

Музыченко А.П., Лукьянов А.М.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Muzychenka H.P., Lukyanau A.M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Эффективность применения Роаккутана (изотретиноина) при периоральном дерматите

Efficiency of systemic treatment with Roaccutane (isotretinoine) in patients with perioral dermatitis

Резюме

Обычные методы лечения периорального дерматита включают топические и системные тетрациклины, метронидазол и препараты азелаиновой кислоты. Однако такое лечение может оказаться неэффективным или обеспечить только временный эффект. Мы изучили результаты 2-месячного курса лечения 5 мг изотретиноина с последующим наблюдением в течение 1 года 8 пациентов с хроническим рецидивирующим периоральным дерматитом, рефрактерным к традиционным методам лечения. У всех пациентов на протяжении 1 года наблюдения рецидивов заболевания не возникало. Со стороны кожи и слизистых оболочек развивались характерные для изотретиноина побочные эффекты. Данное лекарственное средство является терапевтической альтернативой для пациентов с хронически и торпидно протекающими формами периорального дерматита, а также формами, резистентными к стандартным методам лечения.

Ключевые слова: периоральный дерматит, изотретиноин, индекс тяжести периорального дерматита, качество жизни.

Resume

Conventional treatment modalities of perioral dermatitis include topical and oral tetracyclines, topical metronidazole and azelaic acid. However, such therapies may fail or offer only transient results. We studied the outcome of a 2-month course of 5 mg isotretinoin with a 1-year follow-up in 8 patients suffering from chronic or recurrent perioral dermatitis refractory to or dependent on long-term conventional treatments. At 1-year follow-up, all patients remained free of perioral dermatitis recurrences. The muco-cutaneous side effects were similar to those already known for isotretinoin. Isotretinoin represents a valuable therapeutic alternative for patients suffering from chronic or recurrent perioral dermatitis refractory to or dependent on conventional treatment options.

Key words: perioral dermatitis, isotretinoin, perioral dermatitis severity index, quality of life.

Периоральный дерматит (розацеаподобный дерматит, дерматит стюардесс) – мультифакториальное заболевание с преимущественным поражением кожи области лица, в развитии которого важное значение имеют экзогенные факторы. Дерматоз склонен к хроническому рецидивирующему течению. Для клиники характерным считается формирование микропапул, папуловезикул, иногда папулопустул на диффузно-воспалительной, эритематозной коже с периоральным расположением вышеперечисленных элементов [5]. Впервые заболевание описано в 1957 г. Frumess G. и Lewis H. как светочувствительный себорейный дерматит, а термин «периоральный дерматит» был предложен Mihan R. и Ayres S. в 1964 г.

Многие авторы считают заболевание самостоятельной единицей, другие рассматривают его как форму себорейного дерматита или как атипичную форму розацеа [10, 11].

Основное значение в развитии периорального дерматита отводят злоупотреблению косметическими продуктами, содержащими галогены, моющими средствами, зубными пастами (фторсодержащими), длительному применению наружных фторированных топических кортикостероидов (ТКС). Дискутируется причинная роль активизации хеликобактерной инфекции желудка, а также очагов хронической фокальной инфекции. «Фоновыми» для дерматоза принято считать хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, гормональные дисфункции. Имеется ряд указаний на возможную связь между периоральным дерматитом и приемом оральных контрацептивов. Считается, что чаще клиника заболевания развивается у индивидуумов с сухой, склонной к атопии кожей. Показано, что солнечный свет и ультрафиолетовые облучения могут ухудшить течение дерматоза, кроме того, вероятность развития заболевания гораздо выше в популяции преимущественно с I-II фототипом кожи (кельтский тип кожи) [12–14, 31, 32]. Роль клещей *Demodex folliculorum* при периоральном дерматите неоднозначна [4, 8]. В настоящее время полагают, что увеличение плотности *Demodex folliculorum* является вторичным явлением, связанным с избыточным применением косметических средств и терапией топическими стероидами [6].

Сведения о частоте данного дерматоза в различных климато-географических зонах в значительной степени разнятся от 0,5% до 3% [2]. По данным дерматовенерологической службы Республики Беларусь, в 2011 г. зарегистрировано 3097 новых случаев диагноза «Периоральный дерматит», что составило 32,3% от общего количества заболеваний группы «L71 Розацеа».

Дерматоз чаще встречается у молодых женщин в возрасте 20–30 лет, однако в последнее время в связи с ростом употребления косметики населением в целом, наблюдается рост регистрации новых случаев у подростков и молодых мужчин [12–14]. Особенности клиники периорального дерматита отражены в табл. 1.

Периоральный дерматит имеет не только медицинское, но и социальное значение, поскольку пациенты, сохраняя трудоспособность, фактически вынуждены долгое время находиться на амбулаторном и даже стационарном лечении. Кроме того, длительное существование высыпаний на коже лица приводит к вторичным невротическим расстройствам, хроническим мигреням (следствием которых являются

Распространенность периорального дерматита среди населения Европы одна из самых высоких в мире и составляет 1,6% от всех дерматологических заболеваний. Ежегодно отмечается значительный рост заболеваемости, преимущественно в развитых странах.

Таблица 1
Клинические характеристики периорального дерматита

Гендерные особенности	Страдают преимущественно молодые женщины
Типичная локализация	Окружность рта, носогубные складки, кожа лба, щек, периорбитальная область, в процесс может вовлекаться вся поверхность лица и даже шеи
Патогномоничные признаки	<ul style="list-style-type: none"> ■ Наличие узкой полоски кожи, прилегающей к красной кайме губ, свободной от высыпаний ■ Телеангиоэктазии отсутствуют
Течение дерматоза	Хроническое с периодами обострения
Провоцирующие обострения факторы	<ul style="list-style-type: none"> ■ Горячая, острая пища ■ Алкоголь ■ Инсоляция
Локальный статус	<ul style="list-style-type: none"> ■ Узелковые и псевдопустулезные высыпания на фоне диффузной эритемы ■ Папулы склонны к группировке и не связаны со структурой фолликула

снижение трудоспособности, замкнутость, нежелание находиться в коллективе), осложнениям во внутрисемейных взаимоотношениях [28, 29].

Выбор препарата или метода лечения зависит обычно от степени тяжести и стадии периорального дерматита, что объясняется невыясненной этиологией заболевания. Успешная стратегия терапии предполагает отмену всех наружных средств. Такая тактика в литературе получила название «нулевая терапия». Препаратами первого выбора традиционно считаются тетрациклины. В качестве наружной терапии успешно применяются метронидазол, азелаиновая кислота, топические ингибиторы кальциневрина (пимекролимус, такролимус) [2, 12–23]. Назовем основные подходы к терапии периорального дерматита:

- отмена всех ТКС, косметических средств, галогенсодержащих средств гигиены;
- предупреждение пациента о возможном ухудшении состояния после отмены ТКС;
- назначение:
 - системно: тетрациклинов (длительно в субтерапевтических дозировках – 4-недельный курс);
 - местно: тетрациклина, эритромицина либо метронидазолового крема 1%-го;
 - топических ингибиторов кальциневрина – Такролимуса, Пимекролимуса;
 - узкополосной фототерапии (311 нм) / nbUVB;
 - Адапалена (синтетический аналог ретиноевой кислоты).

И все же терапия периорального дерматита до настоящего времени остается сложной задачей. Даже при соблюдении всех существующих рекомендаций и клинических протоколов бывает трудно предсказать эффективность избранной методики у конкретного индивидуума, особенно при хроническом, часто рецидивирующем течении заболевания.

В последнее время появляется все больше сообщений о перспективности разработок и применения в практике методик терапии розацеаподобных дерматозов препаратами ретиноевой кислоты [24–27]. Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) является синтетическим ретиноидом, дериват ретинола в дерматологии в основном применяется для лечения тяжелых (кистозных и конглобатных), резистентных к

другим видам терапии форм акне. Опыт широкого использования изотретиноина составляет более 30 лет.

Доказана высокая терапевтическая эффективность препарата при некоторых болезнях придатков кожи (угри) в стандартной дозе от 0,5 до 1,0 мг/кг массы тела в течение 4 месяцев при достижении суммарной дозы в 120–140 мг/кг. Вместе с тем есть новые доказательства того, что применение препарата в гораздо более низких дозах (5 мг/сут) сравнимо по эффективности и не сопровождается развитием выраженных побочных реакций. Стратегия применения низких доз изотретиноина позволяет назначать препарат более длительно, а также рассматривать его в качестве противорецидивной меры при целом ряде нозологий. Использование низкодозированных методик практически полностью снимает перед врачом такие острые проблемы применения изотретиноина, как возрастные ограничения (в публикациях указывается на успешное использование низких доз у подростков в периоде пубертата) и курение (в литературе проводятся аналогии между высокими дозами изотретиноина и развитием тяжелых форм никотиновой зависимости), а также ряд других. Появляются сообщения о пролонгированном применении низких доз изотретиноина в косметологической практике с целью антивозрастного омоложения. Вместе с тем следует отметить, что тератогенность при любом из вариантов применения изотретиноина остается актуальной и самой важной проблемой для врача, планирующего его назначение у женщин детородного возраста [25, 30].

Основными фармакологическими свойствами лекарственного средства являются нормализующее влияние на процессы кератинизации клеток эпидермиса, себосупрессивное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Кроме того, ретиноиды влияют на процессы клеточного роста, дифференцировки, морфогенеза и апоптоза, тормозят метастазирование опухолей и злокачественный рост клеток, изменяют когезивные свойства клеток. Все это способствовало расширению показаний к использованию изотретиноина не только при акне и розацеа, но и в терапии широкого круга воспалительных и даже злокачественных заболеваний кожи [1, 7, 12–14, 24].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка терапевтической эффективности изотретиноина при торпидно протекающих формах периорального дерматита.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническая эффективность применения различных методик терапии изучена у 27 пациентов с диагнозом по МКБ 10-го пересмотра «L71.0 Периоральный дерматит». Все лица, включенные в исследование, проходили обследование и лечение на базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска.

Пациенты в зависимости от способа лечения были распределены на две клинические группы.

Первая клиническая группа (группа 1): 19 пациентов (16 женщин и 3 мужчин), средний возраст – $36,4 \pm 1,1$ года, – получала лечение согласно Клиническим протоколам диагностики и лечения заболеваний кожи

и подкожной клетчатки, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь (Приказ № 142 от 25.02.2008). В комплексное лечение были включены метронидазол, доксициклин, антигистаминные препараты, тиосульфат натрия, мультиэнзимы, энтеросорбенты, наружные средства (топические средства, содержащие 1%-й метрогил) и физиотерапевтические методики (УВЧ), косметологические манипуляции (криомассаж).

Вторая клиническая группа (группа 2): 8 пациентов (6 женщин и 2 мужчин), средний возраст – $35,3 \pm 1,2$ года. В качестве системной терапии пациенты группы 2 получали Роаккутан (изотретиноин) в суточной дозе 5 мг без учета массы тела на протяжении 2 месяцев.

Разработанные критерии включения пациентов в исследование (исключения из него) представлены в табл. 2.

Для оценки тяжести течения периорального дерматита использовали клинический балльный индекс количественного учета объективных симптомов периорального дерматита – «Scoring of Skin Lesions with the Perioral Dermatitis», индекс тяжести периорального дерматита (ИТПОД) [3, 9]. Каждый из ключевых признаков (эритема, папулы, шелушение) градуировался по шкале от 0 до 3 баллов, включая промежуточные величины (0,5; 1,5 и 2,5). ИТПОД определяется как сумма баллов по трем признакам и может находиться в диапазоне значений от 0 до 9. У пациентов с показателем ИТПОД от 0,5 до 2,5 заболевание протекает в легкой степени, тяжелая степень заболевания имеет показатель ИТПОД от 6,0 до 9,0. Критерии оценки степени тяжести периорального дерматита представлены в табл. 3.

Для динамической оценки влияния кожного заболевания на показатели качества жизни применяли неспецифический опросник – «The Dermatology Life Quality Index / DLQI», вариант индекса (Finlay A.Y., 1994), адаптированный и русифицированный Кочергиным Н.Г. (2001 г.) как «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ). ДИКЖ состоял из 10 пунктов. Оценочные показатели ДИКЖ – 4-балльная система, от 0 до 3 баллов. Максимальная сумма баллов – 30, качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов. При анализе результатов проводили детализацию по 6 разделам – симптомы и ощущения, ежедневная деятельность, отдых (досуг), работа и учеба, межличностные отношения, лечение.

Таблица 2

Критерии включения пациентов в исследование (исключения из него)

Критерии включения пациентов в исследование	Критерии исключения пациентов из исследования
<ul style="list-style-type: none"> ■ Пациенты (мужчины и женщины) с верифицированным диагнозом «Периоральный дерматит» в возрасте от 14 до 60 лет; ■ пациенты с частотой рецидивов 4 и более в год; ■ отсутствие терапии системными ретиноидами в течение последних 2 лет; ■ пациенты, комплаентные к лечению и наблюдению в течение 1-го года; ■ пациенты, подписавшие информированное согласие 	<ul style="list-style-type: none"> ■ пациенты в возрасте до 14 лет; ■ пациенты с тяжелой соматической и психо-неврологической патологией; ■ пациенты с гиперчувствительностью и аллергией к используемым препаратам; ■ женщины, беременные или планирующие беременность во время исследования

Таблица 3
Критерии оценки степени тяжести периорального дерматита

Диапазоны степени тяжести течения периорального дерматита в баллах	
Легкая	0,5–2,5 балла
Средняя	3–5,5 балла
Тяжелая	6–9 баллов

Клиническую эффективность терапевтических мероприятий в группах оценивали по абсолютному и относительному количеству различных исходов и по шкале эффективности терапии в баллах (табл. 4).

Оценку отдаленных результатов лечения проводили с помощью учета числа обострений за 12 месяцев наблюдения после проведения терапии. Все женщины детородного возраста прошли обследование на беременность до начала терапии Роаккутаном, а также подписали информированное согласие, в котором им было настоятельно рекомендовано использовать средства гормональной и иной контрацепции во избежание нежелательной беременности во время приема препарата и в течение 4 недель после его отмены. Статистическая обработка результатов проведена с применением пакета статистических программ Statistica 6.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность хронизации дерматоза в исследуемых группах составляла от 7 месяцев до 6 лет, при этом 66,7% случаев приходилось на возраст 20–30 лет. До установления правильного диагноза 29,6% пациентов (8) проходили терапию у дерматолога по поводу себорейного или контактного аллергического дерматита, при этом длительное время (от 1 месяца до 2–3 лет) использовали в качестве наружного лечения ТКС различных классов активности (I–IV). Данное обстоятельство способствовало развитию вторичной атрофии кожи лица, формированию нетипичных для классической картины периорального дерматита телеангиоэктазий и повышению резистентности к топическим негормональным/гормональным средствам.

В группах обследованных выявлена связь между торпидным течением заболевания и некоторыми провоцирующими факторами (рис. 1).

Таблица 4
Шкала эффективности проведенной терапии в баллах

Клиническая ремиссия	Полное отсутствие жалоб со стороны пациента, полный регресс морфологических элементов сыпи в очагах поражения и отсутствие свежих высыпаний	5 баллов
Значительное улучшение	Полное отсутствие субъективных ощущений, регресс более 70% воспалительных элементов	4 балла
Улучшение	Частичный регресс (более 50%) воспалительных элементов	3 балла
Отсутствие клинического эффекта	Проводимая терапия не обеспечивает позитивных изменений клинических данных, имевших место до начала лечения	2 балла
Ухудшение	В процессе лечения наблюдается утяжеление кожного процесса, развитие осложнений и побочных эффектов, появление новых высыпаний на фоне уже имеющихся	1 балл



Рис. 1. Факторы-триггеры периорального дерматита в обследованных группах

«Фоновая» сопутствующая патология прослежена у 48,1% (13) пациентов: у 22,2% (6) женщин имелись нарушения овариально-менструального цикла, у 40,7% (11) пациентов – патология желудочно-кишечного тракта, у 11,1% (3) – очаги хронической инфекции в ротовой полости. Осложнение периорального дерматита контаминацией *Demodex folliculorum* наблюдали у 14 (51,9%) пациентов (учитывали диагностически значимый критерий – 5 и более особей в 1 см²).

Из субъективных ощущений преобладали чувство жжения, парестезий и «стянутости» кожи – 51,9% (14) пациентов. Кроме этого, 18,5% (5) обследованных жаловались на незначительный зуд, возникающий периодически. У 29,6% (8) пациентов субъективные ощущения отсутствовали.

Клиническая картина была типичной и характеризовалась наличием гиперемированных полусферических, преимущественно милиарных папул, не связанных с пилосебацейным комплексом, псевдопустул и папулосквамозных высыпаний, располагающихся на эритематозном фоне. Характерным диагностическим признаком являлась свободная от высыпаний кожа в виде узкого анемичного ободка вокруг красной каймы губ. Согласно топографии высыпаний, у 44,5% (12) пациентов наблюдали периоральный вариант дерматоза, у 22,2% (6) – периорбитальный и у 33,3% (9) – смешанный.

По степени тяжести течения заболевания (ИТПОД) пациенты распределились следующим образом: средняя степень ($4,3 \pm 0,6$ балла) наблюдалась у 63% (17) пациентов; тяжелая ($7,6 \pm 0,8$ балла) – у 37% (10).

У 85,2% (23) пациентов по результатам тестирования отмечали снижение уровня качества жизни. Средний показатель ДИКЖ в группах составил $14,7 \pm 0,6$; при этом более выраженное снижение качества жизни наблюдали у женщин – $15,8 \pm 0,8$, в то время как у мужчин данный показатель составлял $10,2 \pm 1,0$ балла ($p < 0,05$).

Выявлена корреляция ДИКЖ со степенью тяжести заболевания: при увеличении показателей степени тяжести периорального дерматита

наблюдалось более выраженное снижение качества жизни ($r=+0,33$ при $p<0,01$).

При оценке клинической эффективности проведенного лечения ни в одной из групп не было отмечено случаев ухудшения состояния локального статуса. При проведении стандартной терапии клиническая ремиссия была достигнута у 10,5% пациентов, при назначении изотретиноина – у 75,0% ($\chi^2 = 3,75$ при $p<0,05$). Сравнительные данные клинической эффективности проведенной терапии представлены в табл. 5.

В группе стандартной терапии ИТПОД до начала лечения в среднем по группе составлял $5,7 \pm 1,4$; а в группе 2 (Роаккутан) – $5,5 \pm 1,7$ балла, т.е. исходные показатели ИТПОД в сравниваемых группах были сопоставимы и не имели статистически значимых различий ($p>0,05$).

После проведения лечения с использованием традиционных средств индекс ИТПОД уменьшился в 2,5 раза (с $5,7 \pm 1,4$ до $2,3 \pm 1,5$ балла). После терапии изотретиноином отмечалось прогрессивное снижение ИТПОД в 6,9 раза (с $5,5 \pm 1,7$ до $0,8 \pm 0,5$) (рис. 2). Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения изотретиноина в достижении клинической ремиссии, в отличие от стандартных методов лечения периорального дерматита.

Изотретиноин хорошо переносился пациентами, из побочных эффектов наблюдались ретиноидный дерматит и хейлит у 25,0% (2) пациентов. Изменений со стороны биохимических показателей крови обнаружено не было.

За 12 месяцев динамического наблюдения у 87,5% пациентов, получивших курс изотретиноина, сохранялась клиническая ремиссия. В то же время в группе сравнения клиническая эффективность была ниже и у 57,9% пациентов отмечались рецидивы заболевания, которые требовали проведения повторных курсов лечения.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением периорального дерматита выявлено значительное ухудшение показателей качества жизни по версии индекса ДИКЖ. Более выраженное снижение ДИКЖ наблюдали у женщин – $15,8 \pm 0,8$, в то время как у мужчин данный показатель составлял $10,2 \pm 1,0$ балла ($p<0,05$). Прослежена прямая корреляция ДИКЖ со степенью тяжести заболевания: при увеличении показателей степени тяжести периорального дерма-

Таблица 5

Клиническая эффективность различных методов лечения периорального дерматита

Группы обследованных пациентов	Непосредственные результаты лечения					
	в баллах	число случаев, абс./%				
		ухудшение	без эффекта	улучшение	значительное улучшение	клиническая ремиссия
Группа 1 (n=19)	$3,58 \pm 0,11$	0	1/5,3%	8/42,1%	8/42,1%	2/10,5%
Группа 2 (n=8)	$4,75 \pm 0,14^*$	0	0	0	2/25,0%	6/75,0%

Примечание: * – статистически значимые различия с группой стандартной терапии, $p<0,001$.

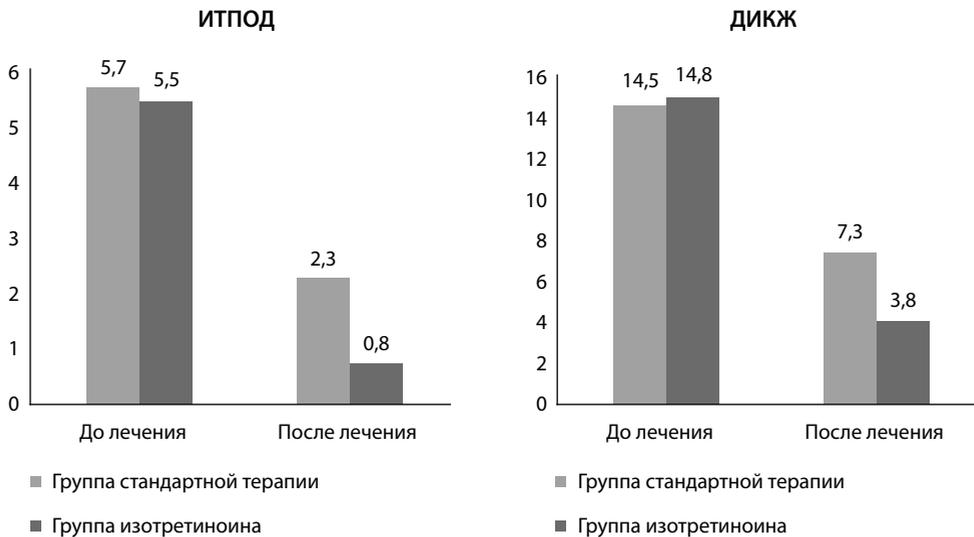


Рис. 2. Динамика индексов ИТПОД и ДИКЖ у пациентов при различных методах лечения (в баллах)

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с результатами до лечения.

тата характерно более выраженное снижение показателя ДИКЖ ($r=+0,33$ при $p<0,01$).

- При проведении терапии периорального дерматита низкими дозами Роаккутана (5 мг/сут) все пациенты отмечали хорошую переносимость лекарственного средства на протяжении всего курса. Возникновения значимых побочных реакций не было отмечено. Оценка эффективности сравниваемых методик по проценту клинической ремиссии позволяет говорить о более высоких показателях при системном применении Роаккутана – 75% по отношению к 10,5% пациентов, получавших лечение стандартными методиками; $\chi^2=3,75$, при $p<0,05$. Прогрессивное снижение индекса ИТПОД к моменту окончания лечения в исследуемой группе достоверно превзошло аналогичный показатель в группе сравнения в 2,7 раза ($p<0,001$).
- Качество жизни пациентов по версии ДИКЖ, получавших Роаккутан, к концу курса терапии было достоверно более высоким по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения (3,8; 7,3; $p<0,001$).
- Пролонгация клинической ремиссии до 12 месяцев наблюдения достигнута у 87,5% в исследуемой группе (Роаккутан) по сравнению с 52,1% в группе контроля ($p<0,001$).
- Роаккутан (изотретиноин) может рассматриваться в качестве терапевтической альтернативы у пациентов с хроническим торпидным осложненным течением периорального дерматита, а также резистентными к стандартным методам лечения формами дерматоза. Роаккутан (изотретиноин) в таких случаях целесообразно назначать по 5 мг/сут без учета массы тела на протяжении 2 месяцев.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич, В.П. Системные ретиноиды в дерматологии / В.П. Адашкевич. – Минск, Светоч, 2005. – С. 112.
2. Адашкевич, В.П. Периоральный дерматит: клиническая картина, диагностика, лечение // *Consilium medicum*. – 2008. – № 1. – С. 17–20.
3. Адашкевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адашкевич. – М.: Мед. книга, 2004. – 165 с.
4. Олисова, О.Ю. Периоральный дерматит / О.Ю. Олисова, С.А. Громова // *Рус. мед. журн.* – 2003. – Т. 11, № 17. – С. 972–975.
5. Breit, R. Die periorale Dermatitis: Eine Therapeutische Herausforderung. Plewig G, Wolff H (Hrsg.) *Fortschritte der Praktischen Dermatologie und Venerologie*. Band 16. Berlin: Springer, 1999. – P. 545–549.
6. Dolenc-Voljc, M. Density of Demodex folliculorum in perioral dermatitis / M. Dolenc-Voljc, M. Pohar, T. Lunder // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2005. – Vol. 85. – № 3. – P. 211–215.
7. Lehmann, P. Periorale Dermatitis / In: Plewig G., Kaudewitz P., Sander C.A. (Hrsg) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. Bd 19. Berlin: Springer, 2005. – P. 515–517.
8. Schofer, H. Rosacea: Klinik und aktuelle Therapie / H. Schofer // Stuttgart: Georg Thieme Verlag. – 2003. – P. 35–40.
9. Wollenberg, A. Scoring of Skin Lesions with the Perioral Dermatitis / A. Wollenberg, T. Opiel // *Severity Index (PODSI)*. *Acta Dermato-Venereol.* – 2006. – Vol. 3 (86). – P. 251–252.
10. Sneddon, I. Perioral dermatitis // *Br. J. Dermatol.* – 1972; 87 : 430–4.
11. Wilkinson, D.S. What is perioral dermatitis? // *Int. J. Dermatol.* – 1981; 20 : 485–6.
12. Bologna, J.L., Jorizzo, J.L., Rapini, R.P. *Bologna: Dermatology*, 2nd ed. MOSBY, Elsevier, 2008, 2391 p.
13. Wolff, K., Johnson, R.A. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, sixth edition. Mc Grow-Hill, 2009, 1114 p.
14. Burns, T., Breathnach, S., Cox, N., Griffiths, C. *Rook's Textbook of Dermatology*, Eighth edition, Wiley-Blackwell, 2010, pp. 80.14.
15. Wilson, R.G. Topical tetracycline in the treatment of perioral dermatitis // *Arch. Dermatol.* – 1979; 115 : 637.
16. Vien, N.K., Munkvad, J.M., Nielsen, A.O. et al. Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1991; 24 : 258–60.
17. Weber, K., Thurmayr, R., Meisinger, A. A topical erythromycin preparation and oral tetracycline for the treatment of perioral dermatitis: placebo-controlled trial // *J. Dermatolog. Treat.* – 1993; 4 : 57–9.
18. Opiel, T., Pavicic, T., Kamann, S. et al. Pimecrolimus cream (1%) efficacy in perioral dermatitis – results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2007; 21 : 1175–80.
19. Schwarz, T., Kreislermaier, I., Bieber, T. et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of 1% pimecrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008; 59 : 34–40.
20. Richey, D.F., Hopson, B. / Photodynamic therapy for perioral dermatitis // *J. Drugs. Dermatol.* – 2006; 5 : 12–6.
21. Jansen, T. Perioral dermatitis successfully treated with topical adapalene // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2002; 16 : 175–7.
22. Hall, C.S., Reichenberg, J. Evidence based review of perioral dermatitis therapy // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2010 Aug.; 145 (4) : 433–44.
23. Gerber, P.A., Neumann, N.J., Ruzicka, T., Bruch-Gerharz, D. Perioral dermatitis following treatment with tacrolimus // *Hautarzt.* – 2005. Oct. ; 56 (10) : 967–8.

24. Smith, K.W. Perioral dermatitis with histopathologic features of granulomatous rosacea: successful treatment with isotretinoin // *Cutis*. – 1990 Nov. ; 46 (5) : 413–5.
25. Rademaker, M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? // *Australas. J. Dermatol.* – 2012, Sep. 26. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x.
26. Park, H., Del Rosso, J.Q. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2011. Sep. ; 4 (9): 54–61.
27. Parodi, A., Drago, F., Paolino, S., Cozzani, E., Gallo, R. Treatment of rosacea // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2011. Nov. ; 138, Suppl. 3 : S211–4.
28. Chuh, A., Wong, W., Zawar, V. The skin and the mind // *Aust. Fam. Physician.* – 2006. – Sep. ; 35 (9) : 723–5.
29. Wilsch, L., Hornstein, O.P. Statistical studies and results of treatment of patients with perioral dermatitis // *Z. Psychosom. Med. Psychoanal.* – 1976 ; 22 : 115–25.
30. Ling, T.C., Hight, A.S. Isoretinoin associated with craving for cigarettes // *Br. J. Dermatol.* – 2000. Jan. ; 142 (1) : 198–9.
31. Cribier, B. Physiopathology of rosacea. Redness, telangiectasia, and rosacea // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2011. Sep. ; 138. Suppl. 2 : S129–37.
32. Chosidow, O., Cribier, B. Epidemiology of rosacea: updated data // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2011. Sep. ; 138. Suppl. 2 : S124–8.

Поступила в редакцию 17.01.2013 г.

Контакты:

e-mail: alexlukyanau@gmail.com