Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция

О.Ю. ОЛИСОВА[1], М.И. ДОДИНА[1], Н.Е. КУШЛИНСКИЙ[2]

[1]Первый МГМУ им. И.М.Сеченова,[2]Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

The role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rosacea and its medicamental correction

O.YU. OLISOVA, M.I. DODINA, N.E. KUSHLINSKY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; N.N. Blokhin Russian Oncological Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences

Ключевые слова: розацеа, фактор роста сосудистого эндотелия, 1% крем Пимекролимус.

Key words: rosacea, vascular endothelial growth factor, Pimecrolimus cream, 1%.

Розацеа (синонимы — розовые угри, acne rosacea, gutta rosacea, cuperose, teleangiectasiasis faciei) является одним из распространенных дерматозов, при этом отмечается постепенный рост заболеваемости этим недугом. Распространенность розацеа варьирует от 0,5 до 10% и занимает 7-е место по частоте среди кожных заболеваний [1—4].

Точная этиология розацеа неизвестна, но, безусловно, она имеет полиэтиологическую природу и является болезнью с наследственной предрасположенностью к ней и множеством факторов, реализующих эту предрасположенность [5]. Под генетической предрасположенностью понимают состояние вегетативной нервной системы (склонность к ваготонии) и связанную с этим реактивность сосудов кожи и регуляцию кровотока.

Среди предполагаемых факторов, участвующих в развитии розацеа, можно выделить диспепсию в сочетании с гипохлоргидрией, инвазию бактериями *Helicobacter pylori*, клещи *Demodex folliculorum*, заболевания эндокринной системы и гормональный дисбаланс, иммунные изменения, нарушения кровообращения, недостаток витаминов, психогенные факторы и, конечно, экзогенные причины (использование кортикостероидных мазей и кремов, особенно фторированных, алкоголь, некоторые пищевые продукты, солнце, тепловые процедуры и др.) [6—11].

В последнее время в патогенезе розацеа все чаще обсуждается значение именно вазоактивных пептидов и медиаторных веществ. Способность вызывать приливы принадлежит вазоактивным пептидам желудочно-кишечного тракта (пентагастрин, вазоактивный кишечный пептид — VIP), а также ряду медиаторных веществ, таких как эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин и субстанция Р [12, 13]. Наиболее значимым пептидом является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) — цитокин, в 50 000 раз превосходящий активность гистамина и вызывающий расширение и формирование новых сосудов. В исследовании *in vitro*, проведенном на культуре человеческих кератиноцитов, показано, что VEGF синтезируется активированными кератиноцитами после их стимуляции провоспалительными цитокинами в результате воздействия разных причин. В частности, после воздействия ультрафиолетового облучения провоцируется выработка провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли (TNF-α), которые стимулируют кератиноциты к синтезу VEGF [14].

Несмотря на большое количество используемых методов лечения розацеа, остаются трудности в достижении стойкого терапевтического эффекта. Многочисленные способы лечения определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов. Большое значение отводится средствам местной терапии. Иностранные исследователи отметили эффективность наружных нестероидных ингибиторов воспалительных цитокинов — *Пимекролимуса* (*Элидела*) и такролимуса (протопика) [15].

© Коллектив авторов, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;1:49

[1]e-mail: rektorat@mma.ru
[2]e-mail: bruzgin@ronc.ru

S. Weissenbacher и соавт. [16] отметили выраженный клинический эффект при применении *1% крема Пимекролимуса* у больных папуло-пустулезной розацеа. *Пимекролимус* является производным макролактама аскомицина; селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток. Он специфично связывается с макрофилином-12 и ингибирует кальцийзависимую фосфатазу кальциневрин. Блокируя транскрипцию ранних цитокинов, *Пимекролимус* подавляет активацию Т-лимфоцитов [17]. Например, в наномолярных концентрациях *Пимекролимус* ингибирует синтез в человеческих Т-лимфоцитах ИЛ-2, ИФН-γ (Th1-тип), ИЛ-4 и ИЛ-10 (Th2-тип). Кроме того, *in vitro* после взаимодействия с комплексом антиген/IgE *Пимекролимус* предотвращает антиген/IgE-опосредованное высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из тучных клеток [18].

D. Goldman [19] и C.Y. Chu [20] считают, что такролимус и *Пимекролимус* особенно показаны больным со стероидной розацеа. К сожалению, в России отсутствуют работы по применению *Пимекролимуса* и такролимуса при лечении розацеа.

Таким образом, многие вопросы патогенеза и лечения розацеа до конца не изучены, что подтверждает актуальность поднятой проблемы.

Под нашим наблюдением находились 70 больных розацеа (41 (58,6%) женщина, 29 (41,4%) мужчин) в возрасте 34—64 лет с давностью заболевания от 1,5 до 14 лет. Возраст большинства больных розацеа женщин составил 41—50 лет, мужчин — 51—60 лет.

Среди сопутствующих заболеваний нарушения желудочно-кишечного тракта составили 67,1% (47 больных). Хронический гастрит имели 14 больных, язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки — 6, хронический холецистит — 5, хронический энтероколит — 8 пациентов. Несколько реже выявлялись хронический панкреатит (3 больных), дискинезия желчного пузыря (4), желчнокаменная болезнь (3), геморрой (4). Нередко у одного и того же больного сочеталось несколько заболеваний.

Патология мочеполовой системы выявлена у 16 женщин, причем заболеваниями мочевыводящих путей страдали 2 больные, гинекологическими — 14. Наиболее часто розацеа сочеталась с дисфункцией яичников (4 больных), хроническим аднекситом (5), хроническим циститом (2) и миомой матки (5). Из 41 женщины 20 (48,8%) находились в состоянии менопаузы (13 были признаны практически здоровыми, 7 имели гинекологические заболевания).

У 13 (18,6%) больных сопутствующими розацеа были нейроэндокринные заболевания, среди которых основное место заняли функциональные расстройства нервной системы, наблюдавшиеся у 10 (14,3%). У 4 (5,7%) пациентов были выявлены заболевания щитовидной железы, у 4 (5,7%) — сахарный диабет, у 7 (10%) — заболевания сердечно-сосудистой системы. Остеохондроз разных отделов позвоночника имели 8 (11,4%) больных.

Очаги фокальной инфекции верхних дыхательных путей, органов слуха, горла и ротовой полости выявлены у 9 (19,1%) больных розацеа.

У 8 (11,4%) больных розацеа сочеталась с другими кожными заболеваниями — хронической экземой, онихомикозом, себорейным дерматитом.

При сборе анамнеза удалось установить, что 63 (90%) больных отмечали прямую связь заболевания с приемом горячих напитков, алкоголя и острых блюд, при этом только 4 пациента злоупотребляли алкоголем. Практически все больные отмечали обострение розацеа после тепловых процедур (горячие душ, ванна, умывание и др.) или воздействия горячего воздуха, 30 (42,9%) больных связывали обострение с эмоционально-стрессовыми ситуациями, 16 (22,9%) длительно (иногда в течение многих месяцев или лет) использовали местные, чаще фторированные глюкокортикостероиды.

Климатические факторы (перепад температур, холод, инсоляция) способствовали ухудшению состояния кожного процесса у 54 (77,1%) больных. В связи с тем, что 32 (45,7%) пациента указали на связь обострений заболевания с инсоляцией, нам представлялось интересным выяснить, связана ли профессия с пребыванием на солнце, и как это влияет на течение розацеа. Из 70 больных у 63 (90%) работа проходила в закрытых помещениях. Это были учителя, офисные работники, продавцы, медицинские сестры, рабочие, госслужащие, водители. Только 7 (10%) больных работали под прямыми солнечными лучами. Среди этих больных были сотрудник ГИБДД, строители, дворник, рабочие, в том числе дорожный рабочий.

С наличием или обострением сопутствующей патологии (в основном желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринными и гинекологическими заболеваниями) начало заболевания или ухудшение связывали 26 (37,1%) больных розацеа.

Эритематозная форма розацеа была диагностирована у 17 (24,3%) больных, папулезная — у 23 (32,9%), пустулезная — у 14 (20%), стероидная — у 16 (22,9%).

Степень тяжести розацеа определяли с помощью показателя IGA (Investigator's global assessment) по степени тяжести от 0 до 6. До начала лечения в основной группе у 45 (90 %) больных диагностировали тяжелую, среднюю и среднетяжелую формы розацеа (3—5-й степени) и только у 5 (10%) — легкую (1—2-й степени) (рис. 1).

В основной группе (50 больным) проводили следующее комплексное лечение: при эритематозной и папулезной форме — метронидазол (трихопол) по 0,25 г 4 раза в сутки в течение 14—21 дня или орни-

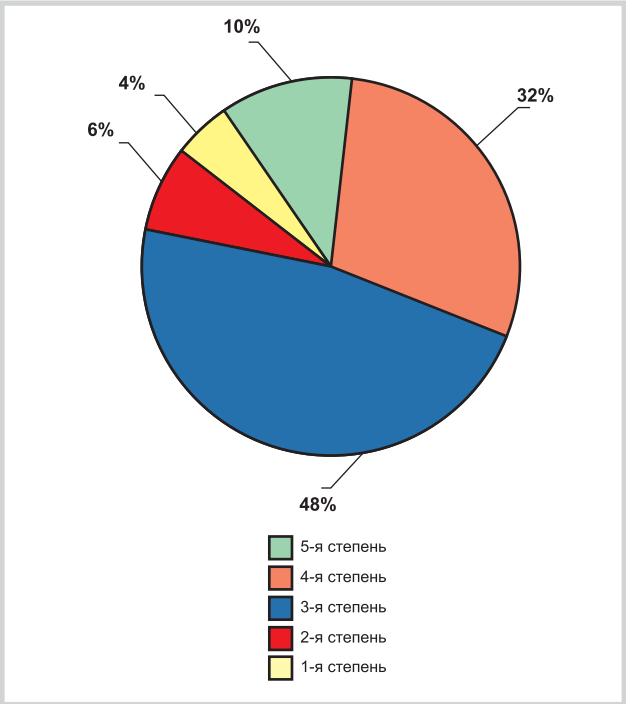


Рис. 1. **Структура больных основной группы до лечения: степень тяжести розацеа по IGA.**

дазол (тиберал) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10—14 дней, при пустулезной форме — доксициклина гидрохлорид по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 14—21 дня. Всем пациентам назначали седативный препарат беллатаминал по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 21 дня. Местно 2 раза в сутки тонким слоем наносили *1% Пимекролимус* (элидел) до получения стойкого терапевтического эффекта в течение 2 мес. В начале лечения (при остром процессе) в течение дня дополнительно применяли растительные примочки. По окончании лечения 2—3 мес использовали лечебный косметический крем *Сенсибио AR* (Лабораторя «Биодерма», Франция).

Сенсибио AR содержит запатентованную формулу «розактив», включающую сочетание трех растительных экстрактов — зеленого чая, гинкго билоба и генистеина сои. Экстракт гинкго билоба уменьшает экспрессию TNF-α и ингибирует синтез VEGF, выработка которого провоцируется TNF-α в кератиноцитах. Экстракт зеленого чая также подавляет синтез VEGF и особенно синтез матриксметаллопротеаз, корректируя таким образом сосудистую аномалию. Генистеин сои напрямую ингибирует тирозинкиназу, подавляя синтез простагландинов, и, как следствие, уменьшает вазодилатацию и проницаемость сосудов.

При стероидной форме розацеа лечение включало два этапа. На I этапе основополагающим являлась отмена кортикостероидных мазей с последующим купированием проявлений дерматита, который наблюдался у 86% больных и возникал на 3—5-е сутки после их отмены (дерматит отмены). Кроме того, назначались антигистаминные препараты. Некоторые больные для уменьшения отечности принимали мочегонные средства. В связи с плохой переносимостью в этот период большинства наружных средств местное лечение ограничивалось примочками (чередовали холодные примочки с 1—2% раствором резорцина или борной кислоты с растительными примочками с настоем чая, череды, ромашки), орошением термальной водой, применением индифферентных и гидратирующих кремов и фотозащитных средств (с SPF 30—60).

Одним из эффективных средств, помогающим больным справиться с проявлениями дерматита отмены, является крем *Сенсибио Форте* (Лаборатория «Биодерма», Франция), который применяли 2 раза в сутки — утром и вечером. На II этапе внутрь назначали метронидазол в суточной дозе 1 г в течение 3—4 нед, седативные, антигистаминные препараты. После купирования остроты процесса местное лечение продолжалось только с помощью *1% крема Пимекролимуса* в течение 2 мес. По окончании основного лечения 2—3 мес использовали крем *Сенсибио AR*.

Эффективность крема *Сенсибио Форте* объясняется высокой концентрацией в нем 18β-глицирретиновой кислоты (экстракт солодки), блокирующей разрушение 17-гидроксикортикостерона, который обладает выраженным противовоспалительным действием. В состав *Сенсибио Форте* входит также рамноза (экстракт крушины), вследствие фиксации которой лектинами кератиноцита (специфические рецепторы) снижается секреция ИЛ-8; фактор клеточного сцепления не распознается, и реакция развития воспаления тормозится.

В контрольной группе у 16 (80%) из 20 больных диагностировали тяжелую, среднюю и среднетяжелую формы розацеа (3—5-й степени) и у 4 (20%) — легкую (2—10-й степени; рис. 2).

В контрольной группе (20 больных) проводилось следующее лечение: при эритематозной и папулезной форме — метронидазол или орнидазол, как и в основной группе, при пустулезной форме — доксициклина гидрохлорид, как в основной группе, беллатаминал также по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 21 дня; местно — растительные примочки, 1% крем метронидазол (розамет).

Клиническую оценку проводили с учетом интенсивности эритемы, отека, количества папул, сухости кожи, чувства жара или жжения, ощущения стянутости кожи и покалывания. Степень выраженности клинических проявлений оценивали в баллах (от 0 до 3). Клиническая эффективность оценивалась по следующей шкале:

1 балл — клиническая ремиссия (регрессировали все высыпания);

2 балла — значительное улучшение (большинство симптомов исчезло);

Таблица 1. **Результаты лечения больных розацеа**

Вид лечения	Количество больных	Клиническое излечение		Значительное улучшение		Улучшение	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1% крем Пимекролимус (основная группа)	50	27	54	14	28	9	18
1% крем метронидазол (контрольная группа)	20	6	30	6	30	8	40

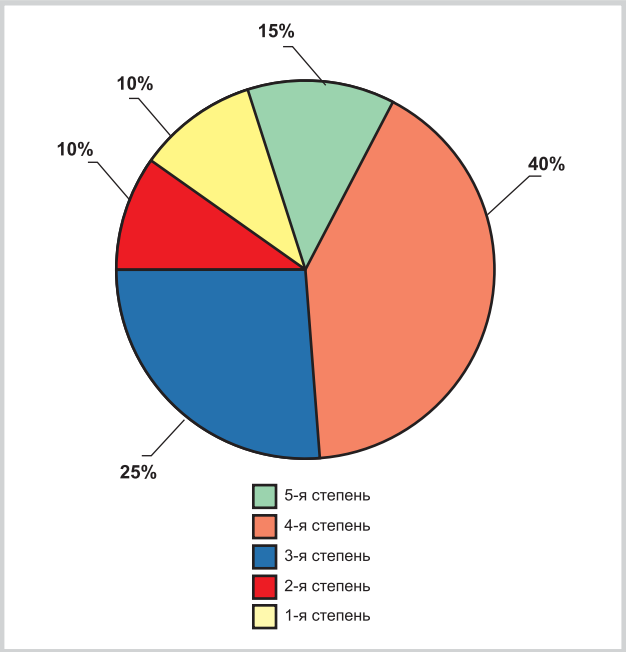


Рис. 2. **Структура больных контрольной группы до лечения: степень тяжести розацеа по IGA.**

3 балла — улучшение (осталось 50% высыпаний);

4 балла — отрицательный результат (лечение не имело терапевтического эффекта).

Кроме того, оценку состояния кожного процесса в динамике терапии проводили с использованием показателя IGA (Investigator's global assessment) по степени тяжести от 0 до 6.

У всех больных основной группы отмечался выраженный клинический эффект: излечение было достигнуто у 27 (54%) больных, значительное улучшение — у 14 (28%; рис. 3), улучшение — у 9 (18%). Ни в одном случае не отмечено ухудшений.

В контрольной группе клиническое излечение было достигнуто у 21 (70%) больного, значительное улучшение — у 5 (16,7%), улучшение — у 4 (13,3%; табл. 1).

Таким образом, при достижении клинического излечения у больных розацеа, получавших *1% крем Пимекролимус*, эффективность терапии была выше в 1,8 раза, чем при применении 1% крема метронидазол.

Прослеживая динамику клинических проявлений, можно отметить, что к концу 8-й недели применения *1% крема Пимекролимус* выраженность



а

б

Рис. 3. **Больная *М.* (60 лет) с розацеа до (а) и после 8 нед применения *1% крема Пимекролимус* (элидел) в составе комплексной терапии (б).**

основных симптомов заболевания существенно регрессировала (табл. 2).

В ходе сравнительного анализа распределения больных розацеа по тяжести кожного процесса по показателю IGA до лечения и после комплексной терапии установлено, что до лечения в основной группе 90% пациентов имели тяжелую, среднюю и среднетяжелую формы розацеа (3—5-й степени) и 10% больных — легкую (1—2-й степени). После 4 нед применения *1% крема Пимекролимус* доля больных с тяжелой, среднетяжелой и средней степенью тяжести розацеа сократилась до 32% (16 больных),

Таблица 2. **Динамика клинических проявлений розацеа при лечении *1% кремом Пимекролимус***

Симптом	Степень выраженности, баллы											
	до лечения				через 4 нед				через 8 нед			
	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0
Эритема	21	24	5	0	11	12	19	8	0	9	14	27
Папулы	18	27	4	1	12	14	18	6	0	3	8	39
Пустулы	17	18	15	0	13	11	19	7	0	0	1	49
Отек	15	18	15	2	0	3	9	38	0	0	0	50
Сухость	9	23	10	8	3	7	14	26	0	0	2	48
Жжение	14	17	11	8	0	9	8	33	0	0	3	47
Стянутость	16	16	13	5	0	11	14	25	0	0	2	48

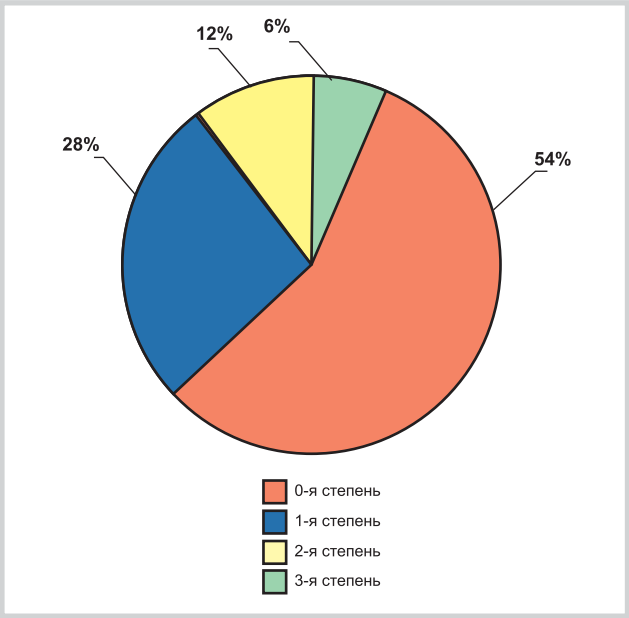


Рис. 4. **Структура больных после 8 нед лечения *1% кремом Пимекролимус* (основная группа): степень тяжести розацеа по IGA.**

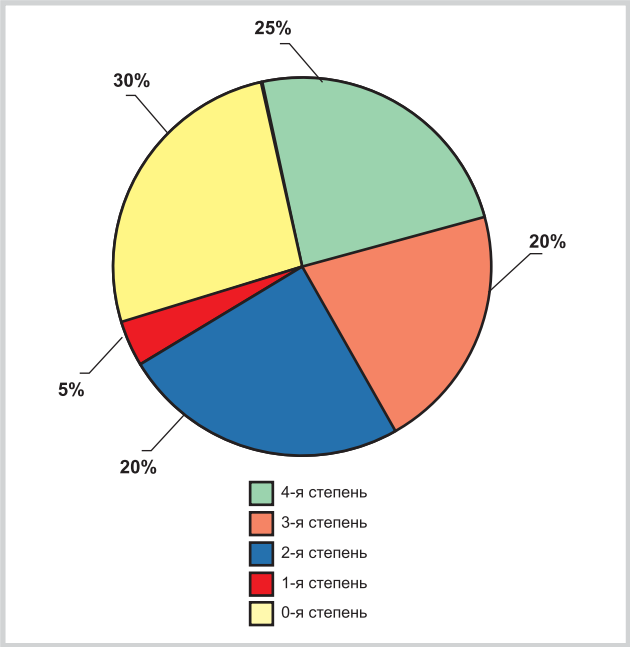


Рис. 5. **Структура больных после 8 нед лечения 1% кремом метронидазол (контрольная группа): степень тяжести розацеа по IGA.**

т.е. уменьшилась почти 3 раза. В то же время в 68% случаев (у 34 больных) имелась легкая и минимальная степень тяжести кожного процесса. После 8 нед лечения регресс высыпаний продолжался (рис. 4).

Мы сравнили структуру распределения больных розацеа по тяжести кожного процесса в контрольной группе после 8-недельного лечения 1% кремом метронидазол и получили следующую картину: 5-я степень (по показателю IGA) не зарегистрирована ни у одного больного, однако сохранялась большая доля (45%) пациентов со среднетяжелой и средней степенью выраженности клинических проявлений (рис. 5).

Среди 50 больных розацеа, получавших *1% крем Пимекролимус*, непереносимости острых аллергических или токсических реакций не зарегистрировано. Применение *1% крема Пимекролимус* не способствовало также развитию осложнений в виде импетиго и фурункулов, простого герпеса и папиллом в местах нанесения препарата, которые иногда могут встречаться при его использовании. Переносимость *1% крема Пимекролимус* была хорошей у большинства (90%) больных. Вместе с тем у 5 (10%) пациентов отмечены побочные эффекты в виде реакций в месте применения препарата (чувство жжения и зуд), которые в основном возникали на раннем этапе лече-

Таблица 3. **Уровень VEGF в зависимости от длительности заболевания при розацеа**

Показатель	Количество больных	VEGF		Пределы колебаний	Медиана
		M	95% ДИ		
До лечения	35	469,4	313,7–625,2	112,2–1487,8	355
После лечения	35	190,6	134,5–247,6	88–373	194
Контроль	15	198,4	177,5–228,5	73–501	188

ния, были незначительными, непродолжительными и не требовали прекращения терапии.

Таким образом, в нашем исследовании показана высокая клиническая эффективность местного средства — *1% крема Пимекролимус* в составе комплексной терапии розацеа. При сравнении результатов лечения больных основной и контрольной групп эффективность *1% крема Пимекролимус* была выше в 1,8 раза, чем 1% крема метронидазол. Проведенное 8-недельное лечение *1% кремом Пимекролимус* способствовало полному регрессу клинических проявлений у 54% больных, в остальных случаях процесс приобрел легкую или минимальную степень тяжести.

Для выявления механизмов развития у 35 больных розацеа определяли концентрацию свободного VEGF в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов фирмы «R&D Systems Inc.» (США). Больные были разделены на четыре группы в зависимости от формы заболевания: 1-я группа — 15 больных с эритематозной формой, 2-я группа — 10 с папулезной, 3-я — 10 с пустулезной, 4-я — 10 со стероидной формой розацеа. Контрольную группу составили 15 здоровых людей в возрасте 40—50 лет.

Уровень свободного VEGF в сыворотке крови больных розацеа варьировал в широких пределах — от 112,2 до 1487,8 пг/мл и в среднем составил 469,4 пг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) — 313,7—625,2 пг/мл; медиана 355 пг/мл).

В контрольной группе уровень свободного VEGF находился в пределах 73—501 пг/мл и в среднем составил 198,4 пг/мл (95% ДИ 177,5—228,5 пг/мл; медиана 188 пг/мл).

При сопоставлении показателей уровня VEGF у больных розацеа отмечалось его достоверное повышение по сравнению с группой контроля (p=0,012).

При изучении распределения уровня VEGF в разных интервалах концентрация 100—300 пг/мл отмечена у 6 (19,4%) больных, 300—500 пг/мл — у 16 (51,6%), 500 пг/мл и более — у 9 (29%). В контрольной группе распределение уровней VEGF было следующим: 100—300 пг/мл — у 8 (53,4%) больных, 300—500 пг/мл — у 5 (33,3%), 500 пг/мл и более — у 2 (13,3%), т.е. пациентов с уровнем VEGF от 300 пг/мл и более в контрольной группе было в 1,5 раза меньше.

При проведении корреляционного анализа между исходным содержанием VEGF в сыворотке крови у больных розацеа и формами кожного процесса корреляционная зависимость не выявлена (r=0,1; p=0,5).

У пациентов, вошедших в наше исследование, в 57,1% случаев длительность заболевания составляла менее 5 лет и в 42,9% — более 5 лет. Дисперсионный анализ показал значимо более высокий уровень VEGF (более 500 пг/мл) у больных с длительностью заболевания более 5 лет (p=0,046). Повышенные значения уровня свободного VEGF в крови (более 500 пг/мл) выявляли в 2,5 раза чаще у больных розацеа с длительностью заболевания более 5 лет.

При проведении корреляционного анализа связи между уровнем VEGF и длительностью заболевания выявлена их прямая корреляционная зависимость (r=0,84; p=0,001): чем длительнее заболевание, тем выше показатели свободного уровня VEGF в сыворотке крови. У больных с длительностью заболевания менее 5 лет указанная зависимость уменьшалась (r=0,29; p=0,16).

После лечения содержание VEGF составило 190,6 пг/мл (95% ДИ 134,5—247,6; медиана 194 пг/мл; пределы варьирования — 88–373 пг/мл) и достоверно не отличалось от такового в контрольной группе. Следовательно, уровень VEGF в сыворотке крови больных розацеа после лечения нормализовался (табл. 3).

Таким образом, у больных розацеа исходное содержание VEGF в сыворотке крови было достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом уровень VEGF не зависел от клинических проявлений заболевания (формы розацеа), но имел прямую корреляционную зависимость от длительности заболевания (был выше у больных с большей давностью заболевания — более 5 лет). Лечение приводило к снижению концентрации VEGF до нормальных показателей.

VEGF является мощным провокатором повышения проницаемости и вазодилатации сосудов. В свою очередь он влечет за собой продукцию энзимов (матриксметаллопротеаз), вызывая деградацию волокон дермы, поддерживающих кровеносные сосуды, провоцируя атонию стенок сосудов и повышая их хрупкость [21], что может иметь непосредственное отношение к механизму развития розацеа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Потекаев Н.Н.* Акне и розацеа. М: Бином 2007.
2. *Самцов А.В.* Акне и акнеформные дерматозы. М 2009.
3. *Rohrich R.J., Griffin J.R., Adams W.P.* Rhinophyma: review and update. Plast Reconstr Surg 2002; 110: 3: 860—869.
4. *Scheinfeld N.S.* Rosacea. Skinmed 2006; 5: 4: 191—194.
5. *Монахов К.Н., Якубовский А.В.* Эволюция представлений о происхождении и лечении розацеа. Пластическая хирургия и косметология 2009; Презентационный номер:79—88.
6. *Потекаев Н.Н.* Розацеа (этиология, клиника, терапия). М: Бином — СПб: Невский Диалект 2000.
7. *Быстрицкая Е.А., Быстрицкая Т.Ф., Чернакова Н.Н.* Комплексный подход к лечению розацеа, демодикоза и акне у пациенток средней возрастной группы. Клин дерматол и венерол 2006; 4: 29—31.
8. *Олисова О.Ю.* Патогенетические подходы в лечении стероидной розацеа. Эксп и клин дерматокосметол 2008; 5: 44—47.
9. *Кусая Н.В.* Особенности иммунного и цитокинового статуса у пациентов с демодикозом кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток 2009.
10. *Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A. et al.* Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 2007; 13: 8: 975—980.
11. *Culp B., Scheinfeld N.* Rosacea: A review. Pharm Ther 2009; 34: 1: 38—45.
12. *Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D.* Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 3: 327—344.
13. *Diamantis S., Waldotf H.A.* Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. J Drugs Dermatol 2006; 5: 1: 8—12.
14. *Ильина И.В., Санакоева Э.Г., Масюкова С.А.* Современный взгляд на патогенез розацеа. Эксп и клин дерматокосметол 2011; 1: 18—20.
15. *Del Rosso J.Q.* A status report on the medical management of rosacea: focus on topical therapies. Cutis 2002; 70: 5: 271—275.
16. *Weissenbacher S., Merkl J., Hildebandt B. et al.* Pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea: a randomized vehicle-controlled double-blind trial. Br J Dermatol 2007; 156: 4: 728—732.
17. *Кочергин Н.Г., Румянцева Е.Е., Кондрашов Г.В., Траксель Л.В.* Пимекролимус при иммунодерматозах. Рус мед журн 2003; 11: 17: 953—956.
18. *Hultsch T., Müller K.D., Meingassner J.G. et al.* Ascomycin macrolactam derivative SDZ ASM 981inhibits the release of granule-associated mediators and of newly synthesized cytokines in RBL 2H3 mast cells in an immunophilin-dependent manner. Arch Dermatol Res 1998; 290: 9: 501—507.
19. *Goldman D.* Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 6: 995—998.
20. *Chu C.Y.* The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. Br J Dermatol 2005; 152: 2: 396—399.
21. *Frank S., Hübner G., Breier G. et al.* Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. J Biol Chem 1995; 270: 21: 12607—12613.