
Азелаиновая кислота в практике врача-дерматолога и косметолога

Е.В. МАТУШЕВСКАЯ¹, Е.В. СВИРШЕВСКАЯ²

¹ФГБОУ ДПО ИГК «Федеральное медико-биологическое агентство России», Москва, Россия, 125371; ²Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.В. Овчинникова РАН, Москва, Россия, 117997

Azelaic acid in dermatological and cosmetological practice

E.V. MATUSHEVSKAYA, E.V. SVIRSHCHEVSKAYA

Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia, 125371; Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, 117997

В обзоре представлены данные зарубежных и отечественных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности азелаиновой кислоты (АК) в практике врача-дерматовенеролога и косметолога в лечении акне и розацеа. Рассмотрены вопросы патогенеза акне, проведен анализ факторов, предрасполагающих к развитию тяжелых хронических форм заболевания. На основании современных отечественных и зарубежных руководств даны рекомендации по ведению больных с акне в зависимости от формы и тяжести патологического процесса. Приведены данные сравнительных исследований по изучению эффективности АК и других топических препаратов. Показаны преимущества комбинированного лечения, в частности комбинации АК с топическими ретиноидами, бензоил пероксидом, системными и топическими антибиотиками, в лечении акне и розацеа. Надежная эффективность, безопасность, возможность долговременной терапии, высокая комплаентность позволяют считать АК оптимальным топическим средством для лечения акне, розацеа и косметических проблем, связанных с этими заболеваниями.

Ключевые слова: акне, розацеа, лечение, топическая терапия, азелаиновая кислота, комбинированная терапия.

The data of foreign and Russian clinical studies on the efficacy and safety of azelaic acid (AA) in treatment of acne and rosacea in dermatological and cosmetological practice are presented. The review focuses on acne pathogenesis and analyzes the factors responsible for predisposition to development of severe chronic forms of the disease. Recommendations for managing patients with acne depending on type and severity of the pathological process are also provided; the recommendations are based of modern Russian and foreign guidelines. The data of comparative studies of the effectiveness of AA and other topical medications are also presented. The advantages of using combination therapy to treat acne and rosacea are presented: in particular, those of a combination of AA with topical retinoids, benzoyl peroxide, topical and systemic antibiotics. Reliable performance, safety, suitability for long-term therapy and high compliance rate make AA the optimal topical treatment for acne, rosacea and cosmetic problems associated with these diseases.

Key words: acne, rosacea, treatment, topical therapy, azelaic acid, combination therapy.

Акне — одно из наиболее распространенных кожных заболеваний в повседневной дерматологической практике. На долю акне приходится 22–32% всех случаев дерматологической патологии [1]. Прогрессирующее течение акне, толерантность к проводимой терапии, косметические недостатки резко снижают качество жизни пациентов, вызывают значительный дискомфорт и психоэмоциональные расстройства [2].

Патогенез

Многие дерматологи считают акне заболеванием «переходного» возраста — это так называемые «физиологические акне», разрешающиеся спонтанно. Действительно, около 60% акне разрешаются самостоятельно или требуют незначительного вмеша-

тельства. Последствия разрешившегося акне могут выражаться в виде рубцов и персистирующей гиперпигментации, которые трудно поддаются лечению. Ранняя терапия акне предотвращает образование рубцов и снижает эмоциональную нагрузку. В 40% случаев акне может длиться годами, особенно у женщин, вызывать значительный дискомфорт, образование рубцов, психологические срывы. Так, показано, что в США 50% женщин страдают от акне в 29-летнем возрасте, 35% — в 30-летнем, 26% — в 40-летнем и 15% — в 50-летнем [3]. Длительное течение заболевания ведет к депрессиям, что особенно выражено у женщин [4]. В связи с этим в настоящее время международная ассоциация врачей Global

Alliance to Improve Outcomes in Acne предлагает рассматривать акне как хроническое заболевание [2].

Причины хронизации акне изучались многими группами. Считается, что хронический выброс андрогенов надпочечниками, снижение местного иммунитета, приводящего к колонизации кожи бактериями *Propionibacterium acnes*, определенные формы угрей (конглобатные, келоидные или инверсные угри, пустулы, фолликулит кожи головы, абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гофмана) предрасполагают к хроническому течению заболевания. Анализ факторов, предрасполагающих к развитию акне, показал, что наиболее значимыми параметрами являются: наличие заболевания в семье (отягощенный анамнез), ожирение или избыточная масса тела и раннее половое развитие [5—8]. Ассоциаций прочих параметров (возраст, пол, цвет кожи, факторы окружающей среды, возраст первого эпизода заболевания, генетические мутации, атипичная и обычная локализация очагов, связь с менструальным циклом, сезонная вариативность, курение, диета) с тяжестью акне не выявлено [5—8]. При инверсных акне 93% больных имеют в анамнезе курение и 77% страдают ожирением [4].

В расширенном исследовании 2014 г., проведенном в Великобритании, сравнивали геном 1900 больных с тяжелой формой акне с геномом 5100 здоровых людей. В результате было выявлено три локуса (11q13.1, 5q11.2 и 1q41), ассоциированных с акне [9]. Все три локуса содержат гены белков сигнального пути трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) *OVOL1*, *FST* и *TGFB₂*. У больных наблюдается сниженная транскрипция данных генов. ТФР- β является одним из основных агентов, подавляющих гиперактивацию клеток иммунной системы и эндотелия. Кроме того, ТФР- β контролирует дифференцировку себоцитов. Высокий уровень ТФР- β обеспечивает поддержание себоцитов в недифференцированном состоянии. Низкий уровень фактора приводит к дифференцировке себоцитов, повышенной экспрессии генов *FADS₂* и *PPAR γ* , отвечающих за синтез характерных липидов себоцитов и накопление липидов, что в свою очередь способствует развитию акне [10, 11].

ТФР- β является одним из регуляторов экспрессии эндотелиальной эктонуклеозид трифосфат дифосфогидролазы (*NTPDase*), регулирующей местный ответ клеток Лангерганса на патогены (*P. acnes*) посредством гидролиза аденозин три- и дифосфата до аденозина [12]. Аденозин в свою очередь является супрессорным фактором, тормозящим активность любых клеток. Так, у мышей с удаленным геном *NTPDase* (*CD39*) на клетках Лангерганса ирританты вызывали выраженное воспаление [13]. Кроме того, ограниченные исследования [14] показали возможную связь акне с полиморфизмом гена ин-

терлейкина-10 (ИЛ-10) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). ИЛ-10 также оказывает супрессорное действие на клетки Лангерганса, а ФНО- α является индуктором экспрессии *CD39* [12].

Кроме генетической предрасположенности, большую роль в формировании акне играет диета. Ассоциация акне с избыточной массой тела, ранним половым созреванием, высоким ростом известна [5—8]. В исследовании С. Berkey и соавт. [14] описываются результаты исследования *Growing Up Today Study*, проведенного с участием 13 000 английских школьников, которое показало высокую корреляцию потребления молока с увеличением массы тела. Дальнейшее наблюдение за этими детьми позволило установить прямую связь между потреблением молока, повышением массы тела и возникновением акне [15, 16].

Совершенно очевидно, что патогенез акне связан с увеличенной продукцией кожного сала и дисбалансом липидов секрета сальных желез. Колонизация *P. acnes* может быть триггером воспаления посредством активации Toll-подобных и протеазных рецепторов на клетках врожденного иммунитета, что приводит к синтезу антимикробных пептидов и интерлейкинов. Однако известно, что формирование комедонов и развитие воспаления может происходить и в стерильных условиях [17]. Воспалительный процесс в области сально-волосяного фолликула приводит к развитию фолликулярного гиперкератоза и обтурации протоков сальных желез (микромедон, комедон).

Суммируя особенности патогенеза акне, можно выделить две группы факторов, которые участвуют в развитии заболевания. В первом случае — это факторы, опосредованные в большей степени высоким уровнем гормонов, повышенной массой тела, молочной диетой и, как результат, повышенной активностью сальных желез, во втором — факторы, опосредованные преимущественно генетическими причинами. Недостаток продукции ТФР- β приводит к дифференцировке себоцитов и повышенной продукции липидов, а также к пониженной экспрессии *CD39* и снижению гидролизу энергоносителей АТФ и АДФ, что в совокупности создает энергообогатенное депо липидов.

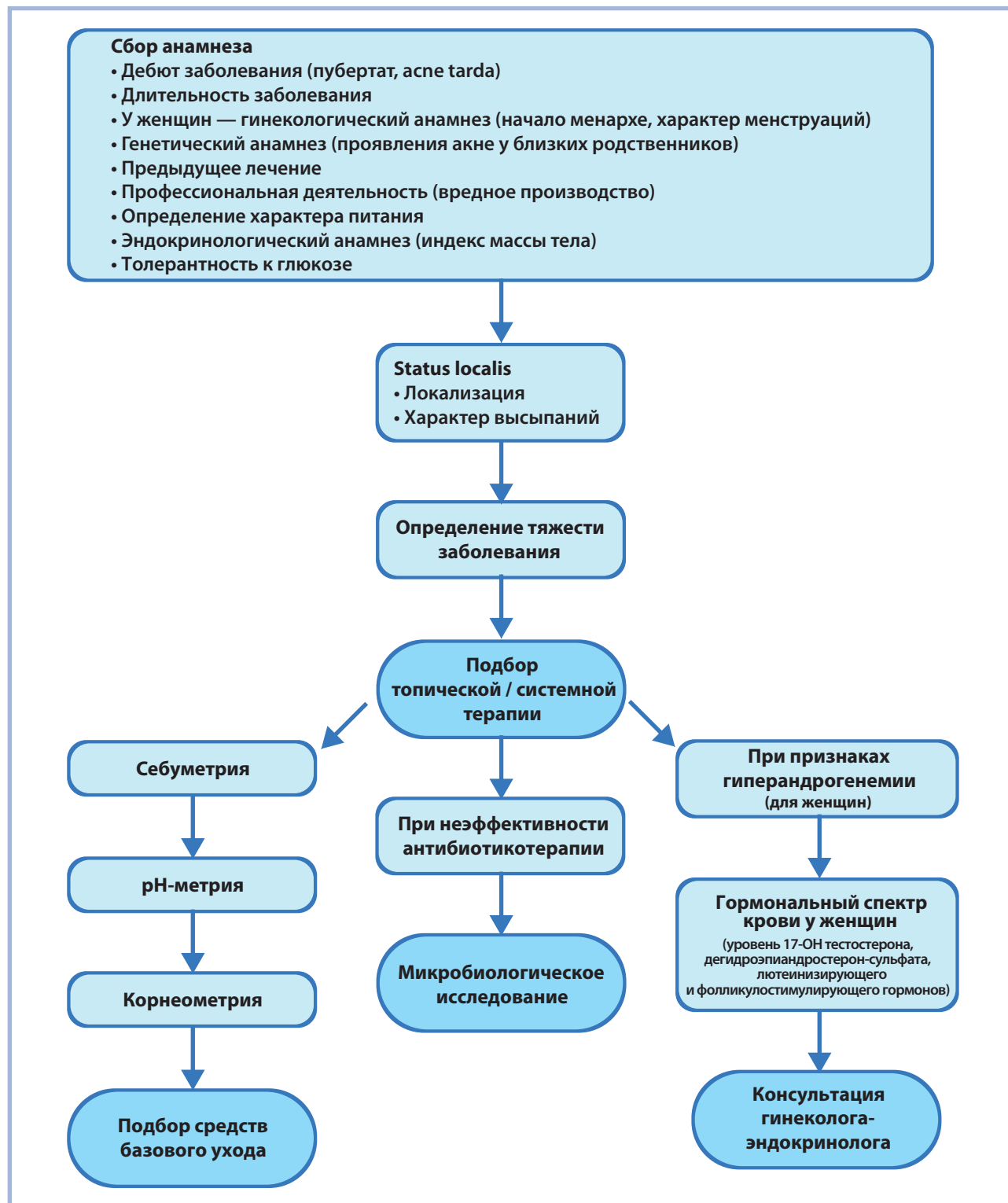
Терапия акне

Микробиологическое и эндокринологическое обследования не являются обязательными при постановке диагноза и выборе терапии [2]. Основным патогеном, наиболее часто высеваемым при акне, являются грамположительные бактерии *P. acnes*, являющиеся нормальной составляющей флоры кожи. У некоторых пациентов узловые и пустулезные элементы вызываются различной грамотрицательной микрофлорой. В этих случаях обычная антибактериальная терапия акне оказывается неэффектив-

ной, что может потребовать проведения микробиологических исследований для подбора терапии [18] (см. рисунок).

Следует отметить, что у большинства больных акне отмечается нормальный уровень гормонов. Поскольку секреция кожного сала стимулируется андрогенами и коррелирует с уровнем сывороточ-

ного дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА), можно предположить наличие взаимосвязи данных параметров. Однако даже повышенные при тяжелой форме акне уровни андрогенов находятся в пределах физиологической нормы, что ставит под сомнение прямую причинно-следственную связь уровня гормонов и наличия акне [19]. С большой вероятно-



Алгоритм диагностики и лечения акне.

стью имеется неустановленный фактор, играющий значимую роль в инициации акне на фоне повышенного уровня андрогенов. В настоящий момент эндокринологическое исследование показано только для пациенток с признаками избытка андрогенов: нарушение менструального цикла, избыточный рост волос по мужскому типу, андрогенная алопеция, бесплодие, черный акантоз, ожирение [18]. У женщин с симптомами гиперандрогении может наблюдаться позднее акне, устойчивое к терапии. При необходимости гормонального тестирования рекомендовано провести определение гормонального спектра крови: уровень 17-гидрокситестостерона, ДГЭА, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В целом для женщин с признаками периферической гипер- или гипоандрогении назначение комбинированных оральных контрацептивов в сочетании с другими методами терапии акне является эффективным методом лечения [20].

Терапевтические методы борьбы с акне заключаются в лечении пораженных участков, предотвращении осложнений (рубцы, дисхромии) и подавлении возникновения новых очагов поражения. Лечение акне определяется тяжестью патологического процесса и характером его течения. Топическая терапия является стандартом лечения акне и назначается больным независимо от степени тяжести заболевания. Наружное лечение включает применение ретиноидов, бензоил пероксида (БПО), топических антибиотиков, комбинированных препаратов, азелаиновой кислоты (АК) [18].

АК — двухосновная предельная карбоновая кислота, которая образуется естественным путем на нормальной коже в ходе липидного обмена и в малых количествах (4–90 нг/мл крови) содержится в организме человека [19]. После нанесения на кожу препараты АК легко проникают в эпидермис и дерму. В системный кровоток попадает до 4% от общей дозы. АК оказывает умеренное противовоспалительное, антиоксидантное, противомикробное и антикератинизирующее действия. Благодаря наличию двух карбоновых групп, АК способна образовывать комплексы с двухвалентными катионами кальция и магния, кофакторами ферментативных реакций, а также связывать свободные радикалы [19]. Имеются данные, что АК подавляет синтез меланина посредством ингибирования фермента тирозиназы, что может быть нежелательным при длительном использовании АК у больных с темным цветом кожи из-за появления депигментации [21]. С другой стороны, для светлокотых больных эффект ингибирования тирозиназы АК используется для лечения поствоспалительной гиперпигментации [22]. АК также оказывает антиандрогенное действие, подавляя синтез 5 α -редуктазы I типа, что приводит к снижению содержания дегидротестостерона в себоцитах, тем самым нормализуя процессы

кератинизации и салоотделения [23]. Показано, что АК устраняет гиперкератоз устья фолликула сальных желез, видимо уменьшает толщину эпидермиса, при длительном использовании приводит к нормализации процесса дифференцировки клеток эпидермиса [24].

Имеются данные по бактерицидному действию в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая антибиотик-резистентные штаммы [25]. В литературе последних лет встречаются сведения по антигрибковому действию АК. Так, в экспериментах *in vitro* показано, что 1% АК оказывает действие на грибы рода *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*, резистентные к антибиотикам, а к самой АК резистентность у микроорганизмов не формируется даже при длительном воздействии [26].

АК широко применяется в лечении акне. По данным клинических исследований [2, 27], АК эффективна как в виде монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками, ретиноидами и БПО. АК в виде монотерапии может быть рекомендована при поддерживающей терапии, для лечения комедонального акне, папулопустулезного акне легкой и средней степени тяжести. Эффективность и благоприятные характеристики безопасности являются важным достоинством АК при длительном лечении. При сравнении эффективности АК с БПО, местными ретиноидами, также назначаемыми в форме монотерапии, был показан близкий терапевтический эффект. Так, в работе Н. Gollnick и соавт. [28] приведены данные 2 клинических исследований по изучению эффективности геля 15% АК по сравнению с гелем 5% БПО и гелем 1% клиндамицином, включивших 351 и 229 больных акне. Авторы показали, что при применении препаратов в течение 4 нед была достигнута эффективность 70% по снижению числа воспалительных элементов во всех группах. Побочные эффекты в виде локального жжения и раздражения больше были выражены в группе пациентов, применявших БПО, чем в группе с АК. Минимальные побочные эффекты наблюдали в группе больных, использовавших для лечения гель клиндамицин. В исследовании G. Stinco и соавт. [29] изучалось себостатическое действие АК, адапалена и БПО при лечении 65 больных с акне средней степени тяжести. С помощью себуметрии оценивали уровень секреции кожного сала в области лица. Все используемые препараты оказывали сравнимый терапевтический эффект. Уровень кожного сала на всех участках лица (лоб, подбородок, щека) больше снижался у пациентов, которые применяли АК (14, 14 и 15% соответственно). В группе больных, применявших БПО, также отмечалось снижение кожного сала (10, 10 и 25%), тогда как адапален не оказывал эффекта на количество кожного сала на лбу (0,2%), на щеках снижал на 7%, а на подбородке увеличивал

на 6% [29]. Таким образом, данное исследование показало отсутствие корреляции клинической эффективности и снижения уровня кожного сала на различных участках лица у пациентов с акне. Авторами был сделан вывод, что АК является эффективным топическим средством для лечения акне, обладающим выраженным себостатическим действием. При изучении безопасности топических лекарственных средств отмечен тренд к лучшей переносимости/безопасности АК по сравнению с местными ретиноидами и БПО.

АК также применяется для лечения розацеа. Два многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследования, включивших 670 больных папулопустулезной формой розацеа, было проведено в 2003 г. для изучения эффективности монотерапии 15% гелем АК. Гель наносили дважды в день. Оба исследования показали значительный терапевтический эффект АК, выраженный в снижении количества воспаленных элементов (58% против 40%), улучшение состояния эритем (44% против 29%), улучшение общего индекса тяжести заболевания (62% против 40%) [30]. Значительных побочных эффектов в ходе исследований не наблюдали.

Анализ данных клинических исследований и обзоров, включивший работы с 2004 г., собранные базами Ovid, MEDLINE, EMBASE, показал, что БПО, топические антибиотики и ретиноиды в различных комбинациях эффективны и безопасны в терапии акне умеренной и средней тяжести [31]. Исследований по сравнению эффективности различных комбинаций и балансу по цене/эффективности практически нет. Кроме указанных лекарственных средств, применяются препараты, к которым относятся топический дапсон, салициловая и АК, топические препараты цинка, эффективность которых также доказана в клинических исследованиях [31]. Европейское руководство по терапии акне рекомендует сочетания адапалена и БПО; клиндамицина и БПО; эритромицина и третиноина; эритромицина и изотретиноина, эритромицина и цинка [32].

Европейское руководство по терапии акне обращает внимание врачей, проводящих клинические исследования, на критерии оценки лучшей клинической эффективности того или иного сочетания. Одно из клинических исследований специально изучало уровень улучшения, которое пациенты оценивают как эффект терапии, и показало, что больные считают успешным лечение, если число очагов снижается на 10–15% [33]. Данная граница может быть использована для сравнения эффектов терапии разными комбинациями: препарат считается более эффективным, если число очагов снижается более чем на 10% по сравнению с монотерапией или другими комбинациями [33]. В целом для комедональных акне рекомендуется монотерапия ретиноидами, АК или БПО. При папулопустулезном акне

терапией выбора является БПО в сочетании с адапаленом или клиндамицином [2, 32]. Также могут быть рекомендованы для лечения этой формы акне АК, БПО, топические ретиноиды в виде монотерапии или системные антибиотики в сочетании с адапаленом [2]. Для тяжелых форм пустулезного, нодулярного и конглобатного акне АК используется в комбинации с системными антибиотиками [2].

При сравнении эффективности различных препаратов для топической терапии комедональных угрей эффективность АК находится на уровне таких препаратов, как БПО, адапален, изотретиноин и третиноин [2].

Комбинация препаратов усиливает терапевтический эффект, воздействует на несколько звеньев патогенеза одновременно, уменьшает резистентность к антимикробным средствам и сокращает сроки лечения. Многие исследователи отмечают не только возможность комбинации АК с различными лекарственными средствами, но также показывают большую эффективность комбинированной терапии при лечении акне и розацеа.

Эффективность сочетаний АК с ретиноидами, топическими антибиотиками и БПО показаны в исследовании при лечении папулопустулезного акне легкой и средней степени тяжести [34]. Такой же эффект при комбинированной терапии (АК с системными антибиотиками) отмечают исследователи при лечении розацеа. Так, многоцентровое двухфазное исследование изучало эффективность комбинированной терапии 100 мг доксициклина перорально и 15% гелем АК в I фазе с последующей поддерживающей терапией только АК во II фазу для лечения больных тяжелой и средней тяжести формами папулопустулезных розацеа [35]. В I фазу нерандомизированного исследования ($n=172$) препараты использовали дважды в день в течение 12 нед, II фаза была проведена двойным слепым методом. В исследовании II фазы включали больных, получавших терапию I фазы по крайней мере в течение 4 нед и достигших уменьшения количества воспалительных очагов более чем на 75% ($n=136$). Больных разделили на группы, получающие АК или плацебо дополнительно 24 нед. Оценивали число воспалительных очагов, индекс общей тяжести заболевания, наличие эритем и сосудистых звездочек. К 12 нед терапии I фазы 81% больных достигли снижения числа угрей на 75%, а 64% больных были излечены. Во II фазе терапия АК достоверно оказывала лучший эффект, чем плацебо; 75% больных оставались в ремиссии в группе АК в течение 6 мес поддерживающей терапии. Не выявлено значительных побочных эффектов в обеих группах.

В исследовании J. Del Rosso и соавт. [36] также показана эффективность такой комбинации при лечении розацеа. Пилотное сравнительное исследование ($n=207$) эффективности 15% геля АК или 1%

метронидазол геля в сочетании с противовоспалительным препаратом доксициклином в дозе 40 мг ежедневно в течение 12 нед показало сравнимую эффективность обоих протоколов.

Изучение эффективности комбинаций АК с другими топическими средствами при лечении акне показаны во многих отечественных и зарубежных исследованиях. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном с участием 150 больных акне средней тяжести, оценивали эффект геля 5% АК, геля 2% клиндамицина и их комбинации (утром клиндамицин, вечером АК) [37]. Лечение проводили 12 нед, каждые 4 нед подсчитывали число воспалительных и невоспалительных элементов, индекс тяжести (ASI) и регистрировали оценку больными эффективности проведенной терапии. Было показано, что во всех трех группах пациентов достоверно снижался ASI. Наблюдали снижение ASI во всех исследуемых группах (48, 32 и 64% в группах с применением клиндамицина, АК и сочетанной терапии соответственно). Однако в группе сочетанной терапии АК и клиндамицина эффективность лечения была более выраженной. Субъективная оценка пациентов также коррелировала с показателями ASI.

Аналогичное исследование было проведено той же группой по оценке эффективности сочетанной терапии акне с применением комбинации 5% геля АК и 2% геля эритромицина [38]. В исследование включили 147 больных акне средней тяжести, длительность лечения составила 12 нед. Во всех трех терапевтических группах (АК, эритромицин и сочетанная терапия) эффект был достоверным. Комбинация препаратов была более эффективной по сравнению с монотерапией. Достаточно неожиданным был результат по регистрации побочных эффектов: в сочетанной группе, где больные получили два препарата вместе, доля побочных эффектов была ниже по сравнению с группами монотерапии эритромицином и АК (27, 54 и 45% соответственно).

В настоящее время стратегия ведения пациентов с акне включает не только методы активного лечения, но и последующую поддерживающую терапию с применением вспомогательных методов лечения и/или косметических препаратов для поддержания акне в состоянии ремиссии. При выборе косметических средств для определения типа кожи рекомендуется использование неинвазивных дерматологических методов исследования — себуметрии, корнеометрии, рН-метрии. Это позволяет контролировать назначение оптимальных средств ухода за кожей пациентов с акне [39].

Введение АК в состав средств, используемых для очищения кожи, позволяет эффективно подавлять формирование воспалительных очагов. Так, в ограниченном рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании с участием 13 больных с

акне изучали эффект использования средств для очищения кожи, в состав которых входят терапевтические препараты триклозан, салициловая кислота и АК [40]. Для контроля использовали обычные препараты для очищения кожи. Сравнение проводили методом оценки эффективности применения данных средств 2 раза в день на левую и правую стороны лица. Оказалось, что как общепринятое очищающее средство, так и средство с терапевтическими агентами, в состав которого входила и АК, уменьшали количество очагов, однако только терапевтическое средство уменьшало количество воспалительных элементов, что было подтверждено гистологическими исследованиями.

В косметологии АК активно используется в виде пилинга для проблемной, пористой кожи и для лечения поствоспалительной гиперпигментации. В одном из исследований проведено изучение действия поверхностного пилинга АК на секрецию кожного сала в различных областях лица у 11 женщин 49—71 года. Пилинг делали 5 раз с интервалом в 2 нед. Уровень сала измеряли себуметром. Показали, что АК увеличивает уровень сала в U-зоне, но не увеличивает в T-зоне лица [29]. При старении кожи лица увеличение количества кожного сала может оказывать косметический эффект. АК также используют для предпилинговой подготовки и постпилингового ухода за кожей при комплексном лечении акне легкой и средней тяжести и невоспалительных постакне. Применение пилингов в комплексе с медикаментозным лечением акне позволяет добиться быстрого стойкого эффекта [41].

В арсенале российского врача сегодня имеется несколько препаратов, содержащих АК, один из них — 15% гель Азелик (Акрихин). Азелик содержит также сквалан, который восстанавливает барьерные свойства кожи и улучшает переносимость препарата. Сквалан является высококачественным эмоментом, не обладающим комедогенными свойствами, он заполняет пространства между чешуйками рогового слоя эпидермиса, смягчает и устраняет чувство стянутости, глубоко увлажняет кожу. Эффективность комбинации АК с увлажняющими средствами изучали в многоцентровом открытом исследовании ($n=102$) «Оценка состояния кожи» больных розацеа. В исследовании сравнивали эффект от применения увлажняющего средства после использования 15% геля АК на одной стороне лица в течение 7 сут. Оценка кумулятивного индекса тяжести показала достоверное повышение эффективности при применении комбинации АК и увлажняющего средства в терапии розацеа [42].

Заключение

АК широко применяется в практике дерматолога и косметолога. Данные российских и зарубежных исследований позволяют сделать вывод о высокой

эффективности АК в лечении акне, розацеа и пост-акне. Ряд преимуществ, таких как наличие противовоспалительного, антибактериального, антикерати-низирующего, антиандрогенного и антитирози-наз-

ного действия, позволяют рассматривать АК как оптимальное топическое средство для лечения акне и устранения косметических проблем, связанных с этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karimkhani C., Boyers L.N., Prescott L. et al. Global Burden of Skin Disease as Reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. *JAMA Dermatol* 2014.
2. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 5: Suppl: S1—S50.
3. Zeichner J.A. Evaluating and treating the adult female patient with acne. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 12: 1416—1427.
4. Chuang H.Y., Lee C.H. Female gender and acne disease are jointly and independently associated with the risk of major depression and suicide: a national population-based study. *Biomed Res Int* 2014.
5. Adityan B., Thappa D.M. Profile of acne vulgaris—a hospital-based study from South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 3: 272—278.
6. Schnopp C., Mempel M. Acne vulgaris in children and adolescents. *Minerva Pediatr* 2011; 63: 4: 293—304.
7. Robeva R., Assyov Y., Tomova A., Kumanov P. Acne vulgaris is associated with intensive pubertal development and altitude of residence—a cross-sectional population-based study on 6200 boys. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 4: 465—471.
8. Ulrich A., Hildebrandt U., Ulrich J. Acne inversa: Influence of associated factors in the extent of the disease and the result of surgery. *Hautarzt* 2014; 65: 7: 623—627.
9. Navarini A.A., Simpson M.A., Weale M. et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun* 2014; 13: 5: 4020.
10. McNairn A.J., Doucet Y., Demaude J. et al. TGFβ signaling regulates lipogenesis in human sebaceous glands cells. *BMC Dermatol* 2013; 23: 13: 2.
11. Al-Shobaili H.A., Salem T.A., Alzolbani A.A. et al. Tumor necrosis factor-α-308 G/A and interleukin 10—1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris. *J Dermatol Sci* 2012; 68: 1: 52—55.
12. Antoniolli L., Pacher P., Vizí E.S., Haskó G. CD39 and CD73 in immunity and inflammation. *Trends Mol Med* 2013; 19: 6: 355—367.
13. Mizumoto N., Kumamoto T., Robson S.C. et al. CD39 is the dominant Langerhans cell-associated ecto-NTPDase: modulatory roles in inflammation and immune responsiveness. *Nat Med* 2002; 8: 4: 358—365.
14. Berkey C.S., Rockett H.H., Willett W.C., Colditz G.A. Milk, dairy fat, dietary calcium, and weight gain. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 543—550.
15. Melnik B.C., John S.M., Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Dermatol Venereol* 2013; 93: 6: 644—649.
16. Adebamowo C.A., Spiegelman D., Berkey C.S. et al. Milk consumption and acne in teenagers boys. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 787—793.
17. Shaheen B., Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2011; 165: 3: 474—485.
18. Духанин А.С. Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога. *Клин дерматол и венерол* 2012; 2: 108—117.
19. Khondker L., Khan S.I. Acne vulgaris related to androgens: a review. *Mymensingh Med J* 2014; 23: 1: 181—185.
20. Zouboulis C.C., Rabe T. Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: Suppl 1: S60—S74.
21. Yu J.S., Kim A.K. Effect of combination of taurine and azelaic acid on anti-melanogenesis in murine melanoma cells. *J Biomed Sci* 2010; 17: Suppl 1: S45.
22. Dreno B., Fischer T.C., Perosini E. et al. Expert opinion: efficacy of superficial peels in active acne management — what can we learn from the literature today? Evidence-based recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 6: 695—704.
23. Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz I. Inhibition of 5 alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol* 1988; 119: 5: 627—632.
24. Passi S., Picardo M., De Luca C., Nazzaro-Porto M. Mechanism of azelaic acid action in acne. *G Ital Dermatol Venereol* 1989; 124: 10: 455—463.
25. Worret W.I., Fluhr J.W. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 4: 293—300.
26. Wolf J.E. Jr. Maintenance therapy for acne vulgaris: the fine balance between efficacy, cutaneous tolerability, and adherence. *Skinmed* 2004; 3: 1: 23—26.
27. Irají F., Sadeghinia A., Shahmoradi Z. et al. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 2: 94—96.
28. Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P. Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 10: 841—847.
29. Stinco G., Bragadin G., Trotter D., Pillon B., Patrone P. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 3: 320—325.
30. Thiboutot D., Thieroff-Ekerdt R., Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 6: 836—845.
31. Gamble R., Dunn J., Dawson A., Petersen B., McLaughlin L., Small A., Kindele S., Dellavalle R.P. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 3: 141—152.
32. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *JEADV* 2012; 26: Suppl 1: 1—29.
33. Gerlinger C., Staedtler G., Goetzlmann R. et al. A noninferiority margin for acne lesion counts. *Drug Inform J* 2008; 42: 607—615.
34. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 2: Pt 3: S47—S50.
35. Thiboutot D.M., Fleischer A.B., Del Rosso J.Q., Rich P. A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 7: 639—648.
36. Del Rosso J.Q., Bruce S., Jarratt M., Menter A., Staedtler G. Efficacy of topical azelaic acid (AzA) gel 15% plus oral doxycycline 40 mg versus metronidazole gel 1% plus oral doxycycline 40 mg in mild-to-moderate papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 6: 607—613.
37. Pazoki-Toroudi H., Nilforoush-zadeh M.A., Ajami M. et al. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Occul Toxicol* 2011; 30: 4: 286—291.
38. Pazoki-Toroudi H., Nassiri-Kashani M., Tabatabaie H. et al. Combination of azelaic acid 5% and erythromycin 2% in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 3: 212—216.
39. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин. *РМЖ* 2012; 22: 1153—1157.
40. Wójcik A., Kubiak M., Rotsztein H. Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30: 3: 140—145.
41. Сайбель А.В. Скинорен и пилинги в лечении акне. *Вестн эстет мед* 2012; 11: 2: 104—106.
42. Del Rosso J.Q. The use of moisturizers as an integral component of topical therapy for rosacea: clinical results based on the Assessment of Skin Characteristics Study. *Cutis* 2009; 84: 2: 72—76.