

Е.Р. Аравийская<sup>1</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>2, 3, 4, 5</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2, 6</sup>, Р.А. Иванов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Центральная государственная медицинская Академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков

408

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 13.07.2020, принята к печати: 11.12.2020

В статье представлены современные данные о патогенезе вульгарных акне (ВА), особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике у детей и подростков. Приведены сведения о влиянии наиболее значимых внешних и внутренних факторов на патогенез и риск развития ВА. На основе анализа Европейских методических рекомендаций и рекомендаций Глобального альянса по лечению и диагностике ВА сформированы соответствующие диагностические и терапевтические алгоритмы ведения пациентов. Также продемонстрирована важная роль назначения эффективной терапии в виде фиксированной синергичной комбинации активных веществ, представленных топическим ретиноидом (адапален) и бензоила пероксидом.

**Ключевые слова:** вульгарные акне, дети, инсулиноподобный фактор роста 1, фиксированная комбинация, адапален, бензоила пероксид

**Для цитирования:** Аравийская Е.Р., Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А. Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 408–419. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2141

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вульгарные акне (*acne vulgaris*, ВА) являются одним из наиболее распространенных хронических воспалительных дерматозов с поражением сально-волосяного аппарата; заболевание характеризуется образованием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и/или узлов [1, 2]. Развивающиеся в результате эволюции различных форм ВА вторичные высыпания, представляющие собой в большинстве случаев вторичную гиперпигментацию, рубцы, а также эритематозные пятна, атеромы и милиумы, носят название «симптомокомплекс постакне» [3].

По данным глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease Study), проведенного в 2010 г., ВА по показателю распространенности воспалительных заболеваний кожи занимают 8-е место, а по всему миру в среднем составляют приблизительно 9,4% для всех возрастов, однако наиболее подвержены ВА подростки, распространенность заболевания

у которых достигает 85% [4, 5]. Распространенность ВА в различных возрастных популяциях и регионах варьирует. Так, например, в Норвегии распространенность составила 13,9% в возрастной группе от 15 до 16 лет (2016 г.); в Германии — 26,8% в популяции возрастом от 1 до 87 лет (2001 г.); во Франции — 60,7% в группе возрастом от 15 до 24 лет (2014 г.) [6–8]. Тогда как в Бразилии (2014 г.) и Бельгии (2007 г.) данный показатель составил приблизительно 96% в группах от 10 до 17 и от 13 до 18 лет соответственно [9, 10].

### ПАТОГЕНЕЗ

ВА являются мультифакториальным заболеванием со сложным патогенезом, в основе которого лежит поражение сально-волосяного аппарата воспалительного характера [11]. Заболевание развивается на фоне генетической предрасположенности, гормональных нарушений и других внутренних и внешних предрасполагающих факторов [11, 12]. Патогенез ВА состоит из патологического

взаимодействия между несколькими процессами, такими как воспаление внутри сальных желез и в окружающих их тканях; фолликулярная гиперкератинизация, приводящая к «закупорке» устья сально-волосяного фолликула; гиперпродукция секрета сальных желез и микробная колонизация *Cutibacterium* (ранее — *Propionibacterium*) *acnes* с формированием биопленок [12]. В результате этого взаимодействия происходят патофизиологические изменения в коже, в т.ч. в структуре и функциях сально-волосяного аппарата, что приводит к воспалительным реакциям, способствующим дальнейшему развитию и прогрессированию заболевания [13]. В настоящее время доказано, что фундаментальным фактором в развитии ВА является воспаление, данный постулат подтверждается в работе А. Jeremy и соавт., которые продемонстрировали, что воспалительный процесс в той или иной мере наблюдался при всех проявлениях и стадиях болезни: от непораженной кожи в доклинической стадии (характеризующейся образованием микрокомедонов) до симптомокомплекса постакне (включающего в себя развитие эритематозных пятен, поствоспалительной гиперпигментации и рубцовых изменений) [14–16]. Настоящая концепция патогенеза ВА гласит, что ключевая, основополагающая роль отводится провоспалительному цитокину IL 1, экспрессия которого значительно увеличивается в пораженной коже независимо от наличия или отсутствия *C. acnes* [16]. Немаловажное значение в развитии воспалительного процесса занимают и другие провоспалительные цитокины, такие как TNF  $\alpha$ , IL 6, IL 8, IL 10 и IL 12, а также интегрины, матричные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMP), макрофаги, дендритные клетки и CD4+ Т-клетки [16].

В норме кератиноциты и себоциты постоянно экспрессируют как вышеперечисленные, так и другие провоспалительные цитокины, однако под действием различных триггерных факторов и патологических процессов происходят их индукция и гиперсекреция [13]. *C. acnes*, являющаяся комменсальным липофильным факультативным анаэробным микроорганизмом кожи человека, служит одним из основных триггеров для развития воспалительной реакции посредством активации иммунного ответа (врожденного и приобретенного) [17]. Пусковым механизмом является усиление пролиферации *C. acnes*, чему спо-

собствуют условия в виде увеличения выработки кожного сала и изменения его состава, создающие тем самым благоприятную анаэробную среду для размножения микроорганизма в сально-волосяном фолликуле [18]. В результате размножения и нарастающей микробной колонизации кожи *C. acnes* посредством «чувства кворума» (quorum sensing) образуют устойчивую биопленку, которая приводит к росту их агрессивности за счет накопления аутоиндукторов (quorum sensing molecule autoinducer-2, AI-2) [19]. Итогом этого процесса являются усиление продукции, активности и выделения факторов вирулентности микроорганизмов, а также формирование устойчивости колонии к защитным механизмам хозяина и лекарственным препаратам [19–21]. Необходимо помнить, что способность *C. acnes* к образованию биопленок как сложных полимикробных ассоциаций неблагоприятно сказывается на течении других инфекционных дерматозов, поскольку может служить резервуаром для иных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus aureus* [22]. Также адгезионное свойство матрицы биопленки *C. acnes* приводит к сцеплению корнеоцитов в области воронки волосяного фолликула за счет выделения «биологического клея», которым является гликокаликс полимер. Данное свойство микроорганизма играет важную роль в образовании сально-роговой пробки и формировании комедонов [23].

В процессе жизнедеятельности и колонизации кожи *C. acnes* синтезируют различные бактериальные ферменты и токсины, такие как липазы, протеазы, порфирины, хемотаксические факторы и гиалуронидазу, которые индуцируют миграцию нейтрофильных гранулоцитов в очаг воспаления, запуская тем самым иммунный воспалительный ответ [24]. Синтезируемая этими бактериями липаза гидролизует триглицериды кожного сала до глицерина, являющегося питательным субстратом для микроорганизмов, и свободных жирных кислот, обладающих комедогенными свойствами и выступающих в роли ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (damage-associated molecular pattern, DAMP) [25]. Все это, вместе с нарушением пассажа секрета сальных желез и высвобождением лизосомальных ферментов нейтрофилами, способствует разрыву стенок сально-волосяного фолликула, выходу содержимого в окружающую соедини-

Elena R. Araviiskaia<sup>1</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>2, 3, 4, 5</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>2, 6</sup>, Roman A. Ivanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Modern Outlooks on Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis and Management of Acne Vulgaris in Children and Adolescents

The article presents modern data on the pathogenesis of acne vulgaris (AV), features of its clinical picture, diagnosis and management in children and adolescents. The data on the influence of the major external and internal factors on the AV pathogenesis and risk is presented. Diagnostic and management algorithms were developed according to European and Global alliance on diagnosis and treatment of AV guidelines. The significant role of effective therapy prescription in the form of a fixed synergistic combination of active substances (topical retinoid adapalene and benzoyl peroxide) has also been demonstrated.

**Key words:** acne vulgaris, children, insulin-like growth factor 1, fixed combination, adapalene, benzoyl peroxide

**For citation:** Araviiskaia Elena R., Murashkin Nikolay N., Namazova-Baranova Leyla S., Ivanov Roman A. Modern Outlooks on Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis and Management of Acne Vulgaris in Children and Adolescents. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 408–419. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2141

тельную ткань с развитием перифокального отека и воспаления, а также деструкции матрикса дермы, что тоже вносит свой вклад в воспалительный процесс и утяжеляет течение акне [26]. Запуск врожденного иммунного ответа происходит в результате активации системы «сигналов опасности» за счет экспрессии поврежденными клетками аларминов, являющихся эквивалентом патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) и DAMP, которые затем распознаются паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRR) [27]. Таким образом, PAMP и DAMP распознаются и связываются с PRR, в роли которых выступают Toll-like рецептор-2 и Toll-like рецептор-4 (TLR2, TLR4), находящиеся на поверхности кератиноцитов, макрофагов, дендритных клеток, что в конечном счете приводит к синтезу и экспрессии хемокинов и провоспалительных цитокинов (TNF  $\alpha$ , IFN  $\alpha$ , IL 1 $\alpha$ , IL 6, IL 8, IL 12, IL 23, pro-IL 1 $\beta$  и pro-IL 18), антимикробных пептидов ( $\beta$ -дефензины и другие), а также MMP посредством активации сигнальных путей и ряда транскрипционных факторов (MyD88, NF- $\kappa$ B, MAPK, AP1, IRF3 и IRF7) [28, 29]. В то же время происходит связывание молекулярных паттернов PAMP и DAMP подсемейством NOD-подобных рецепторов (NOD-like receptors, NLR) — NLRP3, что индуцирует секрецию IL 18 и IL 1 $\beta$  посредством ферментативной обработки неактивного предшественника (pro-IL 1 $\beta$  и pro-IL 18) каспазой-1 [17, 27, 30]. Судя по всему, именно IL 1 $\alpha$ , гиперсекретирующийся кератиноцитами и себоцитами, является центральным звеном в запуске фолликулярной гиперпролиферации, ремоделировании состава кожного сала и стимуляции комедогенеза [31]. Также определено, что IL 1 $\beta$  ответственен за миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, IL 8 участвует в привлечении нейтрофильных гранулоцитов в очаг воспаления, IL 12 индуцирует экспрессию антимикробных пептидов, IL 18 играет важную роль в индукции пути дифференцировки наивных Т-лимфоцитов преимущественно в Th1-клетки, а MMP способствуют разрушению дермального матрикса, приводя тем самым к образованию рубцов в дальнейшем [32–34]. Вдобавок ко всему в процессе развития ВА происходит активация адаптивного иммунного ответа в результате захвата и процессинга антигена *S. acnes* клетками Лангерганса и дендритными клетками с их последующей миграцией в регионарные лимфатические узлы, где происходит презентация патогена наивным CD4+ Т-лимфоцитов. Это в совокупности с действием вышеперечисленных цитокинов приводит к праймированию наивных Т-клеток, их дифференцировке и индукции иммунного ответа преимущественно по пути Th1- и Th17-лимфоцитов, синтезирующих провоспалительные цитокины: IL 17, IL 22 и IFN  $\gamma$  [35, 36].

Широко известно, что в патогенезе ВА не последняя роль отводится гормонам, функциональная активность которых направлена не только на усиление выработки кожного сала и изменение его состава, но и на стимуляцию пролиферации кератиноцитов. Доказано, что выработка кожного сала регулируется андрогенной активностью и увеличивается за счет как избытка андрогенных гормонов, так и повышения чувствительности к ним ядерных андрогенных рецепторов (androgen receptor, AR) сальных желез, а также за счет высокой активности 5 $\alpha$ -дигидротестостерона (5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, 5 $\alpha$ -DHT) в коже [37]. Синтез надпочечниками дегидроэпиандростеронсульфата (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S) и преобразование его в DHT в сальных железах и волосяных фолликулах за счет действия ферментов 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, ароматазы и 5 $\alpha$ -редуктазы особенно активно происходят в пубертатный период, а также при различных заболева-

ниях и состояниях, сопровождающихся гиперандрогенией (опухли яичников, синдром поликистозных яичников, синдром Иценко–Кушинга, гиперплазия коры надпочечников и др.) [38, 39]. Чрезмерное воздействие DHT на AR сальных желез приводит к аномальной десквамации корнеоцитов, закупорке отверстия фолликула с последующим образованием микрокомедонов и формированием благоприятных условий для пролиферации *S. acnes* у предрасположенных лиц [40]. Именно поэтому наиболее высокий показатель распространенности ВА наблюдается в подростковом возрасте во время полового созревания, характеризующегося физиологическим повышением уровня андрогенов. С возрастом показатель распространенности ВА постепенно уменьшается вместе со снижением и стабилизацией уровня андрогенов в плазме крови [41].

Данные различных работ подтверждают роль инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) в патогенезе ВА. Так, было продемонстрировано, что IGF-1 стимулирует синтез андрогенов, увеличивает доступность DHT, ингибирует транскрипционный фактор FoxO1, подавляющий AR, усиливает экспрессию стероидогенных энзимов (5 $\alpha$ -редуктазы), влияет на липогенез себоцитов посредством индукции рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR- $\gamma$ ), X-рецепторов печени- $\alpha$  (Liver X receptor alpha, LXR- $\alpha$ ) и белка-1c, связывающего регуляторные элементы стерола (sterol-regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c), что приводит к увеличению доли мононенасыщенных жирных кислот в составе кожного сала, комедогенезу и образованию микрокомедонов, а также к синтезу провоспалительных цитокинов [42–44].

#### РОЛЬ ВЛИЯНИЯ ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ НА ПАТОГЕНЕЗ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ

Систематический обзор эпидемиологических исследований ВА за период с 1999 по 2019 г. выявил, что на распространенность, риск возникновения и утяжеления течения ВА влияют множество различных факторов, таких как возраст, пол, генетика, гормональный фон, состав микробиома кожи, индекс массы тела (ИМТ), курение, употребление алкоголя, стресс, климат, а также рацион питания и диетические предпочтения [45, 46]. Как подчеркивалось ранее, отмечается закономерность в увеличении показателя распространенности с определенными возрастными периодами: прослеживается относительно низкая заболеваемость у детей допубертатного возраста с пиком заболеваемости в подростковом возрасте и дальнейшим снижением с наступлением половой зрелости [47]. Также выявлена корреляция высокого риска развития заболевания с наличием ВА у родственников первой или второй линии родства [45, 48]. Просматривается и влияние содержания кожного сала, контролируемого генетическими детерминантами, на микроорганизмы: жирная кожа с гиперпродукцией кожного сала характеризуется большей колонизацией *S. acnes* и развитием ВА [47, 49]. Достоверное значение в увеличении распространенности, а также риска возникновения ВА имеют избыточная масса тела и ожирение (ИМТ  $\geq$  25 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с нормальными возрастными показателями массы тела. Так, в исследовании А. Heng и соавт. полученное отношение шансов возникновения ВА у лиц с избыточной массой тела по сравнению с лицами, имеющими соответствующий норме показатель ИМТ, составляло 2,36 [45]. Также прослеживается связь между ожирением и тяжелым течением ВА по сравнению с нормальной массой тела, что подтверждают многочисленные исследования, которые сообщают о сходном отношении шансов, приблизительно равняющемся 5,0 [50, 51]. Определенно, важными факторами

являются рацион питания и диетические предпочтения. Установлено, что рафинированные углеводы и молочные продукты за счет повышения содержания инсулина и IGF-1 ингибируют FoxO1 и активируют мишень рапамицина млекопитающих (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) — ключевого регулятора клеточного роста и метаболизма глюкозы, липидов и белков, тем самым усиливая активацию липогенного фактора транскрипции SREBP-1c, что ведет к увеличению продукции кожного сала салными железами и комедогенезу [52]. Вместе с тем потребление продуктов, включающих  $\omega_3$ -жирные кислоты, содержащиеся в морепродуктах и клетчатке овощей и фруктов, снижает уровень IGF-1 и уменьшает риск возникновения ВА [53].

Спорным фактором является влияние курения табака на увеличение распространенности и степени тяжести ВА [46]. Известно, что сигаретный дым представляет собой сложный по составу аэрозоль, содержащий тысячи химических соединений, в частности никотин и бенз(а)пирен. Газовая фаза табачного дыма состоит из оксида углерода, аммония, диметилнитрозамина, формальдегида, цианистого водорода и акролена [54]. Многие из этих веществ имеют выраженные раздражающие свойства, способствуют увеличению трансэпидермальной потери воды, дегенерации соединительной ткани и усилению активности MMP в коже [55]. Курение табака может индуцировать экспрессию IL 1 $\alpha$  и в тоже время снижать экспрессию скэвенджер-рецепторов В класса I типа (scavenger receptor-B1, SR-B1), участвующих в поглощении холестерина, что приводит к изменению состава липидов в себуме [56, 57]. Одним из основных факторов окружающей среды, влияющих на развитие ВА, является ультрафиолетовое излучение (УФ) [46]. Многие исследования сообщают о прямой корреляции воздействия УФ-лучей спектра А/В (UVB/UVA) и ухудшения течения ВА [58–60]. Вероятнее всего, это происходит за счет усиления экспрессии провоспалительных цитокинов, увеличения выработки кожного сала, утолщения рогового слоя и гиперплазии салных желез под действием УФ-излучения [61–63]. Стоит также отметить роль полиароматических углеводородов (ПАУ), источником которых является неполное сгорание различных органических веществ, находящихся в сигаретном дыме и запеченном на гриле мясе [64]. После системного перераспределения вдыхаемых и употребленных в пищу различных поллютантов из окружающей среды или их непосредственного проникновения в эпидермис и дерму в коже происходят определенные биохимические изменения в виде усиления продукции активных форм кислорода посредством воздействия на рецептор ароматических углеводородов (aryl hydrocarbon receptor, AHR), повышения перекисного окисления липидов, индукции апоптоза клеток, снижения пролиферации и антиоксидантной защиты. Данные изменения способствуют обострению различных воспалительных процессов и заболеваний кожи, особенно в сочетании с воздействием УФ-облучения [64].

Интересными наблюдениями, подтверждающими важную роль внешних и внутренних факторов в возникновении и утяжелении течения ВА, являются т.н. популяции, свободные от акне [47]. К ним относятся географически разнородные группы коренного населения: островитяне Китаван из Папуа — Новой Гвинеи и индейцы аче из Парагвая. L. Cordain и соавт. (2002) провели исследование 1200 островитян (в т.ч. 300 в возрасте 15–25 лет) и 115 индейцев (включая 15 в возрасте 15–25 лет), за которыми наблюдали в течение 843 дней. За весь период не было выявлено ни одного случая акне, даже в группах с наибольшим риском возникновения заболевания. Исследователи объяснили данное явление сочетанием

различных, пока еще до конца не выявленных, факторов окружающей среды, рациона питания (натуральные продукты питания, полученные в результате охоты и собирательства), на который не повлияла западная культура, и генетической разнородностью данных популяций с западным модернизированным обществом [65]. Также к этим «особым» группам населения относятся больные синдромом Ларона, который представляет собой редкий наследственный дефект рецептора гормона роста или его пострецепторного пути, ведущий к дефициту IGF-1. Синдром Ларона характеризуется задержкой полового развития, карликовостью, мышечной гипотонией, гипогликемией, низкой минеральной плотностью костной ткани, избыточным весом и типичным фенотипом больных («кукольное» лицо, выступающий лоб, запавшая переносица; голубые склеры; короткие конечности). Единственным лечением является подкожное введение рекомбинантного IGF-1 [66]. В. Klinger и соавт. (1998) провели за данными больными наблюдение, результаты которого открыли новые стороны патогенеза акне и расширили понимание этой болезни. Оказалось, что у пациентов пубертатного возраста, получающих заместительную терапию рекомбинантным IGF-1, развивались клинические признаки гиперандрогении, включая вульгарные акне, уменьшающиеся при снижении дозировки препарата или при прекращении его введения [67]. Эти наблюдения еще раз свидетельствуют о многогранном патогенезе ВА и роли IGF-1 в одном из путей его развития.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

До настоящего времени общепризнанной классификации ВА не разработано, а существующие основаны на степени тяжести и клинической картине в зависимости от возраста начала первых проявлений. Опираясь на возраст манифестации заболевания, предложено выделять следующие варианты ВА: акне новорожденных, или неонатальные акне (< 4 нед); акне раннего детского возраста (1–12 мес); акне среднего детского возраста (1–6 лет), предпубертатные, или препубертатные, акне (7–11 лет), подростковые, или пубертатные, акне (12–18 лет), акне взрослого возраста (> 18 лет) [68]. С учетом клинической картины и степени тяжести заболевания выделяют комедональные акне; папуло-пустулезные акне легкой и среднетяжелой степени; тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести; узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне [69, 70].

Акне новорожденных встречаются приблизительно у 20% детей, возникают в первые 3–4 нед жизни ребенка, чаще у мальчиков [71]. Неонатальные акне важно отличать от акнеформных дерматозов и транзитных состояний данной возрастной группы, в частности от неонатального цефалического пустулеза (neonatal cephalic pustulosis) и неонатального пустулярного меланоза (neonatal pustular melanosis), маласезия-фолликулитов [72, 73]. В отличие от данных состояний, истинные акне характеризуются образованием комедонов, реже — появлением папул и пустул. Высыпания, как правило, носят ограниченный характер, возникают в области лица (щеки) и редко на волосистой части головы. Возникновение неонатальных акне обусловлено гормональным кризом, причиной которого является резкое снижение эстрогенов после рождения. Определенное значение имеет и выработка андрогенов в яичках и повышенный уровень лютеинизирующего гормона у мальчиков, а также стимуляция салных желез под влиянием андрогенов матери, передающихся ребенку через плаценту [74]. Важно помнить о необходимости проведения дифференциальной диагностики неонатальных акне с экзогенными акне, которые вызваны наружным

применением жирных мазей и масел. Кроме того, акне у новорожденных важно дифференцировать с акнеформными дерматозами, в частности с медикаментозными акне, индуцированными приемом акнегенных препаратов матерью в III триместре беременности. К таким препаратам относят производные гидантоина (миорелаксант дантролен; антиконвульсанты этотоин, фенитоин, мефенитоин, фосфенитоин и др.), системные глюкокортикостероиды (ГКС) и препараты лития [75].

Акне раннего детского возраста обычно манифестируют в возрасте 6 нед и сохраняются в течение 6–12 мес, редко — на протяжении нескольких лет. Состояние проявляется типичной клинической картиной ВА в виде комедонов, воспалительных папул, пустул и узлов. В основе патогенеза, так же как и при неонатальных акне, лежит повышенная выработка DHEA-S фетальной адреналовой зоной надпочечников и андрогенов яичками, также продемонстрирована роль лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [76]. Многочисленные наблюдения указывают, что у детей с младенческой формой акне присутствует высокий риск более тяжелых акне в подростковом возрасте [76–79]. Профессионалам важно помнить, что ассоциация этого варианта акне (особенно в случае тяжелого, торпидного и длительного течения) с вирилизацией и гирсутизмом заставляет заподозрить аденокортикальную опухоль надпочечников или иную эндокринологическую патологию, как и в случае акне среднего детского возраста [80, 81].

Акне среднего детского возраста являются редкой формой. В норме надпочечники новорожденных вырабатывают высокие уровни дегидроэпиандростерона в возрасте до 1 года, в дальнейшем его продукция, как и синтез андрогенов в яичках, значительно снижается. Именно поэтому акне в возрасте от 1 года до 7 лет могут быть ассоциированы с патологической активностью андрогенов. Высыпания локализуются преимущественно на коже лица и представлены комедонами и папуло-пустулезными элементами, реже — узлами. Возможно сочетание акне с вирилизацией, гирсутизмом и отклонением антропометрических показателей по сравнению со сверстниками [82]. Очень важно обследовать пациента с целью выявления причины гиперандрогенного состояния, в т.ч. исключить наличие андрогенпродуцирующих опухолей.

Предподростковые акне связаны с началом полового созревания и увеличением секреции DHEA и DHEA-S надпочечниками, тем не менее в 70% случаев данное состояние может указывать на преждевременное адренархе (в возрасте 6–7 лет у девочек, 7–8 лет у мальчиков), что также требует исключить эндокринологическую патологию, особенно в тех случаях, когда дерматоз плохо поддается лечению. Характеризуется преобладанием комедонов на лбу и центральной части лица (т.н. Т-зона) с относительно небольшим количеством воспалительных элементов. Одним из ранних и характерных признаков является наличие открытых комедонов в области ушных раковин [83].

Подростковые акне являются наиболее распространенной и типичной формой ВА. Следует учитывать огромное влияние подростковых ВА на качество жизни и психическое здоровье подростков. Они влекут за собой снижение самооценки, формирование стигматизации, дисморфофобии и депрессии с суицидальными идеями, что диктует специалисту возможную необходимость ведения пациента совместно с психиатром или психологом [84]. Манифестирует данная форма ВА во время полового созревания с поражением преимущественно «Т-зоны» лица, верхней части груди и спины, где плотность сальных желез значительно выше, чем в других областях («себорейные зоны») [69]. Клиническая картина может быть пред-

ставлена комбинацией таких элементов, как комедоны, папулы, пустулы, узлы и рубцы, а также сопровождаться дисхромией на местах бывших высыпаний [85].

Проявления ВА у взрослых могут быть как продолжением патологического процесса, наблюдавшегося в подростковом возрасте, так и впервые диагностированным у индивидуума старше 25 лет заболеванием, оказывающим негативное влияние на качество жизни и приводящим к социальной дезадаптации больных в повседневности. Установлено, что ведущая роль в возникновении и поддержании хронического течения ВА у взрослых принадлежит совместному влиянию генетических и гормональных факторов [86]. Следует отметить более высокую частоту акне взрослого возраста именно у женской половины населения во всех возрастных группах, чем у мужчин, что находит подтверждение в исследовании С. Collier и соавт., в котором показана статистически значимая разница показателя распространенности у женщин по сравнению с мужчинами в зависимости от возраста: от 20 до 29 лет — 50,9% против 42,5%; от 30 до 39 лет — 35,2% против 20,1%; от 40 до 49 лет — 26,3% против 12,0%; 50 лет и старше — 15,3% против 7,3% соответственно [87]. При акне взрослых в патологический процесс преимущественно вовлечена «U-зона» (щеки, вокруг рта и нижняя часть подбородка) и более выражено воспаление по сравнению с подростковыми акне. Особой проблемой являются акне у взрослых женщин, характеризующиеся хроническим рецидивирующим течением, зачастую резистентные к терапии и требующие поддерживающего лечения в течение многих лет [88]. Нередко у взрослых женщин встречаются высыпания, охватывающие несколько областей лица и/или туловища. Так, по данным В. Dreño и соавт. высыпания в классической «U-зоне» наблюдаются лишь у 11% взрослых женщин, тогда как у 48% отмечается вовлечение в патологический процесс кожи верхней части туловища [89].

#### **ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ У ДЕТЕЙ**

Важным является своевременное и эффективное лечение ВА, позволяющее предотвратить развитие симптомокомплекса постакне [90]. Идеальной терапевтической тактикой в лечении вульгарных акне является воздействие на большинство патогенетических механизмов с помощью применения эффективных препаратов наружного и/или системного действия с благоприятным профилем безопасности, позволяющих при этом избежать развития антибиотикорезистентности *S. acnes*. Топические ретиноиды являются эффективной терапией первой линии в лечении ВА, их назначение показано как в качестве монотерапии, так и в комбинации с антибиотиками [91]. При лечении ВА у детей первостепенными являются такие свойства препарата, как адекватная переносимость и высокий профиль безопасности. Указанным качеством соответствует адапален, представляющий собой синтетический ретиноид третьего поколения, производное нафтойной кислоты [92]. Высокая эффективность топических ретиноидов, в частности адапалена, заключается в противовоспалительном, себостатическом, комедолитическом и антикомедогенном действиях [93]. Было доказано, что топические ретиноиды регулируют пролиферацию клеток, подавляют активацию TLR, ингибируют миграцию лейкоцитов, синтез провоспалительных цитокинов и MMP посредством регулирования транскрипционного фактора AP-1 [93].

Крайне важную роль играет воздействие непосредственно на *S. acnes* и биопленки. В связи с растущей резистентностью, в т.ч. и перекрестной, микроорганизмов к антибиотикам во всем мире и для лучшего понимания патогенеза болезни Глобальным альянсом по лечению акне (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) было

рекомендовано не использовать местные и системные антибиотики вместе и в качестве монотерапии, избегать их назначения при поддерживающей терапии, а также ограничить длительность и частоту их использования [94]. Именно поэтому в качестве местного антимикробного средства лучше всего зарекомендовал себя бензоила пероксид (БПО). Уникальным свойством этого бактерицидного вещества является отсутствие формирования к нему резистентности у микроорганизмов [95]. Эффективность БПО заключается в универсальном механизме индукции внутриклеточного оксидативного стресса, приводящего к гибели бактериальной клетки в результате высвобождения большого количества активного кислорода. Также БПО обладает некоторым дозозависимым комедолитическим (но не антикомедогенным) и противовоспалительным действиями [96]. Именно поэтому одними из предложенных стратегий для снижения риска антибиотикорезистентности явились назначение антибиотика в комбинации с БПО, а также использование фиксированной комбинации в виде топического ретиноида с БПО в лечении ВА [91, 97]. Тем не менее, несмотря на эти ограничения в использовании, пероральные антибиотики рекомендовано назначать при среднетяжелых и тяжелых ВА, однако при этом важно учитывать возможные побочные эффекты и соблюдать определенные стратегии оптимизации их применения. Так, использование системного антибиотика допустимо только в комбинации с эффективным местным лечением, включающим в себя использование БПО. Кроме того, продолжительность терапии не должна превышать 8 нед [69], при необходимости проведения повторного лечения в случае рецидива ВА следует использовать тот же пероральный антибиотик [83, 98].

В настоящее время наиболее предпочтительным является назначение наружных комбинированных препаратов с фиксированными дозами активных веществ. Данная тактика терапии позволяет не только избежать развития нежелательных явлений в виде ксероза, простого контактного дерматита, чувствительности к УФО, формирования устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, но и усиливает эффективность лечения путем достижения синергичных эффектов активных веществ и влияния одновременно на несколько механизмов патогенеза. Назначение комбинированных препаратов также улучшает приверженность пациента к лечению благодаря возможности применения препарата в режиме 1 раз в день [99]. Наиболее эффективной синергичной комбинацией фиксированных доз с хорошим профилем безопасности является сочетание топического ретиноида (адапален 0,1%) и антимикробного агента (бензоила пероксид 2,5%), которое представлено на российском рынке препаратом Эффезел (Galderma, Швейцария) в стабильной и удобной для применения гелевой форме. Совместное действие этих компонентов позволяет добиться большей клинической эффективности в короткие сроки, чем при использовании их изолированно друг от друга. Следует отметить, что данная комбинация нацелена на все четыре патогенетических фактора ВА из четырех возможных [100, 101]. T. Zuliani и соавт. показали, что синергичные эффекты адапалена и БПО наблюдаются на молекулярном уровне, это заключается в их влиянии на маркеры пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (снижение экспрессии Ki67, трансглутаминазы, интегринов), также было продемонстрировано снижение активности TLR2, MMP,  $\beta$ -дефенсина, IL 8 и IL 10 [102]. Кроме того, при совместном действии адапалена и БПО в фиксированной комбинации облегчают проникновение друг друга в кожу, что повышает эффективность и позволяет добиться более быстрого ответа на лечение [103]. Также данная фиксированная комбинация имеет

хороший профиль безопасности и может применяться в любом возрасте в качестве монотерапии, наиболее частыми побочными эффектами являются сухость и раздражение кожи, которые купируются путем назначения местной терапии в режиме использования через день, уменьшения частоты нанесения и/или количества наносимого препарата в начале терапии с постепенным увеличением в дальнейшем, а также с помощью увлажнения кожи некомедогенными средствами лечебной косметики [104, 105]. Следует отметить, что адапален фотостабилен (не разрушается под действием солнечного излучения), в т.ч. в фиксированной комбинации с БПО [106].

Эффективность комбинации адапалена с БПО была продемонстрирована в различных клинических исследованиях. Так, L. Eichenfield и соавт. доказали, что данная фиксированная комбинация показала намного большую эффективность в купировании воспалительных элементов у детей в возрасте от 9 до 11 лет по сравнению с плацебо — на 68,6 и 19,3% соответственно [107]. Комбинация также оказалась безопасной и хорошо переносилась пациентами. J. Sittart и соавт. провели многоцентровое исследование, которое показало, что применение комбинации адапалена с БПО привело к быстрому и эффективному уменьшению элементов ВА: у 75% пациентов наблюдалось снижение приблизительно 78% элементов высыпаний; из 73 пациентов 71% отмечали хорошую или отличную переносимость, частыми жалобами в 1-ю нед лечения были эритема, жжение, шелушение и сухость кожи, но со 2-й нед использования выраженность этих симптомов уменьшалась [108]. Следует также отметить исследование H. Gollnick и соавт. (2015), в котором было проведено наблюдение за 2780 пациентами в возрасте от 12 до 20 лет, получавшими фиксированную комбинацию 0,1% адапалена с 2,5% БПО в течение 12 нед. Результаты исследования показали улучшение клинической картины заболевания в 91,5% случаев, полное разрешение высыпаний наблюдалось у 21,8% пациентов, при этом были продемонстрированы высокая приверженность к терапии и хороший профиль безопасности. Так, 69,5% пациентов не отмечали совсем или имели незначительные местные реакции в виде раздражения кожи при использовании исследуемого препарата, каких-либо серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было [109].

Не последнее значение имеет предотвращение возникновения комплекса постакне, особенно у пациентов, склонных к образованию рубцов. Исходя из рекомендаций Глобального альянса по акне (2018), специалисту следует как можно раньше определить данную группу риска, а также незамедлительно начать эффективную терапию ВА с назначением комбинированных методов лечения [98]. Наиболее эффективным подходом в профилактике развития рубцов после акне признано раннее назначение фиксированной комбинации топического ретиноида в сочетании с БПО [98]. Данный подход имеет доказательную базу, основанную на исследовании V. Dreno и соавт., в котором было определено, что назначение фиксированной комбинации адапалена и БПО пациентам со среднетяжелым или тяжелым течением ВА в режиме 1 раз в день на протяжении 6 мес является эффективным методом предотвращения образования рубцов [110]. Специалисты отметили уменьшение количества атрофических рубцов на 30% по сравнению с группой плацебо, а также улучшение общей выраженности рубцов при ВА [110]. Также фиксированная комбинация топического ретиноида с БПО занимает центральное значение в плане поддерживающей терапии ВА, особенно после отмены системных препаратов. Было показано, что применение данной фиксированной комбинации в поддерживающей терапии ВА

в режиме 1 раз в день в течение 6–12 мес удлиняет период ремиссии и предотвращает развитие рецидива заболевания по сравнению с плацебо [111, 112].

Безусловно, терапией первой линии в случае резистентного и/или тяжелого течения ВА с наличием узлов и кист (конглобатные акне) является системный ретиноид изотретиноин, действующий на все четыре звена патогенеза. Наиболее эффективной схемой лечения является применение изотретиноина *per os* в режиме 0,3–1,0 мг/кг/сут до достижения кумулятивной дозы от 120 до 150 мг/кг. Рекомендуется начинать с минимальной дозы 0,3–0,5 мг/кг/сут в течение 4 нед, чтобы избежать обострения акне, с последующей корректировкой и увеличением до полной дозы (0,5–1 мг/кг/сут). Перед назначением препарата необходимо провести оценку лабораторных показателей: клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови (липидограмма, АЛТ, АСТ, ГГТ, общий билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин), уровня общего бета-ХГЧ плазмы крови или другого теста на беременность у девочек репродуктивного возраста в первые 3 дня менструального цикла. Повторный контроль вышеперечисленных показателей необходимо провести через 1 мес после начала терапии, а затем с периодичностью 1 раз в 3 мес или чаще (по показаниям) [113]. К наиболее значимым и частым потенциальным нежелательным явлениям терапии системными ретиноидами относят их тератогенное действие на плод, нарушение развития / изменение костной системы в виде преждевременного закрытия эпифизарных зон роста, гиперостоза, кальцификации связок и сухожилий, сухость кожи и слизистых оболочек, возникновение эритемы, зуда, чувствительности к УФО. Имеются публикации с описанием клинических случаев тяжелого течения ВА с формированием узлов и кист в младенческом возрасте, которые не поддавались лечению системными антибиотиками и топическими средствами, в т.ч. комбинированными, однако были успешно вылечены после назначения системного изотретиноина по вышеописанной схеме, при этом отмечался хороший профиль безопасности (не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений) [114]. Пациентам с выраженным воспалительным процессом, конглобатными акне показано назначение системных ГКС — преднизолон *per os* в дозировке 15–40 мг 1 раз в день из расчета 0,5–1,0 мг/кг (или эквивалентную дозу дексаметазона, приблизительно равную 2,25–6,0 мг/сут) не более 4 нед в сочетании с минимальной дозировкой системного изотретиноина с постепенной отменой ГКС во избежание обострения. Также возможен вариант с последующим переходом на прием изотретиноина *per os* по вышеуказанной рекомендованной схеме постепенного увеличения дозы на 4-й нед терапии системным ГКС [115]. Вопрос о необходимости назначения антиандрогенной терапии, в т.ч. комбинированных оральных контрацептивов девочкам, должен рассматриваться при недостаточном ответе на «стандартную» терапию ВА или при наличии эндокринологических патологий с оценкой возможных нежелательных явлений и соотношения «польза/риск» в каждом конкретном случае [116].

Необходимо подчеркнуть роль дерматокосметики, являющейся неотъемлемой частью терапевтического арсенала дерматолога и используемой в качестве дополнительного средства в лечении ВА за счет возможного синергичного действия, направленного на нормализацию продукции себума, устранение аномальной фолликулярной кератинизации и уменьшение активности воспалительных процессов. Немаловажным является влияние дерматокосметики на восстановление микробиома, поддержание барьерных свойств и увлажнение кожи, а также улучшение

переносимости и устранение нежелательных явлений системной и местной терапии ВА (раздражение, эритема и ксероз кожного покрова) [117]. К тому же дерматокосметика используется в качестве поддерживающей терапии ВА, предотвращая появление новых высыпаний, или применяется в роли «медицинского камуфляжа» [118].

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Возраст манифестации, клиническая картина и тяжесть ВА напрямую связаны с выбором определенного диагностического алгоритма, поскольку в ряде случаев ВА может быть кожным проявлением другой патологии, в частности нарушений в работе эндокринной системы или наличия неоплазии. В связи с вышесказанным возникает необходимость создания как диагностических, так и терапевтических алгоритмов, которые мы разработали в виде блок-схем на основе анализа обзорных статей и мировых практических руководств (рис. 1, 2) [98, 105, 119].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вулгарные акне являются наиболее распространенным хроническим воспалительным дерматозом, клинические проявления которого, несмотря на единый патогенез, зависят от возраста и комбинации внутренних и внешних триггерных факторов, что необходимо учитывать при диагностике и лечении. Наиболее универсальным оказалось применение топических ретиноидов в фиксированной комбинации с противомикробными препаратами (адапален + БПО), что является оптимальной терапевтической тактикой в лечении ВА у большинства пациентов всех возрастов при легкой и среднетяжелой степени тяжести заболевания, в т.ч. и в качестве поддерживающей терапии. Данная комбинация патогенетически воздействует на воспаление, лежащее в основе развития ВА, несколькими путями, что обеспечивает более быстрые и оптимальные результаты по сравнению с другой топической терапией. Кроме того, назначение фиксированной комбинации адапалена с БПО соответствует требованиям Глобального Альянса по сокращению применения антибиотиков при лечении ВА с целью минимизации развития резистентности к ним. Таким образом, фиксированная комбинация адапалена с БПО является очень ценным терапевтическим вариантом лечения ВА в повседневной практике врача-дерматолога, что также находит подтверждение в Европейских методических рекомендациях.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Galderma.

## FINANCING SOURCE

The article has been supported by Galderma.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. Р. Аравийская** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, La Roche Posay, Bioderma, Vichy, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

**Л. С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра Зенек Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharma ceuti

Рис. 1. Диагностический алгоритм у детей и подростков  
Fig. 1. Diagnostic algorithm for children and adolescents

## СБОР АНАМНЕЗА (включая семейный) И ОСМОТР

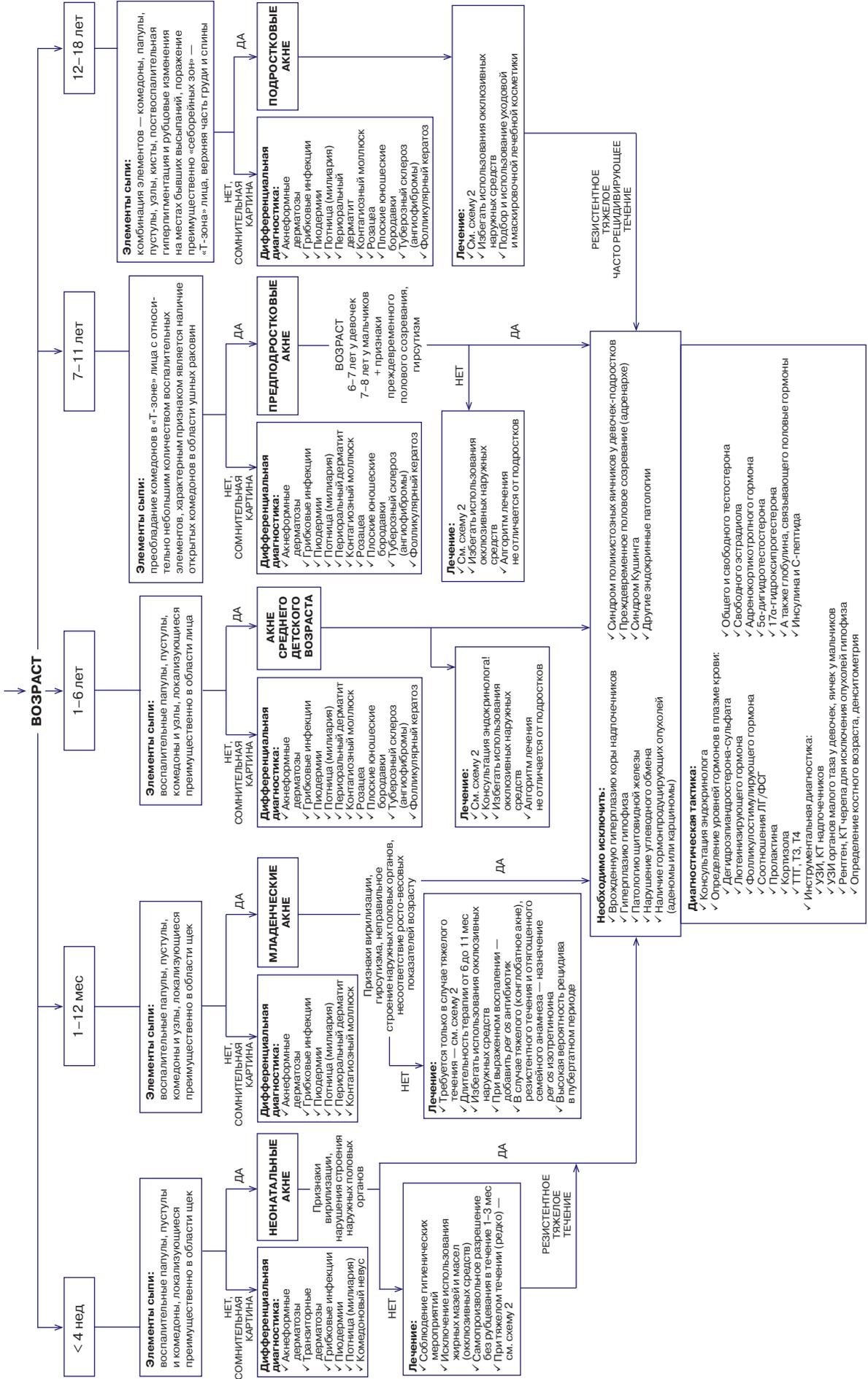
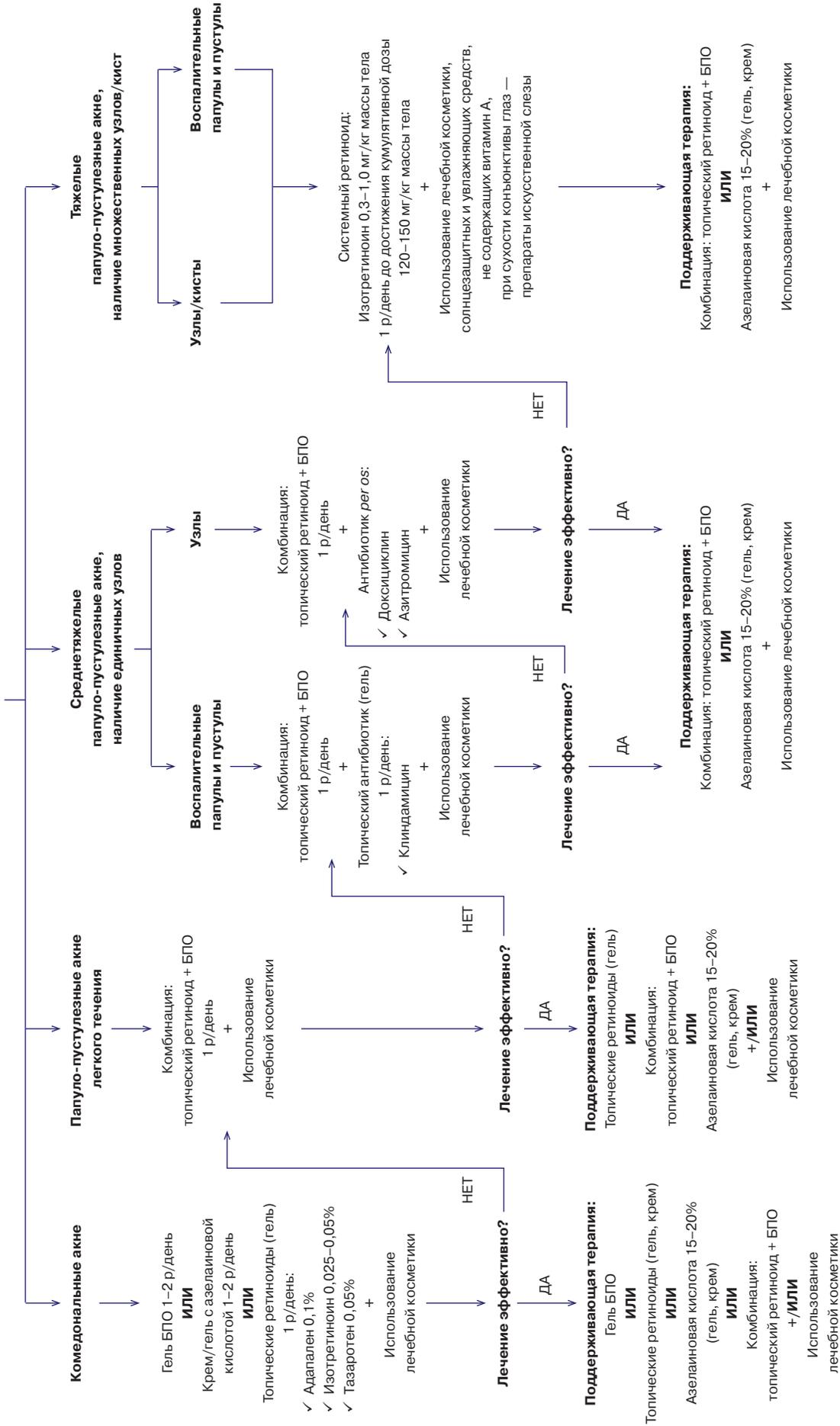


Рис. 2. Алгоритм терапевтической тактики при вульгарных акне у детей и подростков  
 Fig. 2. Management algorithm for children and adolescents with acne vulgaris

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ПРЕОБЛАДАЮЩИХ ЭЛЕМЕНТОВ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ**



Примечание. БПО — бензоила пероксид.  
 Note. БПО — benzoyl peroxide.

cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

**Р.А. Иванов** подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Elena R. Araviiskaia** — receiving research grants from pharmaceutical companies Galderma, Pierre Fabre, La Roche Posay, Bioderma, Vichy, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC.

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme

Europe B.V., AstraZeneca PLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CIS, Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD Development LLC (Smolensk) LLC, Stallerzhen S.A. / Quintiles GMBH (Austria).

**Roman A. Ivanov** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**Е. Р. Аравийская**

<https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>

**Н. Н. Мурашкин**

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

**Л. С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Р.А. Иванов**

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rathi SK. Acne vulgaris treatment: the current scenario. *Indian J Dermatol.* 2011;56(1):7–13. doi: 10.4103/0019-5154.77543.
2. Sevimli Dikicier B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. *J Int Med Res.* 2019;47(7): 2987–2992. doi: 10.1177/0300060519847367.
3. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. *Руководство по дерматокосметологии.* СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»; 2008. — 632 с. [Araviiskaia ER, Sokolovskii EV. *Rukovodstvo po dermatokosmetologii.* St. Petersburg: ООО "Izdatel'stvo FOLIANT"; 2008. 632 p. (In Russ).]
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859): 2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
5. Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(Suppl 1):43–52. doi: 10.1007/s13555-016-0168-8.
6. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;31(3):530–535. doi: 10.1111/jdv.13835.
7. Wolkenstein P, Misery L, Amici J-M, et al. Smoking and Dietary Factors Associated with Moderate-to-Severe Acne in French Adolescents and Young Adults: Results of a Survey Using a Representative Sample. *Dermatology.* 2014;230(1):34–39. doi: 10.1159/000366195.
8. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, et al. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol.* 2001; 145(1):100–104. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04290.x.
9. Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from Sao Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):428–435. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142100.
10. Nijsten T, Rombouts S, Lambert J. Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(2):163–168. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01829.x.
11. Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(3): 298–306. doi: 10.4103/0378-6323.199581.
12. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(3S):S60–S62. doi: 10.12788/j.sder.2018.024.
13. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol.* 2011;21(3):323–333. doi: 10.1684/ejd.2011.1357.
14. Dreno B, Gollnick HPM, Kang S, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl 4):3–11. doi: 10.1111/jdv.13190.
15. Tanghe EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):27–35.
16. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003; 121(1):20–27. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x.
17. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, et al. IL-1 $\beta$  Drives Inflammatory Responses to Propionibacterium acnes *In Vitro* and *In Vivo*. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):677–685. doi: 10.1038/jid.2013.438.
18. Contassot E, French LE. New Insights into Acne Pathogenesis: Propionibacterium Acnes Activates the Inflammasome. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):310–313. doi: 10.1038/jid.2013.505.
19. Coenye T, Peeters E, Nelis HJ. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res Microbiol.* 2007;158(4):386–392. doi: 10.1016/j.resmic.2007.02.001.
20. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, et al. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Clin Lab Invest.* 2012;167(1):50–58. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10897.x.
21. Olson ME, Ceri H, Morck DW, et al. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can J Vet Res.* 2002;66(2):86–92.
22. Tyner H, Patel R. Propionibacterium acnes biofilm — A sanctuary for Staphylococcus aureus? *Anaerobe.* 2016;40:63–67. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.05.014.
23. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: Propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):722–724. doi: 10.1016/j.jaad.2007.05.013.
24. 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.
25. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, et al. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(4):985–994. doi: 10.1038/jid.2009.384.
26. Lwin SM, Kimber I, McFadden JP. Acne, quorum sensing and danger. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(2):162–167. doi: 10.1111/ced.12252.
27. Rosen J, Friedman A. Inflammatory Acne: New Developments in Pathogenesis and Treatment. *Cutis.* 2014;94(6):266–267.
28. Linfante A, Allawh RM, Allen HB. The Role of Propionibacterium acnes Biofilm in Acne Vulgaris. *J Clin Exp Dermatol Res.* 2018; 9(1):1000439. doi: 10.4172/2155-9554.1000439.
29. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010; 11(5):373–384. doi: 10.1038/ni.1863.
30. Eltom S, Belvisi MG, Yew-Booth L, et al. TLR4 activation induces IL-1 $\beta$  release via an IPAF dependent but caspase 1/11/8 independent pathway in the lung. *Respir Res.* 2014;15(1):87. doi: 10.1186/s12931-014-0087-0.
31. Guy R, Kealey T. The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. *J Invest Dermatol.* 1998;110(4):410–415. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00143.x.
32. Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: Implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol.* 2013;13:10. doi: 10.1186/1471-5945-13-10.

33. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002;169(3):1535–1541. doi: 10.4049/jimmunol.169.3.1535.
34. El-Komy MHM, Shaker O. IL-18 Expression in Inflammatory Acne Vulgaris: Another Propionibacterium acnes Induced Cytokine? *J Egypt wom Dermatol Soc*. 2006;3(2):81–85.
35. Sardana K, Verma G. Propionibacterium acnes and the Th1/Th17 Axis, implications in acne pathogenesis and treatment. *Indian J Dermatol*. 2017;62(4):392–394. doi: 10.4103/ijd.IJD\_483\_16.
36. Agak GW, Qin M, Nobe J, et al. Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):366–373. doi: 10.1038/jid.2013.334.
37. Masterson KN. Acne Basics: Pathophysiology, Assessment, and Standard Treatment Options. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2018;10(1S):S2–S10. doi: 10.1097/jdn.0000000000000361.
38. Zaidi Z. Acne vulgaris — an update on pathophysiology and treatment. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(9):635–637.
39. Iftikhar U, Choudhry N. Serum levels of androgens in acne & their role in acne severity. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):146–150. doi: 10.12669/pjms.35.1.131.
40. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin: from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol*. 2004;13 (Suppl 4):5–10. doi: 10.1111/j.1600-0625.2004.00255.x.
41. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development. *Endocr Rev*. 2000;21(4):363–392. doi: 10.1210/edrv.21.4.0404.
42. Melnik BC. FoxO1 — the key for the pathogenesis and therapy of acne? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(2):105–113. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07344.x.
43. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-Like Growth Factor-1 Increases the Expression of Inflammatory Biomarkers and Sebum Production in Cultured Sebocytes. *Ann Dermatol*. 2017;29(1):20–25. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.20.
44. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1286–93. doi: 10.1038/sj.jid.5701155.
45. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3.
46. Dreno B, Bettoli V, Araviiskaia E, et al. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):812–819. doi: 10.1111/jdv.14820.
47. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474–485. doi: 10.1111/bjd.12149.
48. Wolkstein P, Machovcova A, Szepietowski JC, et al. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;32(2):298–306. doi: 10.1111/jdv.14475.
49. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol*. 1988;118(3):393–396. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb02433.x.
50. Al Hussein SM, Al Hussein H, Vari CE et al. Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris — a Community-Based Study. *Acta Medica Marisensis*. 2016;62(2):173–181. doi: 10.1515/amma-2016-0007.
51. Lu LY, Lai HY, Pan ZY, et al. Obese/overweight and the risk of acne vulgaris in Chinese adolescents and young adults. *Hong Kong J Dermatol Venereol*. 2017;25:5–12.
52. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:371–388. doi: 10.2147/CCID.S69135.
53. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol*. 2009;48(4):339–347. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04002.x.
54. Belushkin M, Jaccard G, Kondylis A. Considerations for comparative tobacco product assessments based on smoke constituent yields. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(1):105–113. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.06.017.
55. Just M, Ribera M, Monso E, et al. Effect of smoking on skin elastic fibres: morphometric and immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol*. 2007; 156(1): 85–91. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07575.x.
56. Sticozzi C, Belmonte G, Cervellati F, et al. Resveratrol protects SR-B1 levels in keratinocytes exposed to cigarette smoke. *Free Radic Biol Med*. 2014;69:50–57. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.007.
57. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, et al. Acne and smoking. *Dermatoendocrinology*. 2009;1(3):129–135. doi: 10.4161/derm.1.3.9638.
58. Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal variation in acne vulgaris — myth or reality. *J Dermatol*. 2002;29(8):484–488. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00313.x.
59. Gfesser M, Worret WJ. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1996;35(2):116–117. doi: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03274.x.
60. Plewig G, Kligman AM. *Ultraviolet Radiation. Acne and Rosacea*. Berlin, Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 2000.
61. Lee WJ, Chae SY, Ryu HS, et al. Inflammatory Cytokine Expression and Sebum Production After Exposure of Cultured Human Sebocytes to Ultraviolet A Radiation and Light at Wavelengths of 650 nm and 830 nm. *Ann Dermatol*. 2015;27(2):163–170. doi: 10.5021/ad.2015.27.2.163.
62. Suh DH, Kwon TE, Youn JI. Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. *Eur J Dermatol*. 2002;12(2):139–144.
63. Lee WJ, Park KH, Sohn MY, et al. Ultraviolet B irradiation increases the expression of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *J Dermatol*. 2013;40(12):993–997. doi: 10.1111/1346-8138.12330.
64. Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, et al. The impact of airborne pollution on skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):1496–1505. doi: 10.1111/jdv.15583.
65. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, et al. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol*. 2002;138(12):1584–1590. doi: 10.1001/archderm.138.12.1584.
66. Phanse-Gupte SR, Khadiiikar VV, Khadiiikar AV. Clinical features and endocrine profile of Laron syndrome in Indian children. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):863–867. doi: 10.4103/2230-8210.140236.
67. Klinger B, Anin S, Silbergeld A, et al. Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female patients with Laron syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(1):81–78. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00356.x.
68. Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology E-Book: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. 5th ed. Elsevier Health Sciences; 2015. p. 176.
69. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне*. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2013. [Samtsov AV, Araviiskaya ER. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh akne*. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2013. (In Russ).]
70. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776.
71. Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol*. 1997;14(1):17–21. doi: 10.1111/j.1525-1470.1997.tb00420.x.
72. Piggott CDS, Eichenfield LF, Lucky AW. Acne in children. In: Shalita AR, Del Rosso JQ, Webster GF, eds. *Acne Vulgaris*. New York, NY: Informa Healthcare; 2011. pp. 182–197.
73. Anane S, Chtourou O, Bodemer C, Kharfi M. Malassezia folliculitis in an infant. *Med Mycol Case Rep*. 2013;2:72–74. doi: 10.1016/j.mmcr.2013.02.005.
74. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, et al. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):373–380. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00932.x.
75. Oranje AP, Al-Mutairi N, Shwayder T. *Practical Pediatric Dermatology: Controversies in Diagnosis and Treatment*. Springer International Publishing; 2016. p. 64.
76. Serna-Tamayo C, Janniger CK, Micali G, Schwartz RA. Neonatal and Infantile Acne Vulgaris: An Update. *Cutis*. 2014;94(1):13–16.
77. Poole CN, McNair V. Infantile Acne. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541124/>. Accessed on June 22, 2020.

78. Admani S, Barrio VR. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence. *Dermatol Ther.* 2013;26(6):462–466. doi: 10.1111/dth.12108.
79. Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, et al. The acne continuum: an age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(3 Suppl):S6–11. doi: 10.1016/j.sder.2011.07.002.
80. Mann MW, Ellis SS, Mallory SB. Infantile acne as the initial sign of an adrenocortical tumor. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(2 Suppl):S15–S18. doi: 10.1016/j.jaad.2006.04.028.
81. Samyia M, Lam JM. Infantile acne. *CMAJ.* 2016;188(17–18): E540. doi: 10.1503/cmaj.160139.
82. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther.* 2006;19(4):202–209. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00076.x.
83. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. *Pediatrics.* 2013;131(Suppl 3):S163–S186. doi: 10.1542/peds.2013-0490b.
84. Davern J, O'Donnell AT. Stigma predicts health-related quality of life impairment, psychological distress, and somatic symptoms in acne sufferers. *PLoS One.* 2018;13(9):e0205009. doi: 10.1371/journal.pone.0205009.
85. Cunliffe WJ. *The acnes.* London: Martin Dunitz Ltd.; 1989.
86. Bagatin E, Freitas THP, Rivitti-Machado MC, et al. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1): 62–75. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198203.
87. Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1): 56–59. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.045.
88. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Womens Dermatol.* 2017;4(2):56–71. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.10.006.
89. Dreno B, Thiboutot D, Layton AM, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6): 1096–1106. doi: 10.1111/jdv.12757.
90. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Талыбова А.М. Симптомокомплекс постакне: методы профилактики и терапии // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2020. — Т. 19. — № 5. — С. 622–629. [Kruglova LS, Gryazeva NV, Talybova AM. Post-acne symptom complex: methods of prevention and therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2020;19(5):622–629. (In Russ).] doi: 10.17116/klinderma202019051622.
91. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.019.
92. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, et al. Topical retinoids in acne — an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(12):1023–1031. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06741.x.
93. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, et al. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(Suppl 3):5–12. doi: 10.1046/j.0926-9959.2001.00006.x.
94. Thiboutot D, Dreno B, Gollnick H, et al. A Call to Limit Antibiotic Use in Acne. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(12):1331–1335.
95. Rosen T. Antibiotic resistance: an editorial review with recommendations. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(7):724–733.
96. Kircik LH. Re-evaluating treatment targets in acne vulgaris: adapting to a new understanding of pathophysiology. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(6):s57–s60.
97. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl. 1):1–29. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x.
98. Thiboutot DM, Dreno 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.
99. Sacchidanand SA, Lahiri K, Godse K, et al. Synchronizing Pharmacotherapy in Acne with Review of Clinical Care. *Indian J Dermatol.* 2017;62(4):341–357. doi: 10.4103/ijd.IJD\_41\_17.
100. Leyden JJ, Preston N, Osborn C, Gottschalk RW. In-vivo Effectiveness of Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel on Antibiotic-sensitive and Resistant Propionibacterium Acnes. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(5): 22–26.
101. Tan J, Gollnick HP, Loesche C, et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(4):197–205. doi: 10.3109/09546631003681094.
102. Zuliani T, Khammari A, Chaussy H, et al. Ex vivo demonstration of a synergistic effect of Adapalene and benzoyl peroxide on inflammatory acne lesions. *Exp Dermatol.* 2011;20(10):850–853. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01339.x.
103. Kircik LH. Synergy and its clinical relevance in topical acne therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(11):30–33.
104. Filo-Rogulska M, Wcislo-Dziadecka D, Brzezinska-Wcislo L. Neonatal and infantile acne — etiopathogenesis, clinical presentation and treatment possibilities. *Post N Med.* 2018;XXXI(1A):45–48. doi: 10.25121/PNM.2018.31.1A.45.
105. Oon HH, Wong SN, Aw DCW, et al. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(7):34–50.
106. Martin B, Meunier C, Montels D, Watts O. Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation. *Br J Dermatol.* 1998;139(Suppl 52):8–11. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.1390s2008.x.
107. Eichenfield LF, Draelos Z, Lucky AW, et al. Preadolescent moderate acne vulgaris: a randomized trial of the efficacy and safety of topical adapalene-benzoyl peroxides. *J Drugs Dermatol.* 2013; 12(6):611–618.
108. Sittart JA, da Costa A, Mulinari-Brenner F, et al. Multicenter study for efficacy and safety evaluation of a fixed-dose combination gel with adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% Epiduo® for the treatment of acne vulgaris in Brazilian population. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(6 Suppl 1):1–16. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153969.
109. Gollnick HPM, Funke G, Kors C, et al. Efficacy of adapalene/benzoyl peroxide combination in moderate inflammatory acne and its impact on patient adherence. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; 13(9):969. doi: 10.1111/ddg.12613.
110. Dreno B, Bissonnette R, Gagne-Henley A, et al. Prevention and Reduction of Atrophic Acne Scars with Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in Subjects with Moderate or Severe Facial Acne: Results of a 6-Month Randomized, Vehicle-Controlled Trial Using Intra-Individual Comparison. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2): 275–286. doi: 10.1007/s40257-018-0352-y.
111. Bettoli V, Borghi A, Zauli S, et al. Maintenance Therapy for Acne Vulgaris: Efficacy of a 12-Month Treatment with Adapalene-Benzoyl Peroxide after Oral Isotretinoin and a Review of the Literature. *Dermatology.* 2013;227(2):97–102. doi: 10.1159/000350820.
112. Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2011; 164(6):1376–1382. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10344.x.
113. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, et al. American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):900–906. doi: 10.1016/j.jaad.2004.02.012.
114. Miller IM, Echeverria B, Torrelo A, Jemec GBE. Infantile Acne Treated with Oral Isotretinoin. *Pediatr Dermatol.* 2012;30(5): 513–518. doi: 10.1111/pde.12069.
115. Chinese Guidelines for the Management of Acne Vulgaris: 2019 Update#. *Int J Dermatol Venereol.* 2019;2(3):129–138. doi: 10.1097/JD9.0000000000000043.
116. Lam C, Zaenglein AL. Contraceptive use in acne. *Clin Dermatol.* 2014;32(4):502–515. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.05.002.
117. Araviiskaia E, Dreno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(6):926–935. doi: 10.1111/jdv.13579.
118. Araviiskaia E, Lopez Estebanz JL, Pincelli C. Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat.* 2019; 1–8. doi: 10.1080/09546634.2019.1628173.
119. Chim C. *Acne Vulgaris.* ACSAP; 2016. Book 2: Dermatologic Care.