

## Актуальные вопросы терапии больных акне

Л.С. Круглова, Н.В. Грязева, Э.М. Гешева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

### Current issues of acne treatment

L.S. Kruglova, N.V. Gryazeva, E.M. Gescheva

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

#### Аннотация

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность применения изотретиноина (Верокутан®) у пациентов с юношескими акне и акне взрослых средней и тяжелой степени тяжести при различных схемах применения. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 83 пациента с акне различной степени тяжести в возрасте от 12 до 43 лет. В зависимости от степени тяжести (клинической формы заболевания) и суточной дозы изотретиноина (Верокутан®) пациенты были разделены на 4 группы. Эффективность оценивалась по индексу IGA (Investigator's Global Assessment) и ДИКЖ (Дерматологический Индекс Качества Жизни), специальные методы включали корнеометрию и себуметрию, мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови, тест на беременность у женщин детородного возраста, нежелательные явления. **Результаты исследования.** Применение изотретиноина (Верокутана®) в различных дозировках снижает выработку кожного сала по данным себуметрии через 3 мес в среднем на 50%, что способствует достижению IGA 0 и повышению качества жизни более чем у 90% пациентов. **Выводы.** При среднетяжелой степени тяжести (акне подростковое, акне взрослых) целесообразно назначение Верокутана® в дозе 0,5 мг/кг (в первый месяц возможно назначение изотретиноина в дозе 20 мг для снижения степени выраженности прогнозируемых побочных эффектов), длительность курса 8-10 мес. При тяжелой степени целесообразно назначение Верокутана® в дозе 0,8-1,0 мг/кг, при достижении в течение месяца стойкого клинического эффекта (IGA 1) дозу изотретиноина можно снижать на 10 мг в суточном эквиваленте каждые 2-3 мес. Рекомендуемая длительность терапии 12 мес. Пациентам с эксфолированными акне рекомендуется схема низких дозировок - 0,2-0,3 мг/кг на протяжении всего курса терапии (6 мес).

**Ключевые слова:** акне подростковые, акне взрослых, эксфолированные акне, изотретиноин, себуметрия, корнеометрия, IGA, ДИКЖ.

#### Abstract

**Purpose of the study.** To analyze isotretinoin (Verocutan®) efficacy and safety in patients with moderate-to-severe juvenile and adult acne with various administration regimens. **Materials and methods.** 83 patients aged 12-43 with acne of variable severity were chosen for the study. Depending on the degree of severity (clinical form of the disease) and daily isotretinoin (Verocutan®) dose, the patients were divided into 4 groups. Efficacy was evaluated based on indexes (Investigator's Global Assessment) IGA and (Dermatological Life Quality Index) DQOI; special methods included corneometry and sebometry; safety monitoring included blood biochemistry test, pregnancy test in females of child-bearing age, and adverse events. **Study results.** Isotretinoin (Verocutan®) in different doses decreases sebum production on average by 50% in 3 months (according to sebometric data), which promotes the achievement of IGA 0 and quality of life increase more than in 90% patients. **Conclusion.** 0.5 mg/kg Verocutan® is recommended for administration in moderately severe juvenile and adult acne with treatment duration of 8-10 months (during the first month, isotretinoin 20 mg may be administered to decrease the severity of predictable side effects). 0.8-1.0 mg/kg Verocutan® is recommended for administration in severe acne; if persistent clinical effect (IGA 1) is achieved during one month, isotretinoin dose can be decreased by 10 mg (in daily equivalent) every 2-3 months. Recommended treatment duration is 12 months. Low-dose regimen is recommended for patients with exfoliated acne (0.2-0.3 mg/kg during the whole treatment cycle of 6 months).

**Key words:** juvenile acne, adult acne, exfoliated acne, isotretinoin, sebometry, corneometry, IGA, DQOI.

*Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Гешева Э.М. Актуальные вопросы терапии больных акне. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 122-128.*

Акне — одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, которое встречается приблизительно у 85% подростков, реже — во взрослом состоянии (около 10% населения) [1].

Согласно современным представлениям о патогенезе акне, основными звеньями являются воспаление, гиперпродукция кожного сала, фоллику-

лярный гиперкератоз, колонизация *P. acnes*. При акне «точкой приложения» воспалительного процесса является сальная железа. На данный момент сальная железа рассматривается не просто как придаток кожи, продуцирующий кожное сало, а как важный регулирующий орган, выполняющий функцию эндокринной железы, обеспечивающей терморегулирующую и барьерную функцию кожи.

Кроме того, сальная железа непосредственно влияет на организацию поверхностных липидов кожи и фолликулярную дифференцировку [2]. Сальная железа — гормонально-зависимая структура. Известно, что на мембране себоцитов расположено несколько типов ядерных рецепторов: стероидные, тироидные, рецепторы к ретиноевой кислоте, витамину D, перексисомному активатору пролиферации, X-рецептору печени [3]. В большей степени регуляцию деятельности сальной железы обеспечивают андрогены, а именно свободный тестостерон. Но 90% тестостерона, циркулирующего в крови, находится в связанном состоянии с секс-стероидсвязывающим глобулином (СССГ). И только в себоцитах под действием ферментов  $17\beta$ - и  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы андрогены метаболизируют в свободный тестостерон, который благодаря ферменту  $5\alpha$ -редуктазе I типа переходит в дегидротестостерон (ДГТ). ДГТ стимулирует выработку кожного сала и созревание себоцитов. Таким образом, можно сказать, что к повышенному функционированию сальных желез приводит повышенная активность энзимной  $5\alpha$ -редуктазы, увеличение количества ДГ-рецепторов или уменьшение синтеза СССР и, как следствие, увеличение уровня свободного тестостерона в крови [4]. Причем, как показывают наблюдения, у большинства пациентов с акне уровень общего тестостерона не увеличивается, но примерно в 20–30 раз повышается переход тестостерона в ДГТ [5].

Большинство авторов сходятся во мнении, что именно повышенная работа сальной железы и гиперпродукция кожного сала являются главными патогенетическими факторами развития акне [6]. А так как себоциты продуцируют свободные жирные кислоты, оказывающие повреждающее действие на стенку сальной железы и без вмешательства *Racnes*, теоретически воспаление в сальных железах может иметь асептический характер и, следовательно, значение бактериального фактора в патогенезе акне несколько завышено.

Проведено большое количество исследований, в которых показано, что в условиях повышенной активности сальных желез и увеличения количества кожного сала изменяются и его качественные характеристики [7]. В результате разбавления себума снижается концентрация линолевой кислоты, что в свою очередь приводит к сдвигу pH в щелочную сторону и повышенной проницаемости эпидермиса. Так как одной из функций  $\alpha$ -линолевой кислоты является подавление фермента трансглутаминазы, регулирующего дифференцировку кератиноцитов, то снижение концентрации этой ненасыщенной жирной кислоты в эфирах себума приводит к преобладанию процессов кератинизации

над десквамацией, ретенционному гиперкератозу в устье фолликула и обструкции сальной железы [8].

Исследования А.Н. Jeremy, D. Holland и соавт. продемонстрировали, что недостаточность  $\alpha$ -линолевой кислоты ассоциирована с выработкой ИЛ-1 $\alpha$ , важного фактора развития воспаления [9]. Кроме того, снижение концентрации линолевой кислоты повышает проницаемость сально-волосного фолликула для воспалительных факторов. Таким образом, первичным можно считать субклиническое воспаление, которое может предшествовать образованию комедонов. Активация врожденной иммунной системы при акне сопровождается повышением экспрессии TLRs (толловых рецепторов), расположенных на иммунокомпетентных и эпителиальных клетках кожи, активизируются CD4+ лимфоциты кожи, макрофаги и как следствие происходит увеличение синтеза цитокинов: интерлейкина (IL)-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12, которые в свою очередь вызывают воспалительный ответ, синтез антител (по типу гиперчувствительности замедленного типа) [10]. Данные изменения играют ключевую роль не только в развитии воспалительного процесса, но и в стимуляции сальных желез и формировании комедонов [11].

Исследования, проведенные А. Yamamoto и К. Takenouchi, выявили у всех пациентов с акне увеличение трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) и дегидратацию рогового слоя. Кроме того, было обнаружено снижение общих керамидов и свободного сфингозина, что говорит о нарушении функции и строения межклеточной липидной мембраны [12]. Из чего следует, что нарушение барьерных функций кожи скорее следствие, а не причина заболевания и является результатом повышенной работы сальных желез.

Таким образом, патогенез акне является многофакторным, включая гормональное влияние андрогенов наряду с избыточной выработкой кожного сала, нарушенной кератинизацией, воспалением и стимуляцией врожденной иммунной системы несколькими путями, включая гиперколонизацию бактериями *P. acnes*.

Следуя современной концепции развития акне, терапия прежде всего должна быть направлена на устранение воспаления, фолликулярного гиперкератоза, регуляцию выработки кожного сала, элиминацию *P. acnes*. В 2018 г. было опубликовано Практическое руководство по лечению акне для врачей-клиницистов: Международный консенсус Глобального Альянса по вопросу улучшения результатов лечения акне [13]. Данные рекомендации содержат наиболее актуальную на сегодняшний день информацию по тактике ведения пациентов. Одним из основных положений данного руковод-

ства можно считать ограничение применения как системных, так и топических антибиотиков из-за нарастающей проблемы антибиотикорезистентности [14]. В соответствии с рекомендациями пероральный изотретиноин является препаратом первой линии при тяжелых акне (кистозное и конглобатное акне). Накопленный опыт показывает, что назначение изотретиноина оправдано и при тяжелых папулопустулезных акне, а также в тех случаях, когда неэффективна терапия антибиотиками и топическими средствами.

До сих пор дискутируются вопросы кумулятивной дозы и длительности терапии системными ретиноидами. По мнению большинства авторов, длительность должна составлять не менее 4–6 мес с достижением полного разрешения акне, однако достижение кумулятивной дозы 120–150 мг/кг не всегда коррелирует с отсутствием рецидивов. В то же время при среднетяжелых и тяжелых акне с суточной дозой менее 0,5–1,0 мг/кг длительный прием с полным очищением кожи может обеспечить надежный результат, равно как и применение препарата первой линией без предшествующих неудач топической или системной антибиотикотерапии [15–17].

Итак, на сегодняшний день препаратом выбора системной терапии акне является изотретиноин, обладающий доказанной эффективностью и безопасностью. Одним из недостатков системного изотретиноина является высокая стоимость курсовой терапии. Важно отметить, что экономический фактор оказывает значительное влияние на приверженность лечению со стороны пациентов. Высокая стоимость препаратов, особенно при необходимости длительного лечения, негативно влияет на комплаентность – нередки случаи отказа или прекращения терапии. В 2015 г. в РФ зарегистрирован новый отечественный препарат изотретиноина — Верокутан® (РУ № ЛП-002988 от 07.05.2015), выпускаемый в капсулах по 10 и 20 мг. Стоимость курсовой дозы Верокутана в 1,5–2 раза ниже, чем у аналогов. Было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности пре-

паратов веро-изотретиноин, капсулы, 20 мг (ОАО «Верофарм», Россия) и Роаккутан, капсулы, 20 мг («Р.П. Шерер», Германия). Сравнение показало, что фармакокинетические показатели этих препаратов существенно не различаются. По формальным критериям препараты являются биоэквивалентными, что позволяет рекомендовать препарат Верокутан® при акне [18].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения изотретиноина (Верокутан®) у пациентов с юношескими акне и акне взрослых среднетяжелой и тяжелой степени при различных схемах применения.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 83 пациента с акне различной степени тяжести, среди них 49 (59,03%) женщин и 34 (40,97%) мужчины. Возраст пациентов варьировал от 12 до 43 лет. У 46 (55,4%) пациентов диагностированы юношеские акне (папулопустулезные средней и тяжелой степени), у 37 (44,6%) — акне взрослых, в том числе эксфолированные акне. В зависимости от степени тяжести (клинической формы заболевания) и суточной дозы изотретиноина (Верокутан®) пациенты были разделены на 4 группы (табл.1).

Пациенты 1, 3-й групп в первый месяц получали низкие дозы (20 мг) изотретиноина (Верокутан®) (из расчета суточной дозы 0,3–0,4 мг/кг) с целью уменьшения прогнозируемых побочных эффектов, которые в максимальной степени встречаются именно в 1-й месяц приема, в дальнейшем пациенты получали препарат в дозе 0,5 мг/кг. Во 2-й группе пациенты с тяжелым течением акне получали 0,8–1,0 мг/кг, при достижении стойкого клинического эффекта (IGA1–0) в течение последнего месяца дозу изотретиноина снижали на 10 мг в суточном эквиваленте каждые 2–3 мес. В 4-й группе у пациентов с эксфолированными акне использовалась схема низких дозировок – 0,2–0,3 мг/кг на протяжении всего курса терапии (6 мес) (см. табл.1). Все пациенты использовали базовую терапию — специализированную косметику, включающую средства по очищению кожи и увлажнению.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов и схемы применения Верокутана®

Группа	Возраст, годы (M±m)	Степень тяжести/клиническая форма акне	Доза изотретиноина в 1-й месяц	Доза изотретиноина со 2-го месяца	Длительность терапии, мес
1-я (n=25)	15,3±1,7	Среднетяжелые (IGA 3) юношеские акне	20 мг	0,5 мг/кг	8
2-я (n=21)	16,2±0,6	Тяжелые (IGA 4) юношеские акне	0,8–1,0 мг/кг	0,8–1,0 мг/кг	12
3-я (n=20)	32,1±2,8	Среднетяжелые (IGA 3) акне взрослых	20 мг	0,5 мг/кг	10
4-я (n=17)	34,5±1,5	Эксфолированные акне (IGA 2–3)	0,2–0,3 мг/кг	0,2–0,3 мг/кг	6

Оценка эффективности проводилась с учетом клинических методов обследования: индекс IGA (Investigators Global Assessment), индекс ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) и специальные методы: корнеометрия (Corneometer® CM 825, Courage&Khazaka), себуметрия (Sebumeter® SM 815, Courage&Khazaka). За показатели нормы принимались значения у лиц, сопоставимых с исследуемыми по возрасту, без кожных высыпаний.

Конечными точками в исследовании были: 1, 2, 3-й месяц терапии и окончание терапии (6-12-й месяц в зависимости от группы исследования).

Мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2 и 6 мес от начала терапии) — уровень аспартатамино-трансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы, триглицеридов, холестерина профиль, тест на беременность у женщин детородного возраста (длительность контрацептивного периода после лечения составляла 1 мес), нежелательные явления (ксероз, хейлит, сухость слизистых, ретиноидный дерматит, конъюнктивит, жалобы со стороны костно-мышечной системы).

Цифровые данные клинических и специальных методов исследования заносились в Excel таблицы и обрабатывались с помощью программы Statistica 10 (MS Office Excel 2010). Значения количественных величин представлены в виде  $M \pm$

$m$ , где  $M$  - выборочное среднее арифметическое и  $m$  - стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали  $t$ -критерий Стьюдента.

**Результаты исследования**

Оценка эффективности проводилась с учетом воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы, кисты) и ретенционных элементов (открытые и закрытые комедоны). Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA0 в 1-й группе ( $n=25$ ) в сроки 6 мес составило 76%, через 8 мес - 92% (рис.1).

Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA 0 во 2-й группе ( $n=21$ ) в сроки 6 мес составило 9,5%, через 8 мес — 52,4%, 10 мес — 85,7%, 12 мес — 90,5% (рис.2). Таким образом, у пациентов с тяжелым течением акне достижение «чистой» кожи (IGA0) и «почти чистой» кожи (IGA1) было сопоставимо с аналогичными показателями у пациентов 1-й группы, но в более поздние сроки, что свидетельствует о необходимости длительных курсов (более 6 мес) у данной категории пациентов.

Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA0 в 3-й группе ( $n=20$ ) в сроки 6 мес составило 60,0%, через 8 мес — 75,0%, 10 мес — 85,0% (рис.3). Таким образом, у пациентов со среднетяжелым течением акне взрослых достижение «чи-

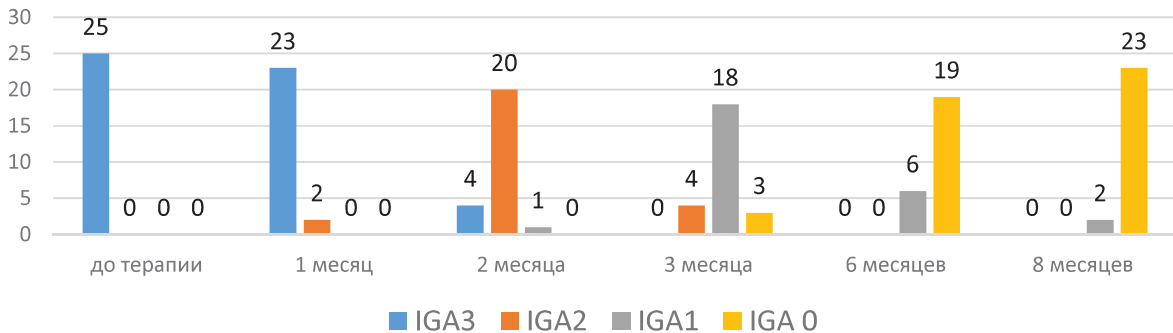


Рис. 1. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов 1-й группы с учетом IGA на фоне применения Верокутана®.

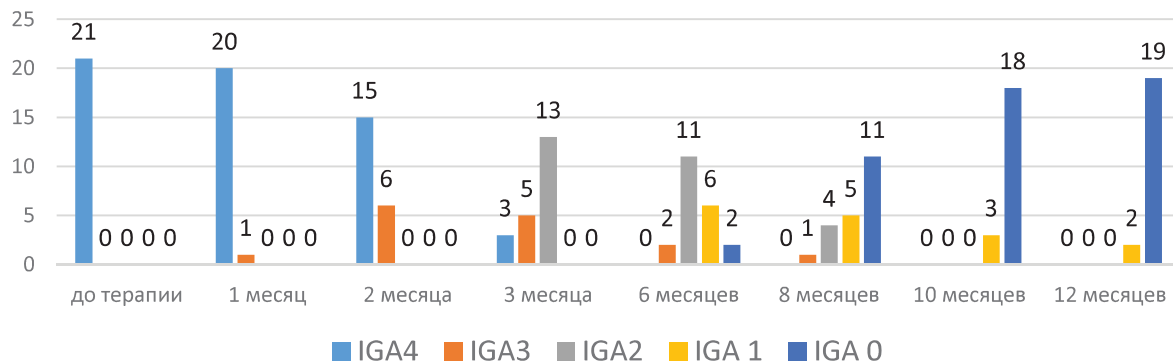


Рис. 2. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов 2-й группы с учетом IGA на фоне применения Верокутана®.

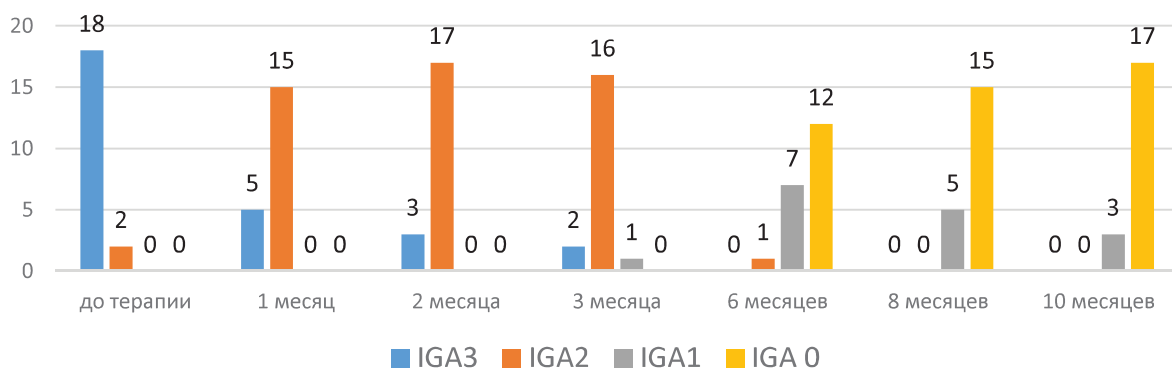


Рис. 3. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов 3-й группы с учетом IGA на фоне применения Верокутана®.

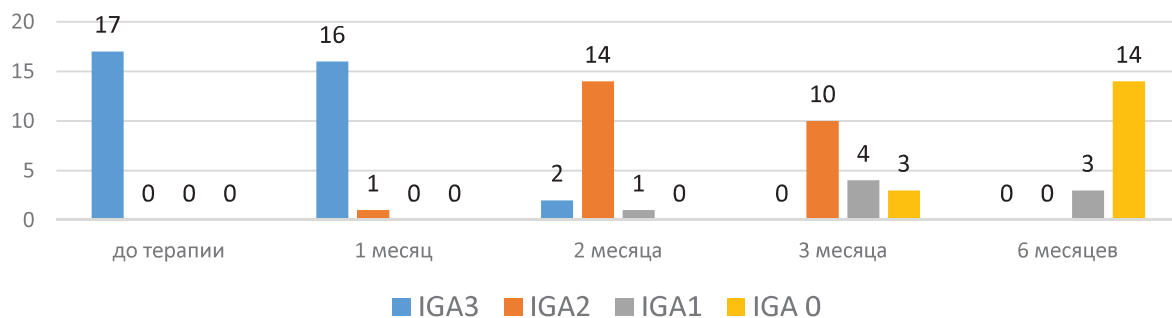


Рис. 4. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов 4-й группы с учетом IGA на фоне применения Верокутана®.

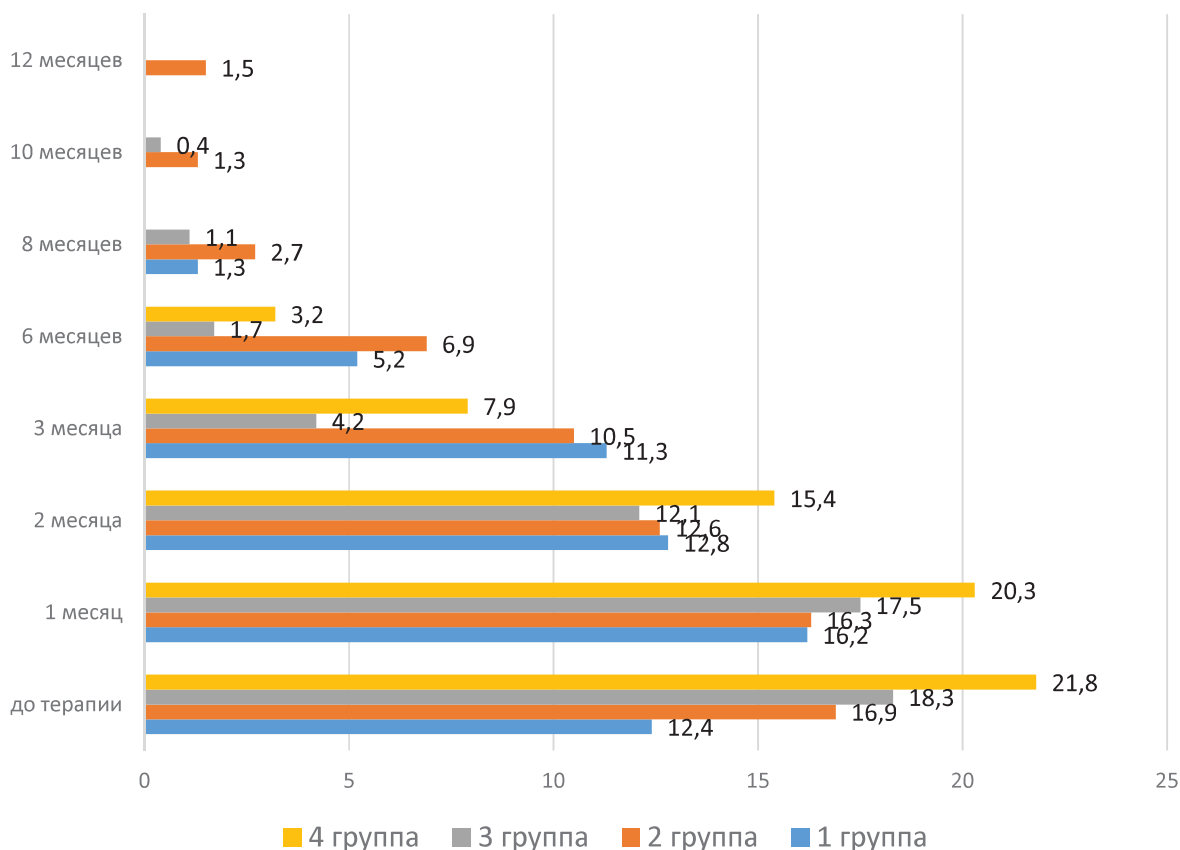


Рис. 5. Данные динамики индекса ДИКЖ (баллы) у пациентов с акне на фоне применения Верокутана®.

стой» кожи (IGA0) и «почти чистой» кожи (IGA1) было сопоставимо с пациентами 1-й группы.

Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA0 в 4-й группе ( $n=17$ ) в сроки 6 мес составило 82,4% (рис.4). Таким образом, у пациентов с экско-

рированными акне взрослых достижение «чистой» кожи (IGA0) и «почти чистой» кожи (IGA1) было сопоставимо с пациентами 1-й группы.

Динамика индекса качества жизни зависела от возраста пациентов и степени тяжести (рис.5). До

Таблица 2

Изменения показателей себуметрии на фоне терапии Верокутаном® в различных дозировках

Группа/ возрастная норма	До лечения	Через 1 мес/ динамика	Через 2 мес/ динамика	Через 3 мес/ динамика	Окончание терапии (6-12 мес)/ динамика
1-я группа/49,6±5,7	89,6±10,2*	70,3±5,1**/21,5%	61,3±8,2**/31,6%	41,5±10,7**/53,7%	40,6±6,3**/54,7%
2-я группа/49,6±5,7	92,3±7,8*	85,5±8,2/7,4%	70,3±5,4**/23,8%	40,8±11,4**/55,8%	41,8±5,7**/54,7%
3-я группа/38,4±6,9	78,4±10,7*	55,2±11,6**/29,2%	40,1±8,2**/48,6%	32,4±5,9**/58,5%	30,6±2,4**/60,8%
4-я группа/38,4±6,9	80,6±9,5*	65,6±8,7**/17,9%	42,4±5,8**/46,9%	33,6±5,1**/58,3%	31,3±4,9**/61,2%

Примечание: \* сравнение с нормой при  $p < 0,05$ , \*\* сравнение с показателями до терапии при  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Изменения показателей корнеометрии на фоне терапии Верокутаном® в различных дозировках

Группа/ возрастная норма	До лечения	Через 1 мес/ динамика	Через 2 мес/ динамика	Через 3 мес/ динамика	Окончание терапии (6-12 мес)/ динамика
1-я группа/ 66,7±8,9	65,1±2,3	41,0±2,6**/ -36,9%	40,3±2,5**/ - 38,1%	57,8±3,6**/ -11,2%	64,1±3,7/ -
2-я группа/ 66,7±8,9	60,2±1,7	44,5±2,9**/ -26,1%	43,3±2,9**/ -28,1%	51,0±2,6**/ -15,3%	56,3±3,8/ -6,6%
3-я группа/ 57,6±3,4	50,5±2,1*	31,4 ±2,5**/ -37,8%	29,5±2,3**/ -41,6%	33,7±2,5**/ -33,3%	51,7±4,1/ -
4-я группа/ 57,6±3,4	49,4±2,1*	33,6±2,4**/ -31,9%	29,7±3,1**/ -39,9%	41,4±5,8/ -15,5%	54,4±3,5/ +9,2

Примечание: \* сравнение с нормой при  $p < 0,05$ , \*\* сравнение с показателями до терапии при  $p < 0,05$ .

терапии наиболее выраженное негативное влияние заболевания на качество жизни было отмечено в группе пациентов с экскорируемыми акне (4-я группа) – 21,8±1,3 балла, у пациентов со среднетяжелым течением при акне взрослых показатели были хуже (18,3±1,1), чем при акне подростков (12,4±2,3). В соответствии с динамикой показателя ДИКЖ в 1-й группе через месяц отмечалось ухудшение – индекс вырос на 30,6%, что, по-видимому, связано с завышенным ожиданием эффекта или развитием прогнозируемых побочных эффектов, однако в других группах динамика была положительной. К концу курса терапии в 1-й группе индекс снизился на 89,5%, во 2-й группе – на 91,1%, в 3-й группе – на 97,8%, в 4-й группе – на 85,3% (см. рис.5).

Основным звеном патогенеза акне является гиперпродукция кожного сала. В работе проводилась оценка показателя себуметрии у пациентов в зависимости от схем применения изотретиноина (табл.2.). Достоверно значимая динамика в 1, 3, 4-й группах была получена уже через месяц терапии ( $p < 0,05$ ). Через 3 мес терапии во всех группах динамика составила более 50%, а значения соответствовали норме.

Увлажненность кожи до терапии была снижена, в большей степени у пациентов с акне взрослых ( $p < 0,05$ ). Через 1 мес терапии, несмотря на регулярное использование специализированной косметики, показатель достоверно значимо снизился — на

26,1–36,9% ( $p < 0,05$ ). Восстановление увлажненности отмечалось с 3-го месяца терапии и к концу лечения либо соответствовало норме, либо повышалась (4-я группа) (табл.3).

При мониторинге безопасности, который включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2 и 6 мес от начала терапии), показатели АСаТ, АЛаТ, щелочной фосфатазы, триглицеридов у части (20,0%) пациентов 2-й группы через 3-6 мес имели тенденцию к увеличению, но с превышением исходных значений не более 20%, что свидетельствует о дозозависимой прямой корреляции (в данной группе пациенты получали изотретиноин в дозе 0,8-1,0 мг/кг в сроки 2-6 мес, в дальнейшем дозу снижали). Данная отрицательная динамика не требовала отмены препарата.

Среди нежелательных явлений в 1-2-й месяц терапии отмечались: ксероз (45,8%), хейлит (22,9%), сухость слизистых (13,3%), ретиноидный дерматит (9,6%), которые были выражены в незначительной степени за счет применения в 1-й месяц невысокой дозы (1,3,4-я группы), использования специализированной косметики и преимущественно наблюдались у пациентов 2-й группы (доза 0,8-1,0 мг/кг).

**Выводы**

1. Применение изотретиноина (Верокутан®) в различных дозировках снижает выработку кожного сала по данным себуметрии через 3 мес в среднем на 50%. Использование в 1-й месяц у па-

циентов со среднетяжелым течением акне и у пациентов с эксфолированными акне на протяжении всего курса терапии низких доз (0,2–0,3 мг/кг) изотретиноина, а также применение специализированной дерматокосметики позволяют снизить частоту и степень выраженности прогнозируемых побочных эффектов (ксероз, хейлит, ретиноидный дерматит).

2. При среднетяжелой степени тяжести (акне подростковое, акне взрослых) целесообразно назначение Верокутана® в дозе 0,5 мг/кг (в 1-й месяц возможно назначение изотретиноина в дозе 20 мг для снижения степени выраженности прогнозируемых побочных эффектов), длительность курса 8–10 мес.

3. При тяжелой степени целесообразно назначение Верокутана® в дозе 0,8–1,0 мг/кг, при достижении в течение месяца стойкого клинического эффекта (IGA1) дозу изотретиноина можно снижать на 10 мг в суточном эквиваленте каждые 2–3 мес. Рекомендуемая длительность терапии 12 мес.

4. Пациентам с эксфолированными акне рекомендуется схема низких дозировок – 0,2–0,3 мг/кг на протяжении всего курса терапии (6 мес).

5. Назначение Верокутана® у пациентов с акне средней и тяжелой степени хорошо переносится и является безопасным. Побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают достаточно часто, но носят преходящий характер (степень выраженности значительно снижается при применении в 1-й месяц низкой дозировки 0,2–0,3 мг/кг у пациентов со среднетяжелой степенью), хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата.

## Литература

1. Gollnick H. Acne and related disorders. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer H, Oh W, Stapleton FB, Whitley RJ., editors. *Textbook of Clinical Pediatrics*. Berlin: Springer; 2012. p. 1447–1466.
2. Zouboulis CC, Baron JM, Böhm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J et al. *Frontiers in sebaceous gland biology and pathology*. *Exp Dermatol*. 2008; 17(6):542–551. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00725.x.
3. Свиричевская Е.В., Матушевская Е.В. Комбинированные топические ретиноиды в терапии акне. *Cons. Medicum*. 2011; 3:3–8. [Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V. Combined topical retinoids in acne therapy. *Cons. Medicum*. 2011; 3: 3–8. In Russian].
4. Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland KL, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infra infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol*. 1997; 136(2): 166–171.
5. Zouboulis CC, Katsambas A, Kligman AM. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 768.
6. Webster GF, Rawlings AV. *Acne and its Therapy*. 2007; 1: 336.

7. Picardo M, Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol*. 2009; 1(2): 68–71.

8. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, Schwichtenberg L, Schröder JM. Differential gene induction of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J Invest Dermatol*. 2004; 123(3): 522–529.

9. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003; 121(1): 20–27.

10. Zhang L, Li WH, Anthonavage M, Pappas A, Rossetti D, Cavender D et al. Melanocortin-5receptor and sebogenesis. *Eur J Pharmacol*. 2011; 660(1): 202–206. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.100.

11. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Saint-Léger D, Lévêque JL, Kligman AM. Comparison of the kinetics of sebum secretion in young women with and without acne. *Dermatologica*. 1991; 183(2): 120–122.

12. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 1995; 287(2): 214–218.

13. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 1–23. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.

14. Gollnick HP, Buer J, Beissert S, Sunderkatter C. *Verantwortlicher Umgang mit Antibiotika: Notwendigkeit der Antibiotikareduktion in der Aknetherapie*. *J. Dtsch. Dermatol. Ges*. 2016; 14:1319–1327.

15. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120–150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*. 2016; 20: 13–20.

16. Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Perez-Lopez M, Mobacken H, Degreef H et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol*. 2006; 16: 565–571.

17. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2016; 55: 518–523. doi: 10.1111/ijd.12942.

18. Отчет «Открытое рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Вероизотретиноин, капсулы, 20 мг (ОАО «Верофарм», Россия) и Роаккутан, капсулы 20 мг («Р.П.Шерер», Германия)». СПб; 2012: 29 с. [Отчет «Открытое рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Веро-изотретиноин, капсулы, 20 мг (ОАО «Верофарм», Россия) и Роаккутан, капсулы 20 мг («R.P.Sherer», Германия) (An open, randomized, cross-sectional study of the comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Veroisotretinoin preparations, capsules, 20 mg (OJSC «Veropharm», Russia) and Roaccutane, capsules 20 mg (R. P. Scherer, Germany))». SPb; 2012. p. 29. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author  
Круглова Лариса Сергеевна/ Kruglova Larisa  
cgma-derma@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует