(1): 21–5.

REFERENCES

1. Kellen R., Silverberg N.B. Pediatric rosacea. *Cutis.* 2016; 98(1): 49–53.
2. Weinkle A.P., Doktor V., Emer J. Update on the management of rosacea. *Plast. Surg. Nurs.* 2015; 35(4): 184–202.
3. Mann M.W., Berk D.R., Popkin D.L., Bayliss S.J. *Handbook of Dermatology. A Practical Manual*. John Wiley, Sons Ltd.; 2009.
4. Kyriakis K.P., Palamaras I., Terzoudi S., Emmanuelides S., Michailides C., Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53(5): 918–9.
5. 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 Venericheskikh Boleznej)*. 2017; 20(5): 270–41. (in Russian)
6. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R., Powell F. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46(4): 584–7.
7. Elewski B.E., Draeos Z., Dreno B., Jansen T., Layton A., Picardo M. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25(2): 188–200.
8. Khayrutdinov V.R. Rosacea: modern concepts of the pathogenesis, clinical picture and treatment. *Effective Pharmacotherapy. Dermatovenereology and dermatocosmetology. Russian Journal (Effektivnaya Farmakoterapiya. Dermatovenereologiya i Dermatocosmetologiya)*. 2014; 19(2): 32–79. (in Russian)
9. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69(6, Suppl. 1): S15–26.
10. Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A., Murakami M., Ohtake T., Coda A., et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat. Med.* 2007; 13(8): 975–80.
11. Yamasaki K., Gallo R.L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15(1): 12–5.
12. Wilkin J.K. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J. Invest. Derm.* 1981; 76(1): 15–8.
13. West J.B., Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease. *Lancet.* 1992; 340(8822): 762–7.
14. Rice W.G., Weiss S.J. Regulation of proteolysis at the neutrophilsubstrate interface by secretory leukoprotease inhibitor. *Science.* 1990; 249(4965): 178–81.
15. Motley R.J., Barton S., Marks R. The significance of telangiectasia in rosacea. In: Marks R., Plewig G., eds. *Acne and Related Disorders: An International Symposium*. London: Informa; 1989: 339–44.
16. Dirschka T., Tronnier H., Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(6): 1136–41.
17. Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157(3): 474–81.
18. Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L., eds. *Dermatovenerology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
19. Araviyskaya E.R., Sokolovsky E.V., eds. *Guide to dermatocosmetology*. St.Petersburg: Foliant; 2008.
20. Micali G., Gerber P.A., Lacarrubba F., Schäfer G. Improving treatment of erythematotelangiectatic rosacea with laser and/or topical therapy through enhanced discrimination of its clinical features. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2016; 9(7): 30–9.
21. Mansouri Y., Goldenberg G. Devices and topical agents for rosacea management. *Cutis.* 2014; 94(1): 21–5.