



Кожный барьер при розацеа

Skin barrier in rosacea

Flavia Alvim Sant'Anna Addor

Received on 19.03.2014 Approved by the Advisory Board and accepted for publication on 05.09.2014 *

Study performed at MEDCIN Skin Institute – São Paulo (SP), Brazil. Financial Support: None.

Private clinic – São Paulo (SP), Brazil. ©2016 by Anais Brasileiros de Dermatologia

Аннотация

Согласно данным актуальных исследований роговой слой достоверно является метаболически активной структурой, а также имеет адаптивные функции и может играть регулируемую роль в реакции воспаления с активацией кератиноцитов, ангиогенеза и фиброплазии, интенсивность которой зависит, прежде всего, от интенсивности воздействия стимулирующего фактора.

На сегодняшний день опубликован ряд исследований, изучающих изменения кожного барьера при розацеа, но уже существующие данные показывают, что некоторые изменения, индуцированные воспалением, могут породить порочный круг, вызывающий продление обострений и ухудшение симптомов заболевания.

В данной статье собраны наиболее актуальные литературные данные о характеристиках и влиянии состояния кожного барьера на течение розацеа.

Ключевые слова:

Кателицидины; Кератиноциты; Розацеа; Потеря воды, Отсутствие чувствительности

Введение – общие данные о розацеа

Розацеа - хроническое заболевание кожи, приводящее к постоянным эпизодам гиперемии вследствие хронического воспаления и васкулопатии [1,2].

Несмотря на разнообразные проявления розацеа, обычно заболевание проявляется эритемой различной степени тяжести, которая появляется внезапно, сопровождающейся/не сопровождающейся папулезными элементами, акнеформными пустулами и телеангиэктазиями [3].

Высыпания локализуются преимущественно на лице и чаще встречаются у женщин, хотя генетические и этнические факторы могут повлиять на частоту встречаемости розацеа между полами, т.к. заболевание более характерно для представителей европеоидной расы, проживающих в северном полушарии. Все это приводит к разной встречаемости розацеа в различных географических регионах, но составляет в целом до 10% населения [3].

Предполагается мультифакторная природа розацеа: помимо генетической предрасположенности и даже типа кожи (чаще встречается у лиц с семейным анамнезом розацеа и более светлым

типом кожи, соответственно), которые обуславливают частоту обострений и длительность сосудистой реакции, внутренние факторы и факторы окружающей среды могут способствовать расширению сосудов; эти факторы, действуя по отдельности или сочетано, приводят к развитию дерматоза, выступая в качестве пусковых и отягчающих факторов [4].

Классически розацеа развивается вследствие действия раздражителей, вызывающих вазодилатацию, таких как инсоляция, горячая и / или острая еда и напитки, алкоголь, физическая активность, высокая температура окружающей среды или резкие изменения температуры, а также прием вазодилататоров (например, гипотензивных лекарственных средств) или препаратов, стимулирующих ангиогенез (например, топические глюкокортикоиды и топический третиноин) [5,6].

Все эти провоцирующие факторы вызывают гиперемии с прогрессирующим повреждением эндотелия и ангиогенез, а также воспалительные изменения в дерме с высвобождением ряда вазоактивных веществ, и ухудшением сосудистого каркаса, что напрямую отражается на эпидермисе. Вторичные инфекции, вызываемые микроорганизмами типа *Demodex*, особенно тип *folliculorum*, по-видимому, играют непосредственную роль в поддержании воспаления [7,8].

Единого мнения о понимании различных проявлений розацеа нет, что затрудняет классификацию заболевания. Национальное общество розацеа (*National Rosacea Society, NRS*), ранее классифицировавшее розацеа на 4 стадии, разработало новую классификацию в соответствии с клиническими данными, независимо от эволюционных или патогенетических аспектов заболевания (эритематозно-телангиэктатическая, папулопустулезная, фимарная и офтальмо-

розацеа) и только один вариант – гранулематозный [9,10].

Хотя все исследования розацеа демонстрируют гиперчувствительность кожи к термическим, химическим и даже биологическим раздражителям (подразумевается реакция кожи на колонизацию клещей рода *Demodex* и бактериальне. Инфекции.), до сих пор нет четкого понимания корреляции между клиническими проявлениями, повреждением кожного барьера (очевидно, присутствующим при любом воспалительном дерматозе) и сальной активностью кожи.

Цель

Данная статья ставит задачу провести полноценный обзор литературы, изучающий состояние кожного барьера при розацеа и его роль в этиопатогенезе заболевания, а также последствия этих изменений.

Характеристика кожного барьера при розацеа и этиопатогенез

Продукция кожного сала

Розацеа может возникать у пациентов с сухой кожей или с кожей с повышенным уровнем себоотделения и необязательно связана с типом кожи. Исследований, направленных на оценку определенных параметров кожного барьера у пациентов с розацеа, на сегодняшний день очень мало. Большинство исследований направлено на изучение секреции кожного сала, но некоторые авторы указывают на эпизоды заболевания, которые возникают на фоне сухости кожи.

Известно, что липиды, продуцируемые сальными железами, ответственны за трехмерную организацию поверхностных липидов кожи, тем самым обеспечивая целостность кожного барьера. Липиды кожи также обладают сильной

антимикробной активностью; помимо переноса молекул антиоксидантов на поверхность и проявления провоспалительных и противовоспалительных свойств, они участвуют в поддержании слабокислой рН [11].

Недавнее исследование, включавшее 135 пациентов, проходивших и не проходивших лечение розацеа, показало, что эритематозно-телангиэктатическая форма заболевания чаще встречается у пациентов с сухой кожей, чем у пациентов с жирной кожей [12].

Папуло-пустулезная форма розацеа рассматривалась в другом крупном исследовании, где оценивался уровень продукции кожного сала у пациентов с розацеа по сравнению с группой контроля: уровни продукции сальных желез были в норме, но со значительным снижением уровня гидратации. Даже после терапии миноциклином per os и клинического улучшения, изменений в продукции кожного сала не наблюдалось [13].

На сегодняшний день нет исследований, изучающих связь клинических форм розацеа с уровнем продукции сальных желез.

Исследование состава липидов кожного сала показало дисбаланс в концентрациях жирных кислот у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа: миристиновая кислота присутствовала в более высокой концентрации в кожном сале по сравнению с контрольной группой здоровых субъектов; в то время как насыщенные длинноцепочечные жирные кислоты (бегеновая, трикозановая и лигноцериновая), а также мононенасыщенная цис-11-эйкозановая кислота были в более низких концентрациях по сравнению с группой контроля [14].

Эти данные могут выступать аргументами того, что выработка кожного сала, в частности жирных кислот, может влиять на целостность кожного барьера у

пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа.

Инфекстация клещом рода *Demodex*, установленным отягощающим фактором воспаления при розацеа, по-видимому, чаще встречается у пациентов с изменениями кожного барьера; исследование дерматозов лица с преобладанием демодекса (периоральный дерматит, себорейный дерматит, стероидный дерматит и, собственно, розацеа), продемонстрировало более высокие уровни заражения на более сухой или более жирной коже по сравнению с кожей с нормальным уровнем гидратации и секрецией кожного сала [15].

Демодекс также чаще встречается у пациентов старше 30 лет.

Воспалительные изменения

Розацеа - дерматоз со сложной патофизиологией; пациенты с розацеа демонстрируют измененный врожденный иммунный ответ на внешние раздражители, способствующие развитию воспаления. С течением времени периоды воспаления приводят к фиброзу кожи. Несмотря на это не все пациенты с эритематозно-телангиэктатической формой розацеа с течением времени обязательно переходят в фимарную или папуло-пустулезную форму заболевания [16].

Врожденный иммунный ответ включает секрецию антимикробных пептидов (АМП) кератиноцитами, себоцитами и тучными клетками. Несмотря на то, что пептиды являются важным защитным барьером кожи, их экспрессия строго регулируется, т.к. они также могут вызывать повреждение тканей.

Среди АМП основное внимание в патофизиологии розацеа уделяется группе кателицидинов.

Кателицидины представляют собой семейство катионных АМП (как и

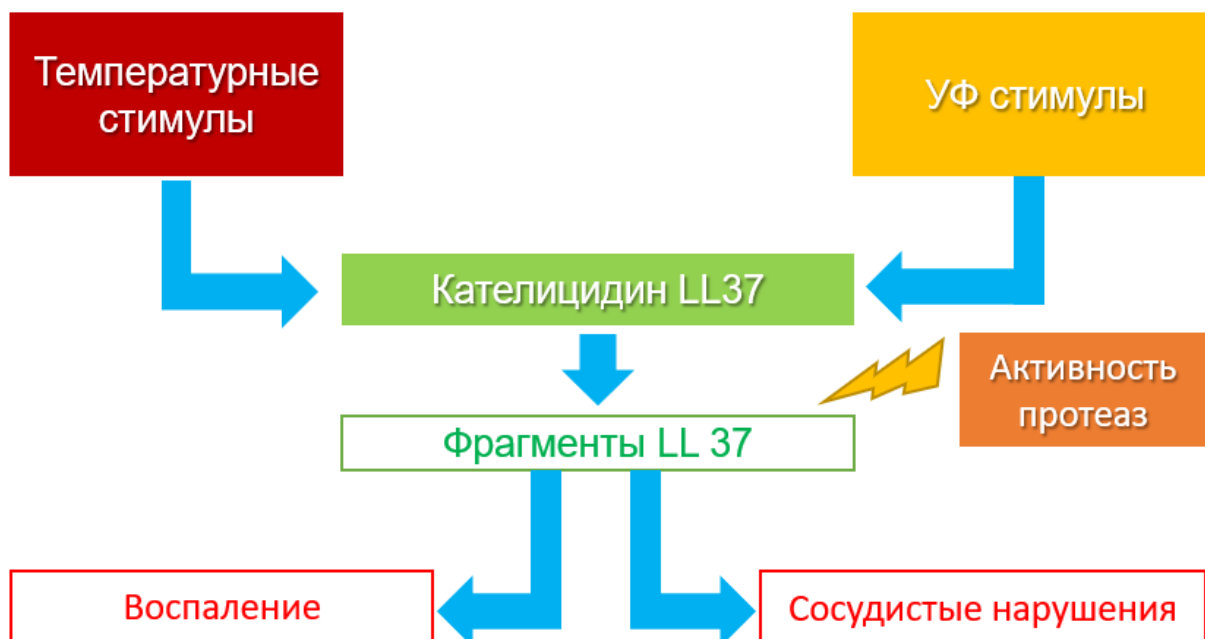


Рис.1 Роль кателицидина 37 в патогенезе розацеа. Стимулы окружающей среды увеличивают экспрессию кателицидина 37, фрагменты которого, полученные в результате активности протеаз, стимулируют воспалительный процесс и вызывают сосудистые нарушения у людей с розацеа

дефензины и гистатины), которые обнаруживаются в макрофагах и полиморфно-ядерных лейкоцитах [17].

В кератиноцитах здоровой кожи кателицидины обнаруживаются в малых концентрациях; в то же время их концентрация значительно повышается при повреждениях кожи или развитии инфекции. В коже при розацеа наблюдается более высокая концентрация кателицидинов; в нормальной коже этот АМП перерабатывается протеазами семейства калликреинов, в частности 5 и 7, что приводит к появлению другого пептида, кателицидина LL-37, продуцируемого только у людей [18].

Кателицидин LL-37 является важной молекулой во врожденном метаболизме и при воспалительных заболеваниях, таких как розацеа. Нарушение его структуры при розацеа приводит к образованию пептидных фрагментов, вызывающих воспаление, эритему и даже телеангиэктазии, как показано на Рис. 1 [19,20].

Факторами окружающей среды, вызывающими повышение уровня кателицидинов при розацеа являются:

- УФ-излучение: синтез витамина D, вызванный УФ-излучением, вызывает экспрессию кателицидинов в кератиноцитах;
- Присутствие клещей рода Demodex: хитиновый белок клещей активирует воспалительную реакцию в кератиноцитах, что связывает присутствие клещей с повышением активности протеаз и вызванного кателицидином воспаления [21].

Эпидермальное воспаление и более высокая концентрация кателицидинов приводит к нарушению синтеза липидов и образованию рогового слоя, влияя на барьерную функцию и, одновременно, благоприятствуя развитию классических симптомов розацеа (зуд, жжение и покалывание) [22].

Сосудистые изменения

Эритема средней части лица – основной признак розацеа, встречающийся при всех клинических формах заболевания и являющийся его первым и основным проявлением.

Во время вспышек заболевания, которые становятся все более интенсивными и частыми, они вызывают у пациента неприятные симптомы, такие как теплая на ощупь кожа, покалывание и жжение.

Вазодилатация, вызывающая эритему, а также сосудистые изменения, которые возникают с развитием дерматоза, такие как телеангиэктазии, исчезают из-за измененной вазоактивной реакции из-за нейроваскулярной дисфункции [23].

Эти изменения приводят к усилению кровотока, что вызывает ощущение тепла, особенно в наиболее пораженных областях.

Как было сказано выше, концентрация кателицидина LL-37 сильно увеличивается в очагах воспаления при розацеа. Этот пептид обладает провоспалительным действием и выполняет «сигнальную» функцию, влияя на рост сосудов, что приводит к ангиогенезу и неоваскуляризации [20].

У пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа наблюдается выраженное присутствие провоспалительных и вазорегуляторных генов даже при самых ранних формах заболевания. Также возникает преимущественно периваскулярный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, также с повышенным фактором роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ) [24].

Поражение лимфатических сосудов также имеет место и играет важную роль при розацеа, особенно при папулопустулезных и фимарных формах заболевания.

ФРСЭ также участвует в расширении лимфатических сосудов, но доказательств явления лимфангиогенеза нет [25].

Повышенная васкуляризация и дермальная вазодилатация способствуют увеличению трансэпидермальной потери воды, которая действует как стимул для пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [26].

Нейрогенные изменения

Нейрогенный аспект при розацеа сочетается с иммунными и сосудистыми изменениями через такие факторы, как прием острой пищи и психоэмоциональный стресс.

Физиологически дермальное субпапиллярное сплетение содержит более мелкие сосуды, включая вены, артериолы и капилляры; глубже обнаруживаются более крупные сосуды, которые в первую очередь модулируются симпатической внутренней реакцией (адренергический тип) [27].

Местные изменения температуры приводят к обострению вазодилатации или сужению сосудов, в дополнение к стимулу, вызванному альфа-адренорецепторами [28].

Эндотелиальные клетки, активированные в пораженной области, экспрессируют несколько молекул адгезии и рецепторов цитокинов, облегчая активацию и миграцию лейкоцитов, тем самым усиливая воспаление [16].

В недавних исследованиях представлены доказательства того, что рецептор TRPV1 (временный рецептор потенциального катионного канала 1), чувствительный к капсаицину, имеет более высокую экспрессию у пациентов с розацеа, что объясняет реакцию пациентов на контакт с продуктами, содержащими подобные вещества (некоторые духи, экстракты трав) [29,30].



Рис.2 Взаимосвязь между повреждением кожного барьера и воспалением кожи. Воспалительный процесс снижает барьерные функции кожи; расширение сосудов, также присутствующее при розацеа, возникает увеличение трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) с последующим снижением уровня гидратации эпидермиса, что является стимулом для развития и поддержания воспаления

Розацеа и «чувствительная кожа»

Все описанные выше явления действуют синергетически, способствуя развитию периваскулярного, кожного и эпидермального воспаления. Этот процесс вызывает ускорение пролиферации и дифференцировки эпидермиса, что приводит к функционально неполноценному роговому слою с низкой способностью притягивать и задерживать воду. Эти явления усиливают трансэпидермальную потерю воды, которая и так увеличивается из-за основного воспаления, усугубляя уменьшение доли воды в коже и ухудшая ее барьерную функцию, как показано на Рис. 2 [31].

РН поверхности кожи также претерпевает изменения вследствие изменений в роговом слое с увеличением и, как следствие, потерей антимикробной функции.

Описанные изменения клинически выражаются более низкой толерантностью к продуктам местного применения (мыло, горячая вода, вещества с низким рН (молочная кислота, ретиноевая кислота и т. д.), что приводит к ощущению жжения, зуда и покалывания, возможно, со снижением порога раздражения и формированием такого состояния, как «чувствительная кожа» [32]. Это состояние часто описывается у пациентов с розацеа.

Исследование с биофизическими измерениями у пациентов с папулопустулезной формой розацеа показало почти нормальный уровень продукции кожного сала сравнению со здоровыми людьми, но в то же время отмечалось значительное снижение уровня гидратации и повышение рН в центрально-лицевой области [33].

В 1997 году под эгидой Национального общества розацеа было проведено одно из крупнейших исследований с участием 1023 пациентов; 82% субъектов сообщали о раздражении кожи с ощущением жжения или покалывания при

использовании косметических продуктов, особенно обладающих наибольшим потенциалом воздействия на кожный барьер (отшелушивающие средства, мыла и тоники) [34].

Такую гиперчувствительность частично можно объяснить ранее поврежденным кожным барьером. Повреждение барьера было продемонстрировано на явлении повышенной трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ) как при папулопустулезной, так и при эритематозно-телеангиэктатической формах розацеа [22].

Помимо увеличения ТЭПВ и потери гидратации, происходит изменение врожденных иммунных функций, что приводит к увеличению продукции АМП, включая кателицидин. Эти явления не только связаны, но и совместно регулируются [35].

Некоторые свежие данные показывают, что в поврежденной нормальной коже или даже в коже с ирритантным дерматитом наблюдается тенденция к снижению экспрессии калликреина, включая 5 и 7 [36,37].

Имеются данные о том, что при розацеа паттерн врожденного иммунного ответа изменяется с повышением экспрессии рецептора TLR2 (Toll-подобный рецептор 2), что приводит к большей экспрессии кератиноцитами калликреина 5 [38,40].

Повреждение барьера, наблюдаемое при розацеа, возможно, еще больше усиливается из-за более повышенной экспрессии калликреина, которая обычно бывает нормальной или даже снижается при других воспалительных дерматозах [41].

Это усугубляет дисфункцию кожного барьера, клинически проявляясь в виде сухой или шелушащейся кожи, что также должно учитываться при терапии розацеа [42].

Некоторые исследования показали, что неадекватные продукты для местного

применения могут усугубить течение розацеа, а надлежащий уход может помочь восстановить кожный барьер, помогая контролировать симптомы болезни и воспаление [42,43]. Использование увлажняющих средств, увеличивающих уровень гидратации, уменьшает повреждение белков рогового слоя и нормализует количество липидов эпидермиса, которые в свою очередь выступают естественными физиологическими механизмами восстановления кожного барьера, уменьшая симптомы заболевания [43-45].

Заключение

Розацеа — это сложный дерматоз с воспалительными, нейрогенными и сосудистыми механизмами, при котором факторы окружающей среды могут оказывать как отрицательное, так и положительное влияние. Улучшение барьерной функции кожи может значительно уменьшить симптомы заболевания за счет как разрешения воспаления, так и исключения контакта с местными раздражающими агентами. Эти два фактора являются основополагающими в удачном исходе терапии розацеа.

Литература

1. **Berg M, Lidén S.** An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69:419-23.
2. **Bonamigo RR.** Rosacea: risk factors, etiology and pathogenesis. *An Bras Dermatol* 1999; 74:621-4
3. **Wilkin JK.** Rosacea. *Pathophysiology and treatment.* *Arch Dermatol.* 1994; 130:359-62.
4. **Berg M, Lidén S.** An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69:419-23.
5. **Crawford GH, Pelle MT, James WD.** Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:327-41.

6. **Buechner AS.** Rosacea: An Update. *Dermatology*. 2005; 210:100-8.
7. **Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K.** Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol*. 2012; 61:1504-10.
8. **Forton FM.** Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:19-28.
9. **Jansen T.** Clinical presentations and classification of rosacea. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138: S192-200.
10. **Jansen T, Plewig G.** Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med*. 1997; 90:144-50.
11. **Zouboulis CC.** Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004; 22:360-6.
12. **Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, Wilhelm K, Marticou L, Baltas E, et al.** An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol*. 2013; 169:555-62.
13. **Ní Raghallaigh S, Powell FC.** Epidermal hydration levels in rosacea patients improve after minocycline therapy. *Br J Dermatol*. 2014; 171:259-66.
14. **Ní Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, Brennan L, Powell FC.** The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. *Br J Dermatol*. 2012; 166:279-87.
15. **Zhao YE, Peng Y, Wang XL, Wu LP, Wang M, Yan HL, et al.** Facial dermatosis associated with Demodex: a case-control study. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011; 12:1008-15.
16. **Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ.** New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69: S15-26.
17. **Wang G.** Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014; 7:545-94.
18. **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; 13:975-80.
19. **Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, et al.** Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J*. 2006; 20:2068-80.
20. **Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J.** Cathelicidin LL-37: An Antimicrobial Peptide with a Role in Inflammatory Skin Disease. *Ann Dermatol*. 2012; 24:126-35.
21. **Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R.** Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004; 150:1136-41.
22. **Torok HM.** Rosacea skin care. *Cutis*. 2000; 66:14-6.
23. **Del Rosso JQ.** Advances in Understanding and Managing Rosacea: Part 1. Connecting the Dots Between Pathophysiological Mechanisms and Common Clinical Features of Rosacea with Emphasis on Vascular Changes and Facial Erythema *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012; 5:16-25.
24. **Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al.** Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011; 15:2-11.
25. **Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al.** Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011; 15:53-62.
26. **Voegeli R, Rawlings AV, Doppler S, Schreier T.** Increased basal transepidermal water loss leads to elevation of some but not all stratum corneum serine proteases. *Int J Cosmet Sci*. 2008; 30:435-42.
27. **Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al.** Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011; 15:53-62.
28. **Johnson JM, Kellogg DL Jr.** Local thermal control of human cutaneous circulation. *J Appl Physiol* (1985). 2010; 109:1229-38.
29. **Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA.** Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev*. 2007; 87:165-217.
30. **Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, et al.** Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2012; 132:1253-62.

31. **Tagami H, Kanamaru Y, Inoue K, Suehisa S, Inoue F, Iwatsuki K, et al.** Water sorption-desorption test of the skin in vivo for functional assessment of the stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1982; 78:425-8.
32. **Lev-Tov H, Maibach HI.** The sensitive skin syndrome. *Indian J Dermatol.* 2012; 57:419-23.
33. **Ní Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, Brennan L, Powell FC.** The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. *Br J Dermatol.* 2012; 166:279-87.
34. **Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R.** Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004; 150:1136-41.
35. **Elias PM.** The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol.* 2007; 29:3-14.
36. **Xie H, Li L, Xiong LD, Liao F, Zhang GR.** [The changes of skin barrier of patients with different facial dermatitis and the comparison of CE and KLK5]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013; 44:940-4, 998.
37. **de Koning HD, van den Bogaard EH, Bergboer JG, Kamsteeg M, van Vlijmen-Willems IM, Hitomi K, et al.** Expression profile of cornified envelope structural proteins and keratinocyte differentiation-regulating proteins during skin barrier repair. *Br J Dermatol.* 2012; 166:1245-54.
38. **Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al.** TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:688-97.
39. **Meyer-Hoffert U, Schröder JM.** Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011; 15:16-23.
40. **Coda AB, Hata T, Miller J, Audish D, Kotel P, Two A, et al.** Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:570-7.
41. **Del Rosso JQ.** Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers, and photoprotectants. *Cutis.* 2005; 75:17-21.
42. **Levin J, Miller R.** A Guide to the Ingredients and Potential Benefits of Over-the-Counter Cleansers and Moisturizers for Rosacea Patients. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011; 4:31-49.
43. **Rawlings AV, Harding CR.** Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2004; 17:43-8.
44. **Pelle MT, Crawford GH, James WD.** Rosacea: II. therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:499-512.
45. **Loden M.** Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4:771-88.

Оригинал научной работы
можно найти по [ССЫЛКЕ](#)