

# Принципы комбинированной терапии акне

М.М. Бутарева, Л.Ф. Знаменская, И.А. Каппушева, Е.В. Спиридонова, Ю.Ю. Егорова

## Principles of a combination therapy of acne

M.M. BUTAREVA, L.F. ZNAMENSKAYA, I.A. KAPPUSHEVA, YE.V. SPIRIDONOVA, YU.YU. YEGOROVA

об авторах: ►

М.М. Бутарева — к.м.н., зав. стационаром дневного пребывания ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

И.А. Каппушева — к.м.н., врач-дерматовенеролог стационара дневного пребывания ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Е.В. Спиридонова — врач-дерматовенеролог стационара дневного пребывания ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Ю.Ю. Егорова — врач-дерматовенеролог центра «Здоровые волосы» ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Обсуждаются вопросы подбора адекватной терапии для лечения пациентов, страдающих акне, с учетом оценки клинической картины, течения патологического процесса, эффективности проводимой ранее терапии, наличия или отсутствия эндокринопатий.

Ключевые слова: **акне, патогенез, топические ретиноиды, бензоил пероксид, азелаиновая кислота, бактериальные средства.**

The authors discuss problems of selection of an adequate therapy for treatment of patients suffering from acne taking into account the clinical picture, course of the pathological process, efficiency of previous treatment, presence or absence of endocrinopathies.

Key words: **acne, pathogenesis, topical retinoids, azelaic acid, benzoyl peroxide, antibacterial drugs.**

■ Акне относится к одному из наиболее распространенных заболеваний кожи. Важную роль в развитии дерматоза играют генетически детерминированные нарушения процессов синтеза кожного сала и фолликулярного ороговения, регулируемых андрогенами. Известно, что повышение чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и его активным метаболитам реализуется по аутосомно-доминантному типу [1]. В развитии акне показана также роль гена человеческого цитохрома P4501A1 (CYP1A1) [2], цитохрома P450c17a (CYP17) [3], гена стероид 21-гидроксилазы (CYP21) [4], гена муцина эпителия (MUC1) [5], гена рецептора к андрогенам [6].

Высокая частота заболевания среди лиц пубертатного возраста (80—90%) и сохраняющаяся на уровне 15% среди взрослых, а также сочетание акне с рядом эндокринопатий, сопровождающихся гиперандрогенией (85%), определяет эту патологию не только как глобальную дерматологическую, но и как проблему здоровья населения в целом [1, 7—10].

Не представляя серьезной угрозы для жизни больного, косметический дефект, присутствующий при акне, оказывает травмирующее психологическое воздействие с формированием в ряде случаев тревожно-депрессивных расстройств, обуславливает социальную дезадаптацию, приводящую к межличностным и социальным конфликтам, значительному снижению качества жизни пациентов [11].

Зачастую на первый план в клинической картине выступают явления дисморфофобии: обостренного сознания утраты внешней привлекательности, сопровождающегося избегающим поведением, представляющим собой по существу социофобическое избегание [12]. При этом характер жалоб и их эмоциональная окраска порой не соответствуют выраженности клинических проявлений [13—15]. Роль стресса как одного из этиологических факторов в генезе заболевания объясняется присутствием в клетках сальных желез рецепторов к таким нейропептидам, как кортикотропин-релизинг гормон, субстанция Y, кальцитонин, ге-

нетически связанный пептид. Активация рецепторов сопровождается синтезом провоспалительных цитокинов, усилением процессов пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток [16, 17].

В настоящее время не вызывает сомнений, что инициирующим фактором в патогенезе заболевания является гиперандрогения овариального, тестикулярного или надпочечникового происхождения. В секреторных клетках сальных желез и кератиноцитов воронки (инфундибулюма) при непосредственном участии ферментов 5 $\alpha$ -редуктазы и 17 $\beta$ -дегидроксистероиддегидрогеназы тестостерон, дегидроэпиандростерон и андростендион конвертируются в их активные метаболиты, инициирующие гиперплазию и гиперсекрецию сальных желез, а также формирование инфундибулярного гиперкератоза [18, 19]. Повышение секреции липидов сопровождается активацией анаэробной флоры, в том числе *Propionibacterium acnes*, ферментативная система которых (*P. acnes*-липаза) способствует расщеплению триглицеридов кожного сала до свободных жирных кислот [20]. В настоящее время показано, что *P. acnes* индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) -1, -8, -12, фактора некроза опухоли- $\alpha$  посредством активации Tol-like рецепторов 2-го типа (TLR2) [21—24]. Идентифицировано более 10 типов TLR, экспрессируемых на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и гранулоцитах. Известно, что лигандами для многих из этих рецепторов являются компоненты стенки бактериальной клетки и генетический материал бактерий (для TLR2 — пептидогликан грамположительных бактерий, для TLR4 — липополисахариды грамотрицательных бактерий, для TLR5 — флагеллин жгутиков бактерий, для TLR9 — CpG — фрагменты ДНК бактериального генома и т. д.) [25—27].

Исследования показали, что количество комплексов TLR2–макрофаг, инфильтрирующих область сальных желез, достоверно повышено в пораженной коже по сравнению с видимо здоровой кожей у больных акне. Известно, что при активации TLR2 увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-8. ИЛ-8 способствует хемотаксису нейтрофилов и высвобождению ими лизосомальных ферментов, что приводит к разрыву фолликулярного эпителия, активации процессов перекисного окисления и прогрессированию воспаления. ИЛ-12 способствует развитию иммунных реакций, опосредованных Т-хелперами 1-го типа (Th1). Учитывая эти данные, можно рассматривать TLR2 как потенциальную мишень для терапии акне [28—32].

Общепризнано, что механизм образования комедонов включает повышение пролиферации, нарушение дифференцировки и уменьшение десквамации кератиноцитов. В исследовании *in vitro* в присутствии *P. acnes* было продемонстрировано достоверное увеличение синтеза кератиноцитами интегрин- $\beta$ 1, игра-

ющего важную роль в пролиферации и терминальной дифференцировке кератиноцитов [33], и филаггрина, белка, участвующего в процессах кератинизации [34]. Таким образом, влияя на данные процессы, *P. acnes* могут стимулировать не только развитие воспаления при акне, но и формирование комедонов [35].

Комплексная терапия больных направлена на основные звенья патогенеза акне и способствует нормализации секреции андрогенов и снижению активности 5 $\alpha$ -редуктазы, понижению чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и его активным метаболитам, нормализации салоотделения, уменьшению фолликулярного гиперкератоза и купированию воспалительной реакции [36].

Лечение больных акне проводится с учетом клинической картины заболевания и тяжести кожного процесса согласно классификации Американской академии дерматологии [37]. При этом следует отметить, что наружные лекарственные средства применяются для лечения акне любой степени тяжести. Системная терапия показана при тяжелых и среднетяжелых формах заболевания, в особенности сопровождающихся образованием рубцов, и у пациентов с выраженными психосоматическими расстройствами [11]. Комбинация препаратов, влияющих как минимум на два звена патогенеза, как правило, значительно повышает эффективность терапии. Вместе с тем следует помнить, что не рекомендуется одновременно применять несколько средств, влияющих на одну и ту же мишень патогенеза [38].

Повышению эффективности лечения, как правило, способствует информированность больного о сроках терапии, ожидаемых результатах, возможных побочных эффектах. При этом важно, чтобы лечение гармонично сочеталось с его образом жизни, было комфортным и доступным [39].

Для лечения больных легкой комедональной формой акне препаратами выбора являются топические ретиноиды (адапален, изотретиноин, третиноин), которые обладают себостатическим и противовоспалительным свойствами [40—42]. Выраженная комедонолитическая активность и антикомедогенный эффект обусловлены их способностью регулировать процессы кератинизации и десквамации эпителия за счет воздействия на фолликулярный гиперкератоз. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных с участием 292 пациентов сопоставимого возраста и степени тяжести заболевания, была проведена сравнительная оценка терапевтической эффективности третиноина в концентрациях 0,02% и 0,05% с плацебо; продемонстрировано статистически достоверное уменьшение количества комедонов и папул на 4—8-й неделе лечения по сравнению с плацебо [43]. Несколько крупных рандомизированных исследований показали, что гели адапалена (0,1%) и третиноина в различных концентрациях (0,025—

0,1%) сопоставимы по клинической эффективности. Уменьшение общего количества высыпаний на 50% и более наблюдается через 4—12 нед. от начала терапии. Адапален вызывает меньшее количество побочных эффектов, представленных эритемой, сухостью, шелушением кожи, чем третиноин [41, 44—48].

Азелаиновая кислота составляет альтернативу топическим ретиноидам. Ингибируя синтез клеточных белков, она нормализует процесс кератинизации в стенке волосяного фолликула, уменьшает фолликулярный гиперкератоз, оказывает противомикробное и противовоспалительное действие. При длительном применении азелаиновой кислоты не формируется резистентности микроорганизмов. В слепом контролируемом исследовании был продемонстрирован сопоставимый клинический эффект крема азелаиновой кислоты (20%) с кремом третиноина (0,05%) у пациентов с комедональной формой акне. Однако у пациентов с папулезной формой акне наблюдался более высокий эффект от применения крема азелаиновой кислоты по сравнению с лечением кремом третиноина. Также показано, что крем третиноина вызывал эритему значительно чаще, чем крем азелаиновой кислоты [43].

Лечение больных с легкими папулопустулезными формами акне начинается с использования топических ретиноидов (адапален, изотретиноин) в сочетании с топическими антимикробными препаратами (клиндамицина фосфат, метронидазол, фузидовая кислота, цинка ацетат + эритромицин) [49]. На сегодняшний день имеются готовые комбинированные препараты, содержащие топический ретиноид и антибиотик (адапален + клиндамицин, изотретиноин + эритромицин). Альтернативной схемой лечения является комбинация топических ретиноидов (адапален, изотретиноин) и/или комбинированных препаратов (адапален + клиндамицин, изотретиноин + эритромицин) с бензоил пероксидом, представляющим собой комплекс, состоящий из акрилового кополимера и глицерина, гидрогелевой основы и особой равномерной дисперсии микрокристаллов бензоил пероксида. Применение препарата приводит к образованию различных форм активного кислорода, подавляющего размножение *P. acnes*. При проведении слепого сравнительного исследования эффективности 20% азелаиновой кислоты, 5% бензоил пероксида и плацебо (309 больных акне) были получены следующие данные: эффективность азелаиновой кислоты и бензоил пероксида сопоставима по уменьшению количества папуло-пустулезных элементов на 35% по сравнению с плацебо [43]. По данным ряда исследований, эффект от комбинации топических ретиноидов и бензоил пероксида значительно выше, чем при использовании бензоил пероксида в качестве монотерапии. Также известно, что такая комбинация лекарственных препаратов

значительно снижает уровень антибиотикорезистентности [18, 37, 39, 41].

При среднетяжелом течении кожного процесса с большим количеством воспалительных элементов препаратами первой линии являются системные антибактериальные средства [38, 50]. Оказывая наряду с прямым бактериостатическим и неспецифическое противовоспалительное действие, они подавляют рост *P. acnes* на 90% и более, ингибируют хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов, а также снижают синтез свободных жирных кислот более чем на 50%. Недостаточная эффективность антибиотикотерапии акне может быть обусловлена следующими факторами: назначением неадекватных доз антибактериального препарата, коротким курсом терапии; высокой, более 2,5 мг/см<sup>2</sup> в минуту, скоростью экскреции кожного сала, затрудняющей создание необходимой концентрации антибиотика в сально-волосяном фолликуле; наличием грамотрицательного фолликулита, развившегося на фоне приема антибиотика, резистентностью *P. acnes* к используемому антибактериальному средству [49].

При лечении больных акне основной группой антибактериальных препаратов являются тетрациклины [37]. Для достижения стойкой ремиссии требуется назначение длительных (по данным зарубежных авторов, до 6 мес.) и нередко повторных курсов антибиотикотерапии [51]. При непереносимости и наличии противопоказаний к назначению тетрациклинов препаратами выбора являются макролиды [37]. По данным ряда авторов, препараты данной группы могут быть причиной формирования резистентных штаммов стафилококка, поэтому в ряде стран, например в Швейцарии, препараты из группы макролидов не используются [52, 39].

Последними клиническими исследованиями доказано, что комбинация пероральных антибиотиков и топических средств, содержащих ретиноиды или бензоил пероксид, повышает эффективность терапии, способствуя уменьшению числа резистентных штаммов *P. acnes* [51, 39].

Во избежание появления устойчивых штаммов микроорганизмов следует избегать ротации антибактериальных средств. При комбинации системных и топических антибиотиков должны применяться препараты одной группы. Такое сочетанное применение обеспечивает высокую эффективность и позволяет сократить продолжительность курса терапии. При разрешении высыпаний или значительном улучшении кожного процесса переходят к использованию топических ретиноидов и/или бензоил пероксида [39].

Наиболее эффективным препаратом для лечения больных акне среднетяжелых и тяжелых форм является изотретиноин, который при системном применении вызывает длительные ремиссии или излечение у большинства больных. Препарат влияет на процессы

дифференцировки и кератинизации клеток, оказывает выраженное себостатическое и противовоспалительное действие. До начала терапии изотретиноином, в процессе лечения и по его окончании пациентам необходимо проводить биохимический анализ крови для контроля функции печени, липидного профиля. Препарат абсолютно тератогенен, поэтому до начала лечения необходимо исключить наличие беременности и назначить эффективные контрацептивные средства на весь период лечения и в течение 1 мес. после его прекращения. Лечение женщин начинают с 3—5-го дня последнего менструального цикла при отрицательном результате теста на беременность [36, 38, 49, 53, 54]. Лечение изотретиноином может проводиться только под наблюдением врача-дерматолога. Терапевтическая эффективность изотретиноина и развитие его побочных эффектов дозозависимы, что диктует необходимость индивидуального подбора дозы в ходе лечения [39].

Использование антиандрогенных препаратов является патогенетической терапией среднетяжелых и тяжелых форм акне у женщин при наличии гиперандрогении. Предпочтение отдается монофазным комбинированным оральным контрацептивам с содержанием этинилэстрадиола от 0,03 до 0,05 мг и гестагена с минимальной андрогенной активностью — медроксипрогестерона ацетата [54, 55]. Механизм противоугревого воздействия складывается из следующих основных компонентов: подавление выработки гонадотропинов гипофизом и, таким образом, ингибирование синтеза андрогенов яичниками или надпочечниками; повышение синтеза в печени полового стероидсвязывающего глобулина и соответственно снижение индекса свободных андрогенов;

нов; снижение активности фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, способствующего подавлению превращения тестостерона в его активные метаболиты в тканях-мишенях [56, 57].

Такие гестагены, как ципротерона ацетат и входящий в состав одного из последних контрацептивов спиронолактон, обладают также способностью блокировать рецепторы к андрогенам. Ципротерона ацетат блокирует образование андроген-рецепторных комплексов, что в свою очередь приводит к снижению синтеза тестостерона, а также активности 5 $\alpha$ -редуктазы. Спинонолактон ингибирует фермент цитохром P-450, который необходим для синтеза андрогенов в стероидпродуцирующих клетках яичников и надпочечников, а также ослабляет андрогенный эффект дегидротестостерона, занимая специфические места его связывания в тканях-мишенях [1, 7, 56, 58, 59].

Таким образом, располагая широким выбором средств для лечения акне, дерматовенеролог имеет возможность подобрать адекватную терапию с учетом индивидуальных особенностей пациента. Выбор препаратов должен осуществляться с учетом оценки клинической картины заболевания, течения патологического процесса, эффективности проводимой ранее терапии, наличия или отсутствия эндокринопатий. В процессе лечения возможны воздействие на один или несколько патогенетических компонентов заболевания или последовательный переход от одного к другим патогенетически обоснованным препаратам. Учитывая особенности течения заболевания, необходимо длительное лечение и наблюдение за больными. Внимательная и терпеливая работа врача с пациентом является важным фактором в повышении эффективности проводимого лечения. ■

## Литература

1. Дашкова Н.А., Логачев М.Ф. Акне: природа возникновения и развития, вопросы систематизации и современные ориентиры в выборе терапии. Вестн. дерматол. и венерол. 2006; 4: 8—13.
2. Paraskevaidis A., Drakoulis N., Roots I. et al. Polymorphisms in the human cytochrome P-450 1A1 gene (CYP1A1) as a factor for developing acne. *Dermatology* 1998; 196: 171—175.
3. Li He Zhi Yang, Haijing Yu et al. The Relationship between CYP17 –34T/CPolymorphism and Acne in Chinese. *Dermatology* 2006; 212: 338—342.
4. Ostlere L.S., Rumsby G., Holownia P. et al. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 209—215.
5. Ando I. Kukita A., Soma G. et al. A large number of tandem repeats in the polymorphic epithelial mucin gene is associated with severe acne. *Dermatol* 1998; 25: 150—152.
6. Sawaya M.E., Shalita A.R. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg* 1998; 3: 9—15.
7. Блак М., Макай М., Брауде П. и др. Кожные болезни в акушерской и гинекологической практике: Пер. с англ. Под ред. проф. В.Н. Прилепской и проф. Е.В. Липовой. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008; 25—29, 32—35, 53—56.
8. Goulden V., Stables G.I., Cunliffe W.J. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 577—80.
9. Purvis D., Robinson E., Watson P. Acne prevalence in secondary school students and their perceived difficulty in accessing acne treatment. *N Z Med J* 2004; 20: 1018—21.
10. White G.M. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 34—7.
11. Niemeier V., Kupfer J., Gieler U. Acne vulgaris — Psychosomatic aspects. *JDDG* 2006; 12: 4: 1027—1036.
12. Смулевич А.Б., Львов А.Н., Иванов О.Л. Патомимии: психопатология аутоагрессии в дерматологической практике. М. 2012; 28—29.
13. Шварц Н.Е., Силина Л.В., Лазаренко В.А. Качество жизни больных угревой болезнью и его изменение вследствие проведения различных видов терапии. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2008; 1: 91—95.
14. Mackley C.L. Body dysmorphic disorder. *Dermatol Surg* 2005; 31 (5): 553—558.
15. Phillips K.A., Dufresne R.G. Jr. Body dysmorphic disorder: a guide for primary care physicians. *Prim Care* 2002; 29 (1): 99—111.

16. Zouboulis C.C., Seltmann H., Hiroi N. et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (10): 7148—1753.
17. Zouboulis C.C., Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes — a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004; 13 (suppl 4): 31—5.
18. Сепреева И.Г., Криницина Ю.М. АКНЕ: патогенез и современные методы лечения. *Лечащий врач*, 2005; 6: 15—18.
19. Van De Kerkhof Peter C.M., Kleinpenning M.M., Elke M.G. et al. Article Current and future treatment options for acne. *Journal of Dermatological Treatment* 2006; 17: 198—204.
20. Zouboulis C.C. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? *Dermatology* 2001; 203: 277—279.
21. Graham G.M., Farrar M.D., Cruse-Sawyer J.E. et al. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol* 2004; 150: 421—428.
22. Kim J. Review of the Innate Immune Response in Acne vulgaris: Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *Dermatology* 2005; 211: 193—198.
23. McInturf J.E., Modlin R.L., Kim J. The Role of Toll-like Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Dermatological Disease. *J Invest Dermatol* 2005 125: 1—8.
24. Vowels B.R., Yang S., Leyden J.J. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: Implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995; 63: 3158—3165.
25. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor. *Nature* 2001; 410: 1099—1103.
26. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282: 2085—2088.
27. Yoshimura A., Lien E., Ingalls R.R. et al. Recognition of gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J Immunol* 1999; 163: 1—5.
28. Balashov K.E., Smith D.R., Khoury S.J. et al. Increased interleukin 12 production in progressive multiple sclerosis: Induction by activated CD4+ T cells via CD40 ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 599—603.
29. Bucht A., Larsson P., Weisbrot L. et al. Expression of interferon-gamma (IFN-gamma), IL-10, IL-12 and transforming growth factor — beta (TGF-beta) mRNA in synovial fluid cells from patients in the early and late phases of rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 1996; 103: 357—367.
30. Nishimura T., Sadata A., Yahagi C. et al. The therapeutic effect of interleukin-12 or its antagonist in transplantation immunity. *Ann NY Acad Sci* 1996; 795: 371—374.
31. Parronchi P., Romagnani P., Annunziato F. et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 1997; 150: 823—832.
32. Williamson E., Garside P., Bradley J.A. et al. IL-12 is a central mediator of acute graft-versus-host disease in mice. *J Immunol* 1996; 157: 689—699.
33. Van der Flier A., Sonnenberg A. Function and interactions of integrins. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 285—298.
34. Монахов С.А., Иванов О.Л., Самгин М.А. Антиандрогенная терапия акне у женщин. *Росс. журн. кож. и вен. бол.*, 2005; 3: 66—69.
35. Watt F.M. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. *Embo J* 2002 21: 3919—3926.
36. Аравийская Е.П. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности. *Лечащий врач*, 2003; 4—6.
37. Самгин М.А., Монахов С.А. Современный взгляд на терапию акне. *Росс. журн. кож. и вен. бол.* 2003; 5: 59—65.
38. Пашиный А.Г. Современные методы терапии угревой болезни. *Лечащий врач*, 2007; 5: 36—41.
39. Layton A.M. A review on the treatment of acne vulgaris. *Clin Pract* 2006; 60: 1: 64—72.
40. Аравийская Е.П. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности. *Лечащий врач*, 2003; 4—6.
41. Корсунская И.М., Тамразова О.Б., Бигвава С.С. Гель «Скинорен» в терапии розацеа. *Росс. журн. кож. и вен. бол.*, 2005; 3: 37—40.
42. Waugh J., Noble S., Scott L.J. Adapalene: A Review of its Use in the Treatment of Acne Vulgaris. *Drugs* 2004; 64: (13): 1465—1478.
43. Liao D. C. Management of acne. *The Journal of Family Practice* 2003; 1: 52: 47—50.
44. Пашиный А.Г. Современные методы терапии угревой болезни. *Лечащий врач*, 2007; 5: 38—40.
45. Пашиный А.Г. Фармакотерапия акне. *Лечащий врач*, 2006; 9: 18—20.
46. Cunliffe W., Caputo R., Dreno B. et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *Dermorol* 1997; 36: 126—34.
47. Galvin S.A., Gilbert R., Baker M. et al. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol* 1998; 139: 34—40.
48. Shalita A. A., Weiss J.S., Chalker D.K. et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Acad Dermatol* 1996; 34: 482—5.
49. Потекаев Н.С., Иванов О.Л., Молочков В.А., Кряжева С.С., Мареева Е.Б., Самгин М.А., Банченко Г.В. Кожные и венерические болезни: Справочник. Под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 1997; 63—65, 202—203.
50. Layton A.M. Optimal Management of Acne to Prevent Scarring and Psychological Sequelae. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 3: 135—141.
51. Goulden V. Guidelines for the Management of Acne Vulgaris in Adolescents. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 5: 301—313.
52. Layton A.M. Optimal Management of Acne to Prevent Scarring and Psychological Sequelae. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 3: 135—141.
53. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. М.: Практика, 2007.
54. Суворова К.Н., Сысоева Т.А. Особенности лечения акне у женщин. *Лечащий врач*, 2003; 9: 11—12.
55. Серов В. Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. Гинекологическая эндокринология. М.: 1993; 172—200.
56. Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулин А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне. *Эксп. и клин. дерматокосметол.*, 2005; 5: 55—62.
57. Монахов С.А., Иванов О.Л., Самгин М.А. Антиандрогенная терапия акне у женщин. *Росс. журн. кож. и вен. бол.*, 2005; 3: 66—69.
58. Верхогляд И.В., Галлямова Ю.А. Юнидокс Солютаб в комплексной терапии розацеа. *Вестн. дерматол. и венерол.*, 2006; 4: 34—35.
59. Branistesnu D., Petrescu Z., Petrescu G. Adult female acne and polycystic ovarysyndrome, clinical, hormonal and therapeutic features. *JEADV* 2001; 15: Suppl 2: 181—182.