

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65157>

Оригинальное исследование



Комбинированная схема лечения тяжёлой формы вульгарного акне

Л.С. Круглова, Н.В. Грязева, А.В. Тамразова

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Терапия вульгарного акне остаётся актуальной задачей практической медицины. Несмотря на то, что доля тяжёлых форм акне в структуре заболеваемости вульгарными угрями относительно невелика, именно данные формы сопровождаются выраженным косметическим дефектом и существенно снижают качество жизни пациентов. Системная терапия изотретиноином является золотым стандартом ведения таких пациентов, однако нередко данный вид лечения сопровождается реакцией обострения, негативно влияющей на общее состояние больного и снижающей комплаентность терапии.

Цель — определение эффективности сочетанного применения изотретиноина и системного кортикостероида при терапии тяжёлых форм акне.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 27 пациентов (16 мужчин и 11 женщин) с тяжёлой или очень тяжёлой степенью акне по шкале IGA. Все пациенты получали комбинированную терапию изотретиноином (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг в сутки (кумулятивная доза от 120 до 150 мг/кг) в течение 8 мес и преднизолоном по 30 мг/сут 7 дней, с последующим снижением дозы в течение 1 мес. Оценка эффективности лечения проводилась с учётом шкалы IGA, индексов ДИА, ДИКЖ и подсчётом количества воспалительных и невоспалительных элементов.

Результаты. За 8 мес исследования 81,4% пациентов достигли значений по шкале IGA «чистая» или «почти чистая кожа». Индекс ДИКЖ продемонстрировал улучшение на 74,9% по сравнению с началом терапии. Средние значения ДИА снизились на 72%. Сокращение количества воспалительных и невоспалительных элементов демонстрировало выраженное клиническое улучшение (91,4% для узлов и 98,3% для пустул). Обострения акне на фоне терапии были зафиксированы у 18,5% пациентов, однако они были быстро купированы.

Заключение. Комбинированная терапия изотретиноином и преднизолоном при тяжёлых формах акне уменьшает частоту обострений и сокращает сроки лечения.

Ключевые слова: акне; тяжёлые формы акне; изотретиноин; кортикостероиды; преднизолон; IGA; ДИА; ДИКЖ.

Для цитирования:

Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Комбинированная схема лечения тяжёлой формы вульгарного акне // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 275–284. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65157>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65157>

Original study

Combined treatment regimen for severe acne vulgaris

Larisa S. Kruglova, Natalia V. Gryazeva, Anait V. Tamrazova

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Treatment of acne vulgaris remains an actual task of practical medicine. Despite the fact that the participation of severe acne in the structure of the morbidity of acne vulgaris is relatively small, precisely they most often leave behind scars, are accompanied by a pronounced cosmetic defect and significantly reduce the patient's quality of life. Systemic treatment with isotretinoin is the gold standard of management of such patients, but this type of treatment is often accompanied by an exacerbation reaction, which negatively affects the general condition of the patient and reduces the compliance of treatment.

AIM: To determine the effectiveness of the combined use of isotretinoin and a systemic corticosteroid in the treatment of severe forms of acne.

MATERIALS AND METHODS: We observed 27 patients (16 men and 11 women) with severe or very severe grade on the IGA scale. All patients received combination therapy with isotretinoin (Sotret) at a dose of 0.5 mg/kg/day (cumulative dose from 120 to 150 mg/kg) for 8 months and prednisolone 30 mg/day 7 days, followed by dose reduction within a month. The assessment of treatment efficacy was based on the IGA scale, indicators DIA, DLQI and counting the number of inflammatory and non-inflammatory elements.

RESULTS: During the 8 months of the study, 81.4% of patients achieved a 2-point reduction in the degree on the IGA scale ("clear" or "almost clear skin"). The DLQI index showed 74.9% improvement compared to the start of treatment. The average DIA values decreased by 72%. The reduction in the number of inflammatory and non-inflammatory elements showed a marked clinical improvement (91.4% for nodules and 98.3% for pustules). Exacerbations of acne were recorded in 18.5% of patients.

CONCLUSIONS: Combined systemic treatment with isotretinoin and prednisolone for severe acne decreases the number of exacerbations and reduces the duration of treatment.

Keywords: acne; severe acne; isotretinoin; corticosteroids; prednisolone; IGA; DIA; DLQI.

For citation:

Kruglova LS, Gryazeva NV, Tamrazova AV. Combined treatment regimen for severe acne vulgaris. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):275–284. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65157>

Received: 17.04.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Акне (вульгарные угри) — это хронический распространённый воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением пилосебационного комплекса и появлением невоспалительных (открытые и закрытые комедоны) и воспалительных (папулы, пустулы, узлы) поражений кожи [1].

Согласно исследованию глобального бремени болезней (global burden of disease), обыкновенные угри поражают около 85% молодых людей в возрасте от 12 до 25 лет [2], а также входят в тройку самых распространённых кожных заболеваний среди населения [3].

В настоящее время рост заболеваемости вульгарными угрями в подростковом возрасте является значимой проблемой, однако неизвестно, является ли это увеличение результатом более широкого распространения западной диеты, более раннего начала полового созревания, генетического дрейфа или негативным воздействием факторов окружающей среды.

В патогенезе акне участвуют четыре взаимосвязанных процесса — увеличенная продукция кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, колонизация фолликулов *Cutibacterium acnes* и воспаление.

Избыточное производство себума является результатом чрезмерного количества андрогенных гормонов или повышенной чувствительности сальных желёз к нормальным уровням стероидов [4]. Современная гипотеза патогенеза акне заключается в комбинированном действии андрогенов и специфических лигандов в пилосебационной единице, которые влияют на дифференцировку и пролиферацию себоцитов и кератиноцитов, что приводит к липогенезу и комедогенезу у генетически предрасположенных людей [5]. Другие экспозом-факторы, которые могут быть триггером и способствовать развитию и прогрессированию акне, включают в себя особенности питания, психологический стресс, табачный дым, ухудшение экологии и т.д. [6].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2020 г., выделяют следующие клинико-морфологические формы акне:

- комедональное акне;
- папуло-пустулёзное акне лёгко-средней степени тяжести;
- тяжёлое папуло-пустулёзное акне, узловатое акне умеренной степени тяжести;
- узловатое акне тяжёлой степени, конглобатное акне [7].

На долю тяжёлых форм акне, таких как нодулярное, конглобатное и фульминантное (молниеносное), приходится до 10% общей заболеваемости вульгарными угрями [8, 9].

Нодулярное акне характеризуется появлением крупных болезненных синюшно-багровых кистозно-узловатых элементов на коже, сопровождающихся сильным отёком.

Конглобатное акне образуется вследствие слияния нескольких крупных узлов, соединённых свищевыми ходами и образующими кистозные полости, наполненные гноем.

Фульминантное (молниеносное) акне — редкая форма заболевания, регистрирующаяся преимущественно у мужчин в возрасте 13–18 лет, характеризующаяся острым началом, выраженным воспалительным, иммунологически-индуцированным процессом и появлением язвенно-некротических элементов преимущественно на коже спины и груди [10].

Помимо снижения качества жизни, сопровождаемого развитием депрессии, появлением суицидальных мыслей и дисморфофобических расстройств, тяжёлые формы акне в 95% случаев осложняются рубцовыми поражениями, которые формируют пожизненные косметические дефекты [11]. Прогностическими факторами риска развития рубцов при симптомокомплексе поставке являются интенсивность воспалительного процесса, длительность течения акне и время между дебютом высыпаний и началом эффективной терапии [12].

Именно поэтому раннее начало этиотропной и противовоспалительной терапии при тяжёлых формах акне является особенно актуальным. Согласно рекомендациям международного глобального альянса, ранняя эффективная терапия предупреждает развитие рубцов [13].

Системный изотретиноин является первой линией терапии тяжёлых форм акне. Основными показаниями для назначения пациентам изотретиноина для перорального приёма являются тяжёлые формы акне (узловатое, конглобатное или с риском образования рубцов) [7, 13, 14].

Изотретиноин — синтетический аналог витамина А, который действует эпигенетически, подавляя дифференцировку себоцитов и функцию сальных желёз, а также модулируя Toll-подобные рецепторы и регенерацию эпидермиса [15]. Однако, несмотря на 40-летний опыт применения и доказанную эффективность, многие специалисты откладывают его назначение или применяют в заниженных дозировках, опасаясь побочных эффектов [16, 17].

Тератогенность является наиболее значимым побочным эффектом изотретиноина, который обуславливает особую осторожность при назначении данного препарата у женщин фертильного возраста и обязательное исключение беременности в течение всего времени приёма препарата [18].

Другие побочные действия являются дозозависимыми и хорошо корректируются с помощью адъювантной терапии. Ретиновый хейлит наблюдается у 98% пациентов, принимающих изотретиноин, и может

рассматриваться не только в виде осложнения лечения, но и как показатель эффективности терапии пациентов с акне, демонстрирующий адекватность подобранной дозы и индивидуальную биодоступность препарата [19]. Учитывая тот факт, что изотретиноин при поступлении в организм метаболизируется в печени, перед назначением и в течение курса терапии всем пациентам рекомендован скрининг биохимических анализов [7, 15].

Другие ранее описанные нежелательные явления, которые и по сей день являются предметом разногласий, такие как депрессия, суицидальные мысли и воспалительные заболевания кишечника, могут быть связаны не с приёмом препарата, а с особенностями течения акне [20, 21].

Парадоксальным осложнением является обострение акне в течение первых 3–5 нед. от начала терапии изотретиноином. Выделяют 3 варианта данного осложнения, которые отличаются по времени появления и степени клинической картины:

- 1) обострение акне, сочетающееся с ретиновым дерматитом и наблюдаемое в первый месяц терапии;
- 2) рецидивирующее обострение акне, многократно повторяющееся на фоне лечения изотретиноином в течение нескольких месяцев;
- 3) прогрессирующее обострение акне, сопровождаемое внезапным появлением островоспалительных глубоких болезненных пустул и узлов на 2–3-м мес терапии [22].

Данные осложнения терапии ассоциированы с особенностями иммунного воспалительного ответа пациента и купируются назначением кортикостероидов. Доза варьирует от 0,5 до 1 мг/кг веса в сутки [23, 24]. Продолжительность лечения различна — от 10 дней до 3–4 мес [22]. Для предупреждения феномена обострений после начала терапии изотретиноином некоторые авторы рекомендуют различные стратегии:

- начинать терапию с малых доз, постепенно увеличивая её, например, по 0,5 мг/кг в день в течение первого месяца, а затем до 1 мг/кг в сутки;
- полная отмена изотретиноина при обострении кожного процесса, которое почти всегда совпадает с улучшением;
- сокращение дозы изотретиноина в 2 раза и присоединение кортикостероидов и/или нестероидных противовоспалительных препаратов [22, 25, 26].

Однако при лечении тяжёлых форм акне, когда нежелательно инициировать терапию с низких доз или тем более отменять назначение изотретиноина, сочетанное применение кортикостероидов в начале терапии позволяет одновременно уменьшить воспаление и сохранить высокую концентрацию изотретиноина, которая позволит быстрее набрать кумулятивную дозу и сократить сроки лечения.

Цель исследования — оценка эффективности комбинированной терапии изотретиноином и пероральным кортикостероидом (преднизолон) при тяжёлых формах акне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является одноцентровым, динамическим, проспективным (срок наблюдения до 8 мес, число визитов — 4: первый визит, через 1 мес, через 4 мес, через 8 мес), одновыборочным, неконтролируемым.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 12 лет; тяжёлая или очень тяжёлая степень акне; результаты биохимических анализов крови на момент начала исследования в пределах нормы; наличие подписанного пациентом или законным представителем информированного согласия; отсутствие беременности или её планирования с подтверждённым отрицательным анализом уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на момент начала исследования.

Критерии исключения: наличие сопутствующих острых или хронических патологий, препятствующих назначению терапии изотретиноином или системными кортикостероидами.

Условия проведения

Исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. Отбор пациентов для исследования проводился с учётом оценки высыпаний по шкале глобальной оценки исследователя тяжести акне (Investigator's Global Assessment scale, IGA), представленной в **табл. 1** и отражающей общую тяжесть процесса.

Описание медицинского вмешательства

Под наблюдением находились 27 пациентов (16 мужчин и 11 женщин) с тяжёлыми формами вульгарных угрей, средний возраст $14,2 \pm 1,8$ года. Диагноз был выставлен на основании клинической картины, согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматологов и косметологов (2020).

На этапе скрининга был проведён визуальный осмотр и отбор для исследования пациентов с тяжёлой и очень тяжёлой степенью по шкале IGA. Данным пациентам были назначены биохимические анализы крови (концентрации глюкозы, аланин- и аспартат-аминотрансферазы, триглицеридов, холестерина, креатинина, щелочной фосфатазы) и определение уровня ХГЧ для лиц женского пола.

Все пациенты ($n=27$) получали терапию изотретиноином (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг массы тела перорально, кумулятивная доза — в диапазоне от 120 до 150 мг/кг массы тела, продолжительностью 8 мес, и терапию преднизолоном в дозе 30 мг/сут в течение 7 дней с последующим снижением дозы в течение месяца.

Таблица 1. Шкала глобальной оценки исследователя тяжести акне (IGA)**Table 1.** Investigator's Global Assessment scale (IGA)

Степень	Характеристика	Описание
0	Чистая кожа	Могут присутствовать остаточная гиперпигментация и эритема
1	Почти чистая кожа	Немного разрозненных комедонов и немного небольших папул
2	Лёгкая	Несколько комедонов и несколько папул и пустул. Нет узелков
3	Умеренная	Много комедонов, папул и пустул. Может присутствовать один узел
4	Тяжёлая	Лицо покрыто комедонами, множество папул и пустул, может присутствовать небольшое количество узлов и кист
5	Очень тяжёлая	Множество невоспалительных и воспалительных высыпаний, включая узлы и кисты

В первый день исследования (Д1; до лечения) были произведены осмотр с подсчётом количества воспалительных и невоспалительных элементов, подсчёт дерматологического индекса акне (ДИА), оценка дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), фотоконтроль, который позволяет объективно оценить степень тяжести заболевания (характер элементов, количество, локализацию, а также визуально оценить результаты лечения), и назначена терапия: изотретиноин (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки и преднизолон по 30 мг/день с последующим снижением дозы. Всем пациентам были даны рекомендации по уходу за кожей с использованием средств для очищения и увлажнения.

В течение последующих визитов (Д2 — 1 мес, Д3 — 4 мес, Д4 — 8 мес) были произведены также осмотр, подсчёт количества элементов, определение ДИА, установление степени по шкале IGA, биохимический контроль, фотоконтроль и оценка ДИКЖ.

Методы регистрации исходов

Оценка эффективности терапии включала подсчёт воспалительных и невоспалительных элементов, подсчёт ДИА (табл. 2), степень по шкале IGA до начала терапии и на каждом последующем визите пациентов (1 мес, 4 мес, 8 мес) [27]. Подсчитывали также среднее процентное изменение количества воспалительных и невоспалительных элементов по сравнению

с исходным уровнем и долю субъектов, достигших по крайней мере двухкратного снижения степени по сравнению с исходным уровнем IGA.

Дополнительным методом оценки стало определение ДИКЖ в начале и в конце терапии [28] — показателя, демонстрирующего степень влияния дерматоза на психологическое состояние пациента, который может использоваться как дополнительный критерий оценки эффективности проводимого лечения. С целью контроля активности печёночных ферментов произведён (дважды/трижды) также биохимический анализ крови.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБУ ДПО ЦГМА (Протокол № 03.-1/2020 от 09.06.2020). Все участники подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Данные осмотров и клинических методов исследования были занесены в программу Excel и обработаны в программе STATISTICA 10 (MS Excel 2010). Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (m). Для проверки гипотезы был применён t -критерий Стьюдента. Пороговый уровень значимости $p=0,05$; для коррекции уровня значимости в группе сравнения в ситуации множественных проверок гипотез применяли метод Холма–Бонферрони.

Таблица 2. Дерматологический индекс акне (ДИА)**Table 2.** Dermatological index of acne (DIA)

Количество элементов	Комедоны	Папулы	Пустулы	Узлы
Отсутствуют	0	0	0	0
Единичные (до 5)	1	1	2	3
Умеренное количество (6–15)	2	2	3	4
Большое количество (более 15)	3	3	4	5

Примечание. ДИА от 1 до 5 — лёгкая степень акне, от 6 до 10 — средняя степень, от 11 до 15 — тяжёлая степень акне.

Note. DIA 1-5 – mild acne, DIA 6-10 – moderate acne, DIA 11-15 – severe acne.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе скрининга было отобрано 27 пациентов (11 женщин и 16 мужчин), возраст обследуемых составил от 13 до 24 лет. Согласно шкале IGA, 18 (66,7%) пациентов имели тяжёлую степень, 9 (33,3%) — очень тяжёлую, значение ДИА — $12,14 \pm 1,36$ баллов, ДИКЖ — $17,1 \pm 3,0$.

Спустя 1 мес от начала исследования (Д2) у 20 (74%) пациентов наблюдалась лёгкая эритема, подсушивание поверхностных пустул с тенденцией к формированию сухих корочек. Глубокие узлы оставались без изменений. Пациентами было отмечено, что кожа стала менее жирной. У 5 (18,5%) пациентов отмечалось также уменьшение количества поверхностных элементов, однако появились новые узлы, кожа над которыми была синюшно-красного цвета, горячая на ощупь. Данные высыпания локализовались преимущественно в области скул и подбородка (щёк) и сопровождалась отёком

периорбитальной клетчатки. Данным пациентам был продлён курс преднизолона на 2 нед.

Через 4 мес (Д3) у 27 (100%) пациентов отсутствовали поверхностные элементы, отмечались поствоспалительные пятна синюшно-красного цвета, кисты сальных желёз уменьшились в размерах, сохранялись глубокие элементы: в единичных узлах отмечалась флуктуация, другие начали разрешаться, формируя на поверхности гнойно-геморрагические корочки.

К 8-му мес (Д4) у 22 (81,4%) пациентов наблюдалась чистая или почти чистая кожа по шкале IGA, присутствовали поствоспалительная гиперпигментация и рубцы (рис. 1). У 3 (11,1%) пациентов помимо симптомокомплекса постакне присутствовали единичные небольшие уплотнения в области щёк. Индекс ДИКЖ соответствовал $4,3 \pm 1,2$ баллам, демонстрируя тем самым улучшение на 74,9% по сравнению с изначальным уровнем (рис. 2). Доля пациентов, достигнувших за время исследования двухбалльного снижения степени по шкале IGA ($n=22$),

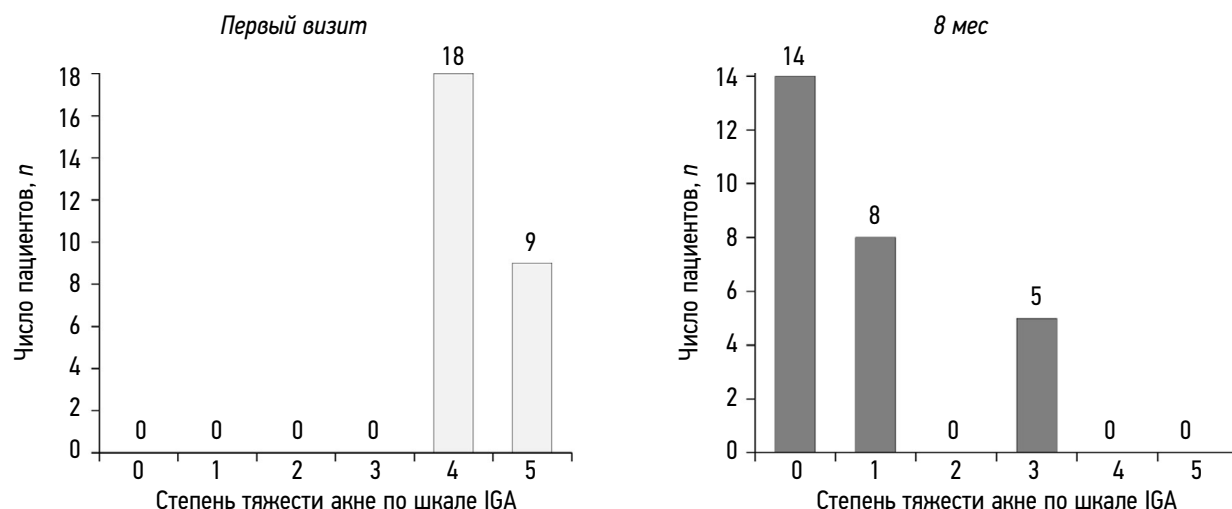


Рис. 1. Соотношение степени тяжести заболевания по шкале глобальной оценки исследователя тяжести акне (IGA).

Fig. 1. Ratio between the severity of acne according to the Investigator's Global Assessment scale (IGA).

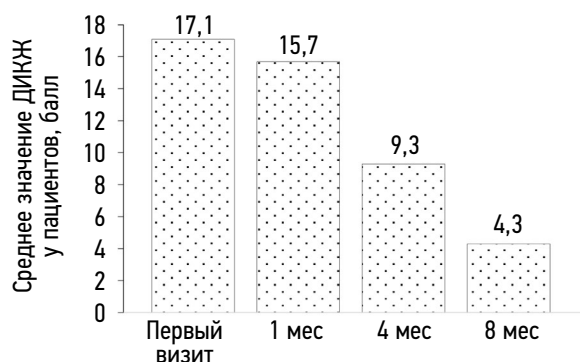


Рис. 2. Динамика изменения дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) на фоне проводимой терапии.

Fig. 2. Dynamics of changes of the Dermatological index of quality of life (DQLI) during therapy.

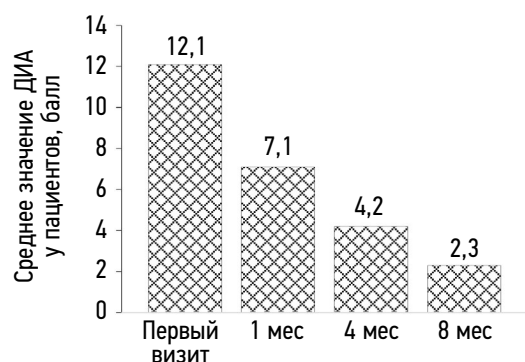


Рис. 3. Динамика изменения дерматологического индекса акне (ДИА) на фоне проводимой терапии.

Fig. 3. Dynamics of changes of the Dermatological index of acne (DIA) during therapy.

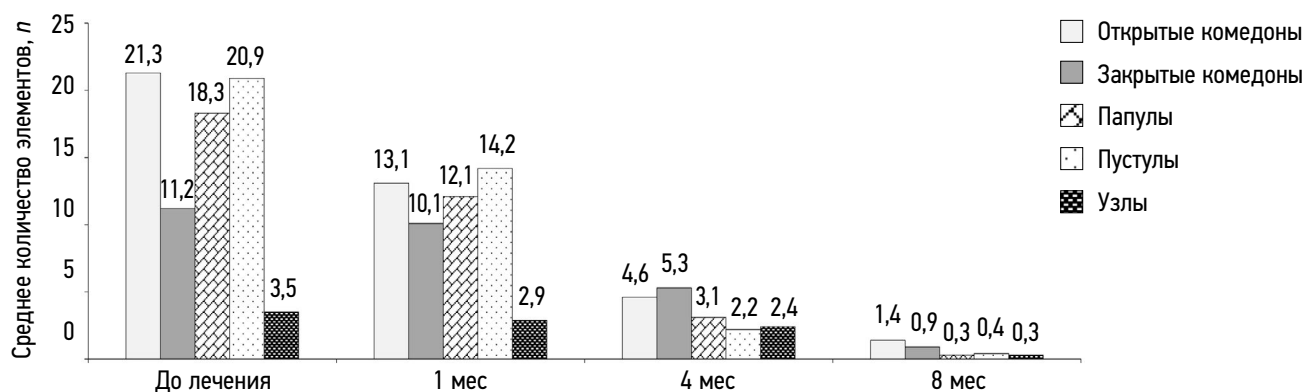


Рис. 4. Изменение среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов в ходе исследования.

Fig. 4. Dynamics of changes in the amount of inflammatory and non-inflammatory elements during therapy.

составляла 81,4%. Средние значения ДИА на каждом из визитов, которые демонстрируют выраженное клиническое улучшение на фоне проводимой терапии, представлены на **рис. 3**. Количество воспалительных и невоспалительных элементов за время исследования сократилось с 91,4% для узлов до 98,3% для пустул (**рис. 4**).

В процессе лечения отмечались транзиторные побочные явления изотретиноина в виде хейлита ($n=27$; 100%) и ретинового дерматита ($n=7$; 26%), которые купировались средствами адъювантной терапии. Незначительные отклонения в биохимических показателях крови (не более 10% от нормы) наблюдались у 9 (33,3%) пациентов. Данные изменения не препятствовали продолжению лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведено клиническое исследование эффективности комбинированной системной терапии изотретиноином и преднизолом. Спустя месяц от начала лечения обострение акне наблюдалось у 18,5% пациентов, что значительно ниже, чем в ранее опубликованных исследованиях (в среднем 28%), в которых лечение представляло собой монотерапию изотретиноином [29–31]. Через 8 мес у 81,4% пациентов наблюдалась чистая или почти чистая кожа, и только у 11,1% — единичные небольшие уплотнения в области щёк. Учитывая тот факт, что средняя продолжительность монотерапии тяжёлых форм акне изотретиноином составляет от 10 до 12 мес, можно предположить, что включение в терапию пероральных кортикостероидов сокращает время лечения и существования элементов, что особенно значимо для снижения риска образования рубцов [32].

Для более достоверных результатов требуются дальнейшие исследования с увеличением числа пациентов, формированием контрольных групп и увеличением сроков проведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведённого нами исследования можно сделать вывод, что комбинированная системная терапия изотретиноином и преднизолом при тяжёлых формах акне уменьшает число обострений и сокращает продолжительность лечения, тем самым снижая риск развития рубцов и повышая качество жизни пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Сан Фарма».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Л.С. Круглова — концепция и дизайн исследования; Н.В. Грязева — сбор и обработка материалов; А.В. Тамразова — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was supported by Sun Pharmaceutical Industries.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. L.S. Kruglova — conception and design of the study, N.V. Gryazeva — collection and processing of materials, A.V. Tamrazova — analysis of the data received and writing text. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J., et al. Guidelines of care for acne vulgaris management // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 56, N 4. P. 651–663. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.048
2. Seattle WI. GBD Compare. Seattle : University of Washington; 2013. Режим доступа: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Clayton R.W., Göbel K., Niessen C.M., et al. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis // *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 181, N 4. P. 677–690. doi: 10.1111/bjd.17981
4. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // *Adolesc Health Med Ther*. 2016. Vol. 7. P. 13–25. doi: 10.2147/AHMT.S55832
5. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q., et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment // *Exp Dermatol*. 2009. Vol. 18, N 10. P. 821–832. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x
6. Heng A.H., Chew F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3
7. Клинические рекомендации: Акне вульгарные. Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2020. 33 с.
8. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // *Adolesc Health Med Ther*. 2016. Vol. 7. P. 13–25. doi: 10.2147/AHMT.S55832
9. Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 172, Suppl 1. P. 3–12. doi: 10.1111/bjd.13462
10. Дрожжина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019. Т. 95, № 4. С. 79–86. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
11. Layton A.M., Henderson C.A., Cunliffe W.J. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence // *Clin Exp Dermatol*. 1994. Vol. 19, N 4. P. 303–308. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01200.x
12. Holland D.B., Jeremy A.H., Roberts S.G., et al. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar // *Br J Dermatol*. 2004. Vol. 150, N 1. P. 72–81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05749.x
13. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A., et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, N 2, Suppl 1. S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
14. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol. 74, N 5. P. 945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
15. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? // *Australas J Dermatol*. 2013. Vol. 54, N 3. P. 157–162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x
16. Кубанова А.А., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., и др. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. Т. 89, № 5. С. 102–114. doi: 10.25208/vdv579
17. Evaristo L.S., Bagatin E. Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort // *Sao Paulo Med J*. 2019. Vol. 137, N 4. P. 363–368. doi: 10.1590/1516-3180.2018.054405072019
18. Bauer L.B., Ornelas J.N., Elston D.M., Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016. Vol. 9, N 11. P. 1435–1442. doi: 10.1080/17512433.2016.1213629
19. Layton A. The use of isotretinoin in acne // *Dermatoendocrinol*. 2009. Vol. 1, N 3. P. 162–169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364
20. Strahan J.E., Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects // *Int J Dermatol*. 2006. Vol. 45, N 7. P. 789–799. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02660.x
21. Lee S.Y., Jamal M.M., Nguyen E.T., et al. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016. Vol. 28, N 2. P. 210–216. doi: 10.1097/MEG.0000000000000496
22. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review // *Am J Clin Dermatol*. 2005. Vol. 6, N 1. P. 13–19. doi: 10.2165/00128071-200506010-00002
23. Fox L., Csongradi C., Aucamp M., et al. Treatment modalities for acne // *Molecules*. 2016. Vol. 21, N 8. P. 1063. doi: 10.3390/molecules21081063
24. Cuellar-Barboza A.B., Cárdenas-de la Garza J.A., Martínez-Moreno A., et al. Corticosteroid therapy in patients with acne // *Dermatol Rev Mex*. 2018. Vol. 62, N 6. P. 506–515.
25. Borghi A., Mantovani L., Minghetti S., et al. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose // *Dermatology*. 2009. Vol. 218, N 2. P. 178–180. doi: 10.1159/000182270
26. Grando L.R., Leite O.G., Cestari T.F. Pseudo-acne fulminans associated with oral isotretinoin // *An Bras Dermatol*. 2014. Vol. 89, N 4. P. 657–659. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143024
27. Guidance for industry acne vulgaris: developing drugs for treatment [accessed 2021 Febr 10]. Available from: www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM071292.pdf
28. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use // *Clin Exp Dermatol*. 1994. Vol. 19, N 3. P. 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
29. Hermes B., Praetel C., Henz B.M. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998. Vol. 11, N 2. P. 117–121
30. Pandey D., Agrawal S. Efficacy of isotretinoin and antihistamine versus isotretinoin alone in the treatment of moderate to severe acne: a randomised control trial // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2019. Vol. 17, N 65. P. 14–19.
31. Demircay Z., Kus S., Sur H. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment // *Eur J Dermatol*. 2008. Vol. 18, N 4. P. 452–456. doi: 10.1684/ejd.2008.0441
32. Rasi A., Behrangi E., Rohaninasab M., Nahad Z.M. Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne // *Adv Biomed Res*. 2014. Vol. 3. P. 103. doi: 10.4103/2277-9175.129693

REFERENCES

1. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):651–663. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.048
2. Seattle WI. GBD Compare. Seattle: University of Washington; 2013. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, et al. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):677–690. doi: 10.1111/bjd.17981
4. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;(7):13–25. doi: 10.2147/AHMT.S55832
5. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009;18(10):821–832. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x
6. Heng AH, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3
7. Clinical guidelines: Acne vulgaris. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists; 2020. 33 p. (In Russ).
8. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;(7):13–25. doi: 10.2147/AHMT.S55832
9. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl 1):3–12. doi: 10.1111/bjd.13462
10. Drozhkina MB. Fulminant acne. Modern solution of the problem. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):79–86. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
11. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(4):303–308. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01200.x
12. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, et al. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):72–81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05749.x
13. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
14. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
15. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol*. 2013;54(3):157–162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x
16. Kubanova AA, Araviyskaya ER, Sokolovsky EV, et al. Systemic treatment of severe forms of acne: experience of using isotretinoin in Russian Federation. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2013;89(5):102–114. (In Russ). doi: 10.25208/vdv579
17. Evaristo LS, Bagatin E. Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(4):363–368. doi: 10.1590/1516-3180.2018.054405072019
18. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1435–1442. doi: 10.1080/17512433.2016.1213629
19. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162–169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364
20. Strahan JE, Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. *Int J Dermatol*. 2006;45(7):789–799. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02660.x
21. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, et al. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(2):210–216. doi: 10.1097/MEG.0000000000000496
22. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):13–19. doi: 10.2165/00128071-200506010-00002
23. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, et al. Treatment modalities for acne. *Molecules*. 2016;21(8):1063. doi: 10.3390/molecules21081063
24. Cuellar-Barboza AB, Cárdenas-de la Garza JA, Martínez-Moreno A, et al. Corticosteroid therapy in patients with acne. *Dermatol Rev Mex*. 2018;62(6):506–515.
25. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, et al. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. *Dermatology*. 2009;218(2):178–180. doi: 10.1159/000182270
26. Grando LR, Leite OG, Cestari TF. Pseudo-acne fulminans associated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):657–659. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143024
27. Guidance for industry acne vulgaris: developing drugs for treatment [accessed 2021 Febr 10]. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM071292.pdf
28. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
29. Hermes B, Praetel C, Henz BM. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11(2):117–121.
30. Pandey D, Agrawal S. Efficacy of Isotretinoin and antihistamine versus isotretinoin alone in the treatment of moderate to severe acne: a randomised control trial. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2019;17(65):14–19.
31. Demircay Z, Kus S, Sur H. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. *Eur J Dermatol*. 2008;18(4):452–456. doi: 10.1684/ejd.2008.0441
32. Rasi A, Behrang E, Rohaninasab M, Nahad ZM. Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne. *Adv Biomed Res*. 2014;(3):103. doi: 10.4103/2277-9175.129693

ОБ АВТОРАХ

***Грязева Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 121359, Москва,
ул. Маршала Тимошенко, д. 19/1А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>;
eLibrary SPIN: 1309-4668;
e-mail: tynrik@yandex.ru

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
eLibrary SPIN: 1107-4372;
e-mail: kruglovals@mail.ru

Тамразова Анаит Вардановна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: anaittamrazova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку.

AUTHORS INFO

***Natalia V. Gryazeva**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 19/1A Marshala Timoshenko street,
121359 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>;
eLibrary SPIN: 1309-4668;
e-mail: tynrik@yandex.ru

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
eLibrary SPIN: 1107-4372;
e-mail: kruglovals@mail.ru

Anait V. Tamrazova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: anaittamrazova@gmail.com

* The author responsible for the correspondence.