

Н.С. Сирмайс<sup>1,2</sup>, М.В. Устинов<sup>1,3</sup>, Л.Ф. Киселева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, филиал «Пресненский», Россия

<sup>3</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, филиал «Зеленоград», Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер», Россия

## Сравнительная клиническая эффективность современных методов терапии при торpidно протекающих формах розацеа\*

### Ключевые слова

Торpidно протекающие формы розацеа, метронидазол, доксициклин, изотретиноин.

Розацеа (Rosacea) — распространенный хронический воспалительный дерматоз, поражающий преимущественно кожу лица в виде эритемы, папуло-пустулезных элементов, телеангиэктазий, с экзогенными и эндогенными провоцирующими факторами (наиболее известные из них — нарушения кровоснабжения и нервной системы, повышение активности клещей рода *Demodex* и бактериальной флоры, нарушение функций пищеварительного тракта), гормональными и эндокринными нарушениями, инсоляцией и др. [23, 25, 27]. Заболеваемость розацеа, по разным данным [1], составляет 3–10 % всех дерматозов и занимает седьмое место по частоте в кожной патологии. Розацеа подвержено 10–20 % людей в возрасте от 30 до 60 лет преимущественно со светлой кожей кельтского происхождения. Пик заболеваемости приходится на 40–50 лет [2, 24, 31].

Многие отечественные и зарубежные авторы отмечают, что у женщин розацеа наблюдается в 2–4 раза чаще, чем у мужчин. Однако существует мнение, согласно которому мужчины менее требовательны к себе и реже обращаются за лечением. В настоящее время мужчины стали чаще обращаться за медицинской помощью и на их долю приходится 1/3 всех обращений по поводу данного заболевания. Возможно, это связано с тем, что

розацеа у мужчин протекает более реактивно и приводит к запуску пролиферативных процессов с гиперплазией сальных желез и формированием фим (ринофима, отофима, гнатофима, блефарофима и др.), в то время как у женщин такие проявления являются казуистикой [3, 4, 32].

Этиология и патогенез розацеа до конца не изучены и являются дискуссионными вопросами [5–7, 33, 34]. В ряде работ по розацеа описаны разные факторы, способные как вызывать, так и поддерживать хроническое течение заболевания. К ним относят ангионевроз [8, 9], нарушение функции желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [10–14, 35], эндокринной [15] и нервной системы [16], множественные экзогенные факторы, такие как солнечное излучение, температура воздуха [9, 36], изменение иммунного статуса [37, 39]. Многие работы, начиная с 80-х годов XX века, посвящены клещам рода *Demodex*. В них обсуждается причастность клещей *Demodex* к возникновению и хронизации кожного процесса, в том числе и розацеа. Эти клещи являются сапрофитами на коже здоровых людей, но при наличии кожных заболеваний *Demodex spp.* активно размножаются, разрушая эпителий фолликула и попадая в дерму, вызывая воспаление. Таким образом, наличие в коже клещей рода *Demodex* может усугубить течение розацеа [21, 22, 38].

Важную роль играет также конституциональная предрасположенность к развитию розацеа

\*Клиническая дерматология и венерология.— 2012.— № 3.— С. 78–82.

[17]. Так, по наблюдениям A. Rebora [18], наследственная предрасположенность отмечается у 1/3 больных.

Для правильной постановки диагноза розацеа необходимо наличие не менее двух основных признаков и двух второстепенных [20]. Основными признаками розацеа являются транзиторная эритема, стойкая эритема, папулы, пустулы, телеангиэкзазии, второстепенными — чувство жжения и болезненность, локализация в центральной части лица, отек, поражение кожи век и конъюнктивы, формирование фим.

Лечение розацеа не всегда приводит к стойким и хорошим результатам, что вызывает недовольство как у пациентов, так и у врачей. Именно поэтому терапия должна быть комплексной, с учетом вероятных этиологических факторов, клинической формы и клинических проявлений заболевания, длительности и тяжести течения, переносимости тех или иных препаратов, сопутствующих соматических заболеваний, а также психоэмоциональных особенностей пациентов и их возможностей по уходу за кожей, как во время лечения, так и с профилактическими целями в межрецидивные периоды.

На современном этапе развития медицины существует множество лекарственных средств и методов терапии данного акнеформного дерматоза. Однако эффективность способа лечения может находиться в обратной зависимости от длительности и степени выраженности клинических проявлений заболевания [19, 28–30], а побочные явления препаратов, дающих максимальный благоприятный эффект, ограничивают возможности их применения.

Одной из трудностей в лечении розацеа является то, что применяемые для этого классические препараты не всегда приводят к желаемому эффекту, а нерациональная и недостаточная терапия — к хронизации заболевания, что вызывает психосоциальную дезадаптацию больных, усугубляя клинические проявления розацеа.

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности (возможности применения) изотретиноина на базе технологии Lidose («Акнекутан»\*\*, Jadran) в терапии розацеа.

## Материалы и методы

Нами были обследованы 155 пациентов (94 женщины, 61 мужчина) в возрасте от 25 до 63 лет с папуло-пустулезной стадией розацеа. Длительность заболевания составила от 1,5 до

14 лет. У большинства больных (96 человек, 61,9 %) давность заболевания составила 6–9 лет. Неоднократное лечение с назначением полноценных комплексных схем лечения, включая краткосрочные курсы антибиотиков или антибактериальных, сосудистых препаратов, антигистаминных, десенсибилизирующих средств и витаминов, не сопровождалось существенной динамикой.

При первичном приеме все пациенты заполняли индивидуальные опросники. Проводились беседы для определения возможных триггерных факторов, соскоб с кожи лица для идентификации клеща *Demodex spp.*, общий и биохимический анализ крови в динамике (определение общего билирубина и его фракций, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, холестерина, щелочной фосфатазы, креатинина, глюкозы), консультации смежных специалистов (гастроэнтеролог, эндокринолог, гинеколог, офтальмолог). Помимо традиционного клинического обследования, до лечения, а также в конце каждой 4-й недели терапии проводили оценку дерматологического статуса с использованием Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) [26], которая включала выраженную эритему, количество папул и пустул, телеангиэкзазии, сухость кожи, жжение и покалывание, отек лица, а также выраженность симптомов офтальморозацеа. Каждый показатель оценивался от 0 (отсутствие симптома) до 3 (резко выраженный симптом) баллов. Все пациенты по степени тяжести заболевания (средняя и тяжелая) были разделены на две группы. Максимальное количество баллов, указывающее на тяжелое течение розацеа, составляет 21, минимальное — 0. Пациенты со средней степенью тяжести заболевания по ШДОР в среднем имели 13 баллов, при тяжелой степени — 18 баллов.

Для оценки влияния кожного заболевания на качество жизни использовали «Дermatологический индекс качества жизни» (ДИКЖ), состоящий из 6 основных параметров: симптомы и самочувствие (1, 2), ежедневная активность (3, 4), досуг (5, 6), работа и учеба (7), личные отношения (8, 9), лечение (10). Максимальная сумма показателей составляла 30 баллов (качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов). Результаты исследования свидетельствовали о том, что средняя тяжесть поражения на момент первичного осмотра у женщин с розацеа составляла в среднем 15 баллов, у мужчин — 17 баллов. В группах с тяжелой и средней степенью тяжести различия не были существенными.

\*\* В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.». Торговое наименование «Акнекутана» в Украине — «Акнетин».

Таблиця 1. Схеми лікування пацієнтів з розацею

Показатель	1-я группа		2-я группа		Изотретиноин + БНТ							
	Метронідазол + + БНТ		Доксициклин + + БНТ		3A 16 мг/сут		3B 8 мг/сут		3B 16 мг 1 раз в 2 сут			
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж		
Пол	M	Ж	M	Ж	M	Ж	M	Ж	M	Ж		
Количество пациентов (всего: мужчин — 61, женщин — 94)	20	34	19	30	8	10	7	10	7	10		
Срок лечения	16 нед		20 нед									

Примечание. Здесь и в табл. 2: 3A, 3B, 3B — подгруппы 3-й группы (по дозировке изотретиноина). БНТ — базовая наружная терапия.

Помимо этого в исследовании применяли шкалу госпитальной тревоги и депрессии (HADS) и шкалу депрессии Гамильтона (HDRS-21) до лечения, а также в конце 4-й и 8-й недели терапии.

Клинический эффект лечения оценивали по принятым в дерматовенерологии критериям (клиническое выздоровление, значительное клиническое улучшение, клиническое улучшение, без эффекта).

Все пациенты были разделены на три основные группы. Пациенты 1-й группы (54 человека: 20 мужчин, 34 женщины) получали системный метронидазол («Трихопол») по 500 мг 2 раза в сут в течение 6 нед, затем — по 250 мг 3 раза в сут в течение 5 нед, далее — по 250 мг 2 раза в сут на протяжении 5 нед. Больным 2-й группы (49 человек: 19 мужчин, 30 женщин) назначали доксициклин («Юнидокс Солютаб») по 100 мг 2 раза в сут в течение 14 дней, затем — по 100 мг 1 раз в сут на протяжении 14 нед. Пациенты 3-й группы (52 человека: 22 мужчин, 30 женщин), получавшие изотретиноин («Акнекутан»), были разделены на 3 подгруппы. В 1-й подгруппе (3A; 18 человек) 12 нед суточная доза составляла 16 мг, в последующие 4 нед суточная доза снижалась в 2 раза. Во 2-й подгруппе (3B; 17 человек) пациенты получали по 8 мг/сут изотретиноина, в 3-й (3B; 17 человек) — получали по 16 мг через сут. Длительность приема изотретиноина в подгруппах 3B и 3B составила 20 нед (табл. 1). Дозировка препаратов независимо от групп терапии на протяжении исследования не снижалась в связи с нивелированием всех возникающих побочных действий наружными средствами и достаточно хорошей переносимостью препаратов.

Дополнительно пациентам всех групп назначали афобазол (по 10 мг 3 раза в сут в течение 42 дней), что позволяло снизить влияние нервной системы на поддержание и рецидивы розацеа.

Для умывания применялись специальные средства — «Сетафіл», «Физиогель» или мицеллярный

раствор «Сенсибіо Н<sub>2</sub>O» для очищення кожи, для лікування — 1 % крем метронідазола («Розамет») і гель «Демотен», а в якості підтримуючої лічебної косметики — «Сенсибіо AR», «Розельян», «Розалиак», в літнє время — засоби з SPF 50+. При розвитті конъюнктивита назначались глазні краплі «Іскусственна слеза» або альбутид і блефарошампунь для гигієни і «Блефарогель» 1, 2 — для масажу і обробки век.

Основними жалобами у всіх пацієнтів були висипання і сопровождаючі їх суб'єктивні симптоми, такі як зуд або жжінка, чувство стягування кожи, ощущення жара (приливами або на постійній основі). В то же время у 14,6 % пацієнтів суб'єктивні ощущення відсутні.

В соскобах, в тому числі і з елементів, у 104 (67,1 %) пацієнтів були виявлені *Demodex spp.* (більше 10 в препараті). При цьому у всіх 35 (22,6 %) пацієнтів, які використовували кортикостероїдні засоби, були виявлені *Demodex spp.* (більше 20 особей на 1 см<sup>2</sup>). У остальних 16 (11,3 %) пацієнтів вміст кліщів був в межах установленої норми — до 5–7 на 1 см<sup>2</sup>. У 88 (56,77 %) больних клещі роду *Demodex* виявлені в ресницах, при цьому у цих пацієнтів відмічалися різні захворювання блефаронконъюнктивита. У остальних больних конъюнктиви на протяженні всього періоду наблюдень була інтактною.

Виявлені слідуючі супутні захворювання: хронічний гастрит (4 випадки), язвенна хвороба дванадцятиперстної кишки (1), хронічний панкреатит (2), хронічний холецистит (2), хронічний піелонефрит (1), хронічний гайморит (3), хронічний бронхіт (1), гіпертонічна хвороба І–ІІ ступені (5), ішемічна хвороба серця (3), сікавка (2), епілепсія (2), венозна хвороба нижніх конечностей (8), в 7 випадках — інша патологія. У 88 (56,77 %) больних були виявлені також інші хвороби.

Таблиця 2. Динаміка кількості взрослых клещей, нимф, личинок и яиц на фоне лечення

Срок наблюдения	1-я группа		2-я группа		3-я группа								Изотретиноин + БНТ			
	Метронидазол + БНТ		Доксициклин + БНТ		Изотретиноин + БНТ				3A				3B		3B	
	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	16 мг/сут	8 мг/сут	16 мг 1 раз в 2 сут	
До лечения	14,22 ± 4,13	11,37 ± 2,31	14,92 ± 4,03	11,82 ± 2,29					14,73 ± 4,66	и 11,06 ± 2,13						
4 нед	6,71 ± 3,74	5,22 ± 1,89	7,5 ± 2,97	6,32 ± 2,23	7,1 ± 3,21	5,64 ± 2,04	7,94 ± 3,73	и 6,43 ± 3,21								
12 нед	0,67 ± 0,31	0,13 ± 0,07	1,12 ± 0,39	0,38 ± 0,11	0,54 ± 0,21	0,11 ± 0,09	0,73 ± 0,22	и 0,37 ± 0,09								
16 нед	1,36 ± 0,92	1,03 ± 0,12	2,71 ± 1,01	1,94 ± 0,12	0,27 ± 0,09	0,07 ± 0,02	0,33 ± 0,12	и 0,21 ± 0,08								
<i>Завершення системної терапії</i>																
20 нед	3,77 ± 1,21	1,34 ± 0,74	4,18 ± 1,84	2,11 ± 0,92	2,63 ± 1,03	0,38 ± 0,06	0,17 ± 0,09	и 0,21 ± 0,08								
<i>Завершення системної терапії</i>																
24 нед	4,67 ± 1,33	2,52 ± 1,07	5,02 ± 1,76	3,05 ± 1,21	3,12 ± 1,11	0,87 ± 0,09	2,02 ± 0,09	и 0,91 ± 0,07								

Примечание. ВН — взрослые особи и нимфы, ЯЛ — яйца и личинки. Здесь и в табл. 3 и 4: достоверность различий для парных сравнений  $p < 0,05$ . Показатели по ШДОР на 8-й неделе и после лечения представлены в табл. 3, показатели ДИКЖ — в табл. 4. Выявлено снижение показателей более чем в 3 раза по всем группам наблюдения, наилучшая динамика на 8-й неделе наблюдалась на фоне приема метронидазола, в то время как по завершении терапии лучший результат отмечен в группе изотретиноина, причем в подгруппе 3A (16 мг/сут). По-видимому, это связано с тем, что изотретиноин начинает действовать несколько позже, чем антибиотики и антибактериальные средства, но демонстрирует более стабильные и стойкие результаты.

## Результаты

Срок наблюдения составил 18 мес, из которых 4–5 мес отводилось на лечение. В 1-й и 2-й группах наблюдался наиболее быстрый эффект. Лучший эффект в 3-й группе (прием изотретиноина) наблюдался в подгруппе 3A обычно через 1 мес терапии, с каждым месяцем становился более выраженным и продолжался после отмены препарата. В подгруппах 3Б и 3В улучшение, как правило, отмечалось к концу 2-го — началу 3-го месяца лечения, стойкий клинический результат — в среднем после 4,5–5 мес терапии. Лучший результат к концу наблюдения отмечен в подгруппе 3A.

Динамика количества взрослых клещей, нимф, личинок и яиц на фоне терапии представлена в табл. 2. Отмечено существенное снижение всех стадий развития клещей рода *Demodex*, при этом эффект наблюдается во всех группах, а наилучшая динамика — на фоне приема системного изотретиноина.

В 1-й группе (применение системного метронидазола) наблюдались следующие нежелательные явления: головная боль и головокружение (1 случай), боли в эпигастрии (2), тошнота (2),

сухость во рту (1). Во 2-й группе (прием доксициклина) имели место боли в эпигастрии (2), тошнота (3), головная боль (1). В 3-й группе (прием изотретиноина) по подгруппам выявлены равнозначные признаки: сухость кожи (5 случаев) и губ (7).

Клиническая ремиссия со значительным улучшением наблюдалась у всех 52 пациентов из группы с системным приемом изотретиноина, в то время как в группах с системным применением метронидазола и доксициклина — у 75,9 и 71,4 % соответственно. В этих двух группах отмечалось незначительное улучшение в 9,3 и 12,3 % случаев, что свидетельствует о меньшей эффективности данных препаратов при лечении торпидных форм папуло-пустулезной розацеа.

Период наблюдения после лечения составил 12 мес. За этот срок рецидива заболевания в группе изотретиноина, полученного на базе технологии Lidoze, не наблюдалось, в то время как в группах сравнения — метронидазола и доксициклина — рецидивы были выявлены уже на 3-м месяце наблюдения у 3 (5,6 %) и 4 (8,2 %) пациентов соответственно.

Для профилактики заболевания пациентам было рекомендовано использовать специальные

**Таблица 3. Динамика показателей ШДОР на фоне лечения**

Період наблюдения	Степень тяжести	Метронидазол	Доксициклин	Ізотретиноїн на базі Lidose («Акнекутан»)		
				16 мг/сут	8 мг/сут	16 мг 1 раз в 2 сут
До лечения	Средняя	11,9 ± 0,9	12,3 ± 1,1	—	12,6 ± 0,9	—
	Тяжелая	17,7 ± 0,6	16,9 ± 0,7	—	17,1 ± 0,8	—
Через 8 нед	Средняя	6,7 ± 0,8	7,1 ± 1,0	6,7 ± 0,7	7,1 ± 0,6	7,2 ± 0,8
	Тяжелая	11,0 ± 0,7	12,3 ± 0,6	11,5 ± 0,5	11,9 ± 0,4	11,8 ± 0,6
После лечения	Средняя	2,7 ± 0,1	3,9 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,2
	Тяжелая	4,2 ± 0,3	4,6 ± 0,4	1,9 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,4 ± 0,4

**Таблица 4. Динамика показателей качества жизни на фоне лечения**

Група		До лечения	Через 8 нед	После лечения
Метронидазол	Мужчины	19,7 ± 0,6	10,3 ± 0,5	4,6 ± 0,3
	Женщины	17,9 ± 1,0	9,1 ± 0,6	3,9 ± 0,2
Доксициклин	Мужчины	19,9 ± 0,7	10,8 ± 0,5	5,1 ± 0,4
	Женщины	17,1 ± 1,2	9,8 ± 0,8	4,4 ± 0,3
Ізотретиноїн на базі Lidose («Акнекутан»)	Мужчины, 16 мг/сут	19,7 ± 0,7	10,4 ± 0,6	3,5 ± 0,3
	Мужчины, 8 мг/сут	—	10,6 ± 0,6	3,8 ± 0,2
	Мужчины, 16 мг 1 раз в 2 сут	—	10,7 ± 0,5	3,9 ± 0,3
	Женщины, 16 мг/сут	17,1 ± 1,1	9,3 ± 0,6	2,7 ± 0,2
	Женщины, 8 мг/сут	—	9,7 ± 0,7	3,0 ± 0,3
	Женщины, 16 мг 1 раз в 2 сут	—	9,6 ± 0,8	2,9 ± 0,4

очищающие средства, а также средства ухода, например, крем «Сенсибио AR» или гель «Демотен».

### Заключение

В результате исследования было установлено, что изотретиноин, полученный на базе технологии Lidose («Акнекутан», Jadran), является эффективным средством для лечения торпидных форм розацеа. Наилучший результат был достигнут в подгруппе ЗА, в которой «Акнекутан» назначался по 16 мг ежедневно до достижения клинического выздоровления с последующим переходом на 8 мг/сут еще на 4 нед. У пациентов, использовавших эту схему терапии, наблюдалась более стойкая положительная динамика клинической картины в ответ на лечение. Показатели ДІКЖ и ШДОР в подгруппе ЗА на 8-й неделе были соизмеримы с таковыми в группе метронидазола, в то время как к концу лечения были

достоверно ниже. Применяемый в 1-й месяц анксиолитик небензодиазепинового ряда положительно влиял как на общий эмоциональный фон пациентов, так и на показатели ДІКЖ, особенно в первые недели лечения, пока эффект от изотретиноина был не столь очевиден. Ни в одной из подгрупп с системным приемом изотретиноина в период наблюдения рецидивы заболевания не отмечались, в отличие от групп метронидазола и доксициклина, поэтому в выборе режима дозирования изотретиноина врач может опираться на свои предпочтения, с учетом переносимости этих доз пациентами и исходя из собственного клинического опыта. В ходе данной работы было показано, что изотретиноин на базе технологии Lidose («Акнекутан») является эффективным средством и препаратом выбора для лечения торпидных рецидивирующих форм розацеа, а также приводит к наиболее стойкой и длительной клинической ремиссии.

**Список літератури**

1. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea // Acta Dermatol. (Stockholm).— 1989.— Vol. 69 (5).— P. 419—423, 458—463.
2. Mittikan L.E. Rosacea as an inflammatory disorder: A unifying theory // Cutis.— 2004.— Vol. 73 (1).— P. 5—8.
3. Бобров В.М. Розовые угри носа, осложненные демодикозом // Вестн. дерматол. и венерол.— 1994.— Vol. 4.— P. 43—44.
4. Aziz N., Khachemoune A. A man with changes on nose // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— Vol. 57.— P. 551—553.
5. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1987.
6. Середнякова Н.И. Ультраструктура эндотелиоцитов капилляров кожи в норме и при розацеа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1987.
7. Soby P. Aetiology and pathogenesis of rosacea // Acta Derm. Venerol. (Stockholm).— 1950.— Vol. 30.— P. 137—140.
8. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В. и др. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— Vol. 6.— P. 28—30.
9. Borrie P. The state of the blood vessels of the face in rosacea // Br. J. Dermatol.— 1955.— Vol. 67.— P. 5—8.
10. Kogan B.G., Stepanenko V.I., Gorgol V.T., Pavlyshin A.V. Role of Demodex mites and Helicobacter infection in etiopathogenesis of rosacea, demodicosis, perioral dermatitis and acne disease // Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 2003.— Vol. 15 (3).— P. 165.
11. Карлова В.В., Ворушилина И.Е., Чеботарев В.В., Попов С.П. Пиlobакт в терапии больных розацеа // Сиб. журн. дерматол. и венерол.— 2005.— Vol. 6.— P. 33—34.
12. Адасевич В.П., Дуброва В.П. Психологическое сопровождение пациента в дерматологии (некоторые советы психолога) // Рос. журн. кожн. и вен. бол.— 2003.— Vol. 1.— P. 52—56.
13. Rebora A., Drago F., Picciotto A. Helicobacter pilori in patients with rosacea // Am. J. Gastroenterol.— 1994.— Vol. 89.— P. 1603—1604.
14. Parish L.C., Witkowski J.A. Acne rosacea and Helicobacter pilori betrothed // Int. J. Dermatol.— 1995.— Vol. 34 (4).— P. 237—238.
15. Потекаев Н.Н. Розацеа (этиология, клиника, терапия).— М: Бином—СПб: Невский Диалект, 2000.— P. 15—22.
16. 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.— Vol. 4.— P. 29—31.
17. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D. Rosacea:1. Etiology, pathogenesis, and subtype classification // J. Am. Acad. Dermatol.— 2004.— Vol. 51 (3).— P. 327—341.
18. Rebora A. The red face: Rosacea // Clin. Dermatol.— 1993.— Vol. 11.— P. 225—237.
19. Litt J.Z. Steroid-induced rosacea // Am. Fam. Physician.— 1993.— Vol. 1.— P. 67—71.
20. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea // J. Am. Acad. Dermatol.— 2002.— Vol. 46 (4).— P. 584—587.
21. Powell F.C. Rosacea and the pilosebaceous follicle // Cutis.— 2004.— Vol. 74, suppl. 3.— P. 9—12, 32—34.
22. Hu Q., Wang Y., Tong L. Relationship between the Demodex and bacteria infection in human rosacea // Zhongguo Ji. Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.— 2004.— Vol. 22 (1).— P. 50—53.
23. Адасевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М: Медицинская книга — Н. Новгород: НГМА, 2003.— P. 77—90.
24. Powell F.C. Rosacea // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 793—803.
25. Plevig G., Kligman A.M. Acne and rosacea / 3rd. ed.— Berlin (Germany): Springer-Verlang, 2000.— P. 460.
26. Адасевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии.— М.: Медицинская книга, 2004.— P. 164.
27. Baker B. Low-Dose, Pulsed Oral Isotretinoin May Clear Resistant Rosacea // Skin Allergy News.— 1999.— Vol. 30 (12).— P. 23.
28. Erdogan F.G., Yurtsever P., Aksoy D., Eskioglu F. Efficacy of Low-Dose Isotretinoin in Patients With Treatment-Resistant Rosacea // Arch. Dermatol.— 1998.— Vol. 134 (7).— P. 884—885.
29. Hötting E., Paul E., Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin // Int. J. Dermatol.— 1986.— Vol. 25 (10).— P. 660—663.
30. Hofer T. Continuous «microdose» isotretinoin in adult recalcitrant rosacea // Clin. Exp. Dermatol.— 2004.— Vol. 3 (2).— P. 204—205.
31. Kyriakis K.P., Palamaras I., Terzoudi S. et al. Epidemiologic aspects of rosacea // J. Am. Acad. Dermatol.— 2005.— Vol. 53 (5).— P. 918—919.
32. Rebora A. Management of rosacea // Am. J. Clin. Dermatol.— 2002.— Vol. 317.— P. 489—496.
33. Marks R. Concepts in the pathogenesis of rosacea // Br. J. Dermatol.— 1968.— Vol. 80.— P. 170—177.
34. Soby P. Aetiology and pathogenesis of rosacea // Acta Derm. Venerol. (Stockholm).— 1950.— Vol. 30.— P. 137—140.
35. Szlachik A., Pytko-Polonczyk J., Sliwowski Z., Karczewska Z. The irradiation of Helicobacter pylori of stomach and the oral cavity in patient with rosacea // EADV.— 2002.— Vol. 16.— P. 115.
36. Borrie P. The state of the blood vessels of the face in rosacea II // Br. J. Dermatol.— 1955.— Vol. 67 (2).— P. 73—75.
37. Schmidt J.B., Raff M., Spona J. Do sexual steroids contribute to the pathomechanism of rosacea? A study of estrogen and androgen receptors in acne rosacea // Acta Dermatol. Venereol. (Stockholm).— 1983.— Vol. 63.— P. 64—66.
38. Powell F.C. Rosacea and the pilosebaceous follicle // Cutis.— 2004.— Vol. 74, suppl. 3.— P. 9—12, 32—34.
39. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В. и др. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа и демодекозом // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— Vol. 6.— P. 28—30.

□

**Дані про авторів:****Н.С. Сірмайс**, e-mail: NKrylova@jgi.ru**М.В. Устинов**, e-mail: NKrylova@jgi.ru**Л.Ф. Кисельова**, e-mail: okvd br@mail.ru