

Эффективность топической терапии акне раствором изотретиноина

Л.Н. Сазыкина, Т.А. Белоусова, В.И. Ноздрин

Научный дерматологический центр ЗАО «Ретиноиды»
111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5

Цель. Оценка эффективности и безопасности изотретиноина в форме 0,025% раствора для наружного применения при лечении пациентов с акне обыкновенными.

Материал и методы. Топическая монотерапия препаратом Ретасол® (раствор для наружного применения, содержащий 0,025% изотретиноина) проведена 190 пациентам в возрасте от 12 до 30 лет, страдающим акне. У большинства пациентов (160 из 190) была папуло-пустулезная форма акне, у остальных — комедональная. Раствор наносили на кожу 2 раза в сутки; продолжительность лечения составила 3 месяца. Основными показателями эффективности терапии считали снижение количества элементов угревой сыпи (комедонов, папул, пустул, узлов, пятен) и уменьшение салоотделения. Безопасность препарата оценивали на основании субъективных и объективных данных о наличии нежелательных реакций.

Результаты. Применение препарата Ретасол® позволило получить положительный терапевтический эффект у 170 пациентов из 190 с достижением полного клинического излечения у 25 человек. Применение препарата привело к существенному регрессу всех проявлений угревой болезни, особенно комедонов и избыточного салоотделения. Топическая терапия Ретасолом® не сопровождалась нежелательными реакциями (кроме присущей ретиноидам реакции обострения) и не вызвала изменений в анализах крови и мочи.

Заключение. Препарат Ретасол® (раствор для наружного применения, содержащий 0,025% изотретиноина) является высокоэффективным топическим ретиноидом для лечения пациентов с комедональными и папуло-пустулезными акне и имеет хороший профиль безопасности.

Ключевые слова: **акне обыкновенные, изотретиноин, топическая терапия, раствор для наружного применения, Ретасол®, эффективность.**

Efficacy of acne topical treatment using the isotretinoin solution

L.N. Sazykina, T.A. Belousova, V.I. Nozdrin

Dermatology Research Center, ZAO Retinoids
Plekhanova str 2/46, bldg 5, 111123 Moscow, Russia

Goal. To assess the efficacy and safety of isotretinoin 0.025% in the form of a solution for external use for the treatment of patients with common acne.

Materials and methods. Topical monotherapy with Retasol® (isotretinoin 0.025% solution for external application) was administered to 190 patients suffering from acne aged 12—30. Most of the patients (160 out of 190) suffered from the papulopustular acne while others suffered from the comedonal form. The solution was applied to the skin twice a day; the treatment duration was 3 months. Reduction in the amount of pimple components (comedones, papules, pustules, nodes and spots) and sebum secretion were considered as the key treatment efficacy indices. The drug safety was assessed based on subjective and objective data about any adverse events.

Results. Application of the Retasol® drug produced a positive therapeutic effect in 170 patients out of 190 while complete clinical recovery was observed in 25 subjects. Application of the drug resulted in a substantial regression in all of the acne manifestations, in particular, comedones and excessive sebum secretion. Topical treatment with Retasol® did not entail any adverse events (except of the exacerbation reaction characteristic of any retinoid) or changes in blood and urine test.

Conclusion. Retasol® (isotretinoin 0.025% solution for external application) is a highly efficient topical retinoid for the treatment of patients with comedonal and papulopustular acne forms and is characterized by a good safety profile.

Key words: common acne, isotretinoin, topical therapy, solution for external use, Retasol®, efficacy.

Corresponding author: ndc@cutis.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 4: 95—102.

■ В настоящее время в распоряжении дерматологов и косметологов имеется большой ассортимент лекарственных препаратов, применяемых для лечения различных форм акне. Фармакологические эффекты этих средств обусловлены воздействием на патогенетические звенья заболевания [1], которые на сегодняшний день хорошо изучены. Так, основным первичным звеном этой патологии является наследственно обусловленная гиперандрогения, которая может проявляться как в виде увеличения уровня мужских половых гормонов, так и в виде повышения чувствительности к андрогенам рецепторов сальных желез. Под воздействием гормонального фактора увеличивается количество секретируемого кожного сала, изменяется его химический состав. Протоки сальных желез, канал волоса, устья волосяных фолликулов закупориваются, что в сочетании с гиперкератинизацией эпителия сально-волосяных комплексов приводит к их обтурации, размножению сапрофитной и условно-патогенной микрофлоры, колонизации *P. acnes* и развитию воспалительного процесса [2, 3].

Приоритетным направлением в современной терапии акне является применение синтетических аналогов витамина А — ретиноидов, в основном ретиновых кислот, — специфическая фармакологическая эффективность которых проявляется в отношении всех основных патогенетических звеньев заболевания [4]. В настоящее время все более широкое применение в этом качестве находит ретиноид изотретиноин (13-цис-ретиновая кислота), который обладает меньшей токсичностью, более слабыми раздражающими свойствами при нанесении препарата, чем третиноин (полностью трансретиновая кислота) [5], и меньшими тератогенными эффектами [6].

Изотретиноин применяется для лечения акне как системно, так и наружно. Он подавляет пролиферацию себоцитов, снижает интенсивность салообразования и уменьшает размеры сальных желез, нормализует процессы кератинизации, способствует уменьшению роста патогенной микрофлоры, стимулирует регенерацию, оказывает противовоспалительное действие

[7—9]. Прием изотретиноина внутрь назначают при тяжелых и резистентных к другим видам терапии формах акне [10]. Однако множественные побочные эффекты и высокая стоимость такой терапии ограничивают ее применение при нетяжелом течении акне. Ретиноиды для наружного применения в настоящее время входят практически во все терапевтические программы лечения акне [11], поэтому создание и изучение новых топических эффективных и безопасных препаратов, обладающих избирательным локализованным действием на кожу, сохраняет свою актуальность.

Раствор для наружного применения Ретасол® (ЗАО «Ретиноиды») содержит 0,025% изотретиноина в спирто-гликолевой основе; представляет собой современный отечественный лекарственный препарат, относящийся к топическим ретиноидам и предназначенный для лечения легких и среднетяжелых форм акне [12]. Он оказывает себостатическое, противовоспалительное, керато- и иммуномодулирующее действие, обезжиривает кожу и уменьшает ее бактериальную обсемененность.

Нами накоплен клинический опыт применения препарата Ретасол® в лечении пациентов с акне.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности изотретиноина в форме 0,025% раствора для наружного применения при лечении пациентов с акне обыкновенными.

Материал и методы

Проведено пострегистрационное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Ретасол® в лечении пациентов с акне. Проанализированы результаты лечения 190 пациентов (67,4% женщин и 32,6% мужчин) в возрасте от 12 до 30 лет, страдающих акне обыкновенными. Среди пациентов преобладали лица юношеского возраста ($n = 102$; 53,7%). Распределение больных по возрасту и полу приведено в табл. 1.

Длительность болезни до обращения к врачу, как правило, составляла от 2 до 5 лет (61,8%), у 10,5% пациентов этот период продолжался 10 и более лет.

Таблица 1 Распределение больных по возрасту и полу

Возрастные группы	Пол больных				Всего	
	мужчины		женщины			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Старший школьный возраст [12—(15—16) лет]	22	11,6	18	9,5	40	21,1
Юношеский возраст (ж. — 16—20 лет, м. — 17—21 год)	34	17,9	68	35,8	102	53,7
Зрелый возраст (ж. — 21—35 лет, м. — 22—35 лет)	6	3,1	42	22,1	48	25,2
Итого	62	32,6	128	67,4	190	100

Кожные проявления заболевания соответствовали картине акне обыкновенных с типичной морфологией и локализацией элементов. У больных с ограниченным поражением (их было большинство — 72,9%) высыпания локализовались только на лице; при распространенном процессе (27,1%) высыпания располагались на лице, спине и груди. Клиническая картина характеризовалась наличием закрытых и открытых комедонов, папул, пустул, единичных узлов, атрофических и нормотрофических рубцов, а также темно-красных, синюшных поствоспалительных пятен, интенсивность окраски которых варьировала.

Комедональные акне диагностированы у 30 человек (15,8%) и папуло-пустулезные акне — у 160 человек (84,2%).

Степень тяжести заболевания определялась в соответствии с рекомендациями 20-го Всемирного конгресса по дерматологии (2002 г.) в зависимости от выраженности кожного процесса и его распространенности [13]. При этом учитывались число и характер угревых элементов на лице. При комедональной форме акне процесс всегда расценивался как легкий. При папуло-пустулезной форме степень тяжести определялась по количеству воспалительных элементов сыпи: легкая степень — до 10 папул и пустул, средняя (умеренная) — от 10 до 40 элементов, тяжелая — больше 40 папул и пустул и/или 1 и более узловых элементов. У большинства наблюдавшихся пациентов (84,2%) зарегистрирована средняя и легкая степени тяжести акне, тяжелая степень диагностирована в 15,8% случаев. Распределение больных по клиническим формам и степени тяжести заболевания представлено в табл. 2.

Сопутствующие заболевания выявлены у 84 пациентов из 190 (44,2%). Чаще всего встречалась патология пищеварительной системы — 40,2% (гастрит, гастродуоденит, язва желудка и 12-перстной кишки, дискинезия желчевыводящих путей, холецистит, дисбактериоз кишечника), реже отмечались заболевания ЛОР-органов (10,5%), женской половой сферы — 14,0% (аднексит, поликистоз яичников, нарушения менструального цикла), аллергические заболевания — 8,5%; остальные заболевания составили 26,8%.

Раствор для наружного применения Ретасол® пациентам назначали в виде монотерапии. Препарат наносили ватным тампоном два раза в день на чистую сухую кожу на всю область поражения (лицо, спина, грудь). Для очищения кожи во избежание ее пересушивания рекомендовалось использовать жидкие косметические средства — пенки или гели для умывания. Исключалось нанесение раствора на слизистые оболочки и область век. При возникновении реакции обострения (новые высыпания, зуд, отечность, покраснение и шелушение кожи) кратность нанесения препарата уменьшали до 1 раза в сутки (вечером) или наносили препарат через день; при сильно выраженной реакции пациенты прекращали применение раствора на 1—3 дня. По мере стихания реакции препарат вновь применяли дважды в день. При достижении стойкого положительного эффекта переходили на нанесение препарата 1 раз в сутки, вечером.

Продолжительность топической терапии составляла 3 месяца. Контроль осуществлялся в течение месяца еженедельно, затем — до 3 месяцев — ежемесячно. В качестве основных показателей эффективности проводимого лечения рассматривались уменьшение количества элементов угревой сыпи (комедонов, папул, пустул, узлов) и снижение салоотделения. Степень выраженности названных выше признаков оценивалась в баллах: 0 — отсутствие признака, 1 — признак слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен. Окончательный результат лечения представляли с применением следующих характеристик: выздоровление (полный регресс высыпаний воспалительного характера и комедонов), значительное улучшение (разрешение высыпаний не менее чем на 70% по сравнению с исходным состоянием), улучшение (разрешение высыпаний не менее чем на 25% по сравнению с исходным статусом), отсутствие эффекта (регресс высыпаний менее чем на 25%), ухудшение (отрицательная динамика кожного процесса по сравнению с исходным состоянием).

О безопасности препарата судили на основании субъективных и объективных данных о нежелательных реакциях. Всем больным до и после проводимой

Таблица 2 Распределение больных по клиническим формам и степени тяжести акне

Клиническая форма	Количество пациентов		Мужчины		Женщины		Степень тяжести заболевания		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	лег.	ср.	тяж.
Комедональная	30	15,8	10	5,3	20	10,5	30	0	0
Папуло-пустулезная	160	84,2	56	29,5	104	54,7	48	82	30
Всего	190	100	66	34,8	124	65,2	78	82	30

терапии были сделаны общие анализы крови и мочи, а также биохимический анализ крови.

Статистический анализ полученных результатов проводили параметрическими методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Вычисления проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Статистически значимыми считали результаты с уровнем вероятности не менее 95% (в таблицах отмечены звездочкой).

Результаты

В результате лечения положительный клинический эффект был получен у 89,5% больных (170 из 190 человек) (табл. 3). Полного клинического излечения удалось достигнуть у 25 пациентов (13,2%) из 190, а именно — у 17 человек с комедональной формой акне и у 8 с папуло-пустулезными акне легкой степени тяжести.

Топическая терапия раствором Ретасол® привела к положительному клиническому эффекту у всех пациентов с комедональной формой акне и в 87,5% случаев при папуло-пустулезной форме заболевания (см. рисунок). Наиболее сильное воздействие препарат оказывал на комедоны (как на открытые, так и на закрытые), пустулы и избыточное салоотделение. Так, количество комедонов сократилось на 90,5% от исходного уровня. Мелкие открытые и закрытые комедоны исчезали полностью; оставались лишь единичные крупные, глубоко расположенные комедоны, которые уменьшались в размерах и становились более поверхностными. Число пустул снизилось на 84,8%. Под действием препарата они быстро регрессировали, а новые пустулезные элементы появлялись реже. Среднее количество папул уменьшилось на 81%, количество узловых элемен-

Таблица 3 Результаты лечения больных акне препаратом Ретасол®

Результат лечения	Клиническая форма угрей			
	комедональная		папуло-пустулезная	
	абс.	%	абс.	%
Клиническое выздоровление	17	56,7	8	5,0
Значительное улучшение	10	33,3	47	29,4
Улучшение	3	10,0	85	53,1
Без эффекта	0	0	16	10,0
Ухудшение	0	0	4	2,5
Всего	30	100	160	100



а



б

Рис. Высыпания на коже лица до начала топической терапии (а) и после завершения 12-недельного курса лечения препаратом Ретасол® (б)

тов — на 55%. Интенсивность салоотделения снизилась на 87,1% и сохранялась на этом уровне на протяжении всего курса терапии. Наблюдался также противовоспалительный эффект, что клинически выражалось в уменьшении эритемы и инфильтрации в основании папул и узлов и в дальнейшем — в их полном разрешении. Динамика изменения симптомов заболевания в процессе лечения Ретасолом® представлена в табл. 4.

Результаты, приведенные в таблице, свидетельствуют, что применение Ретасола® вызвало существенный регресс всех проявлений угревой болезни; при этом наиболее эффективно препарат действовал в отношении комедонов (особенно закрытых) и избыточного салоотделения. Динамика отдельных клинических признаков заболевания свидетельствует, что значительное улучшение всех исследованных показателей наблюдалось к концу 1-го месяца терапии и при продолжении лечения оно нарастало.

Больным, страдающим папуло-пустулезными акне тяжелой степени, лечение раствором изотретиноина для наружного применения продолжали и после завершения основного трехмесячного курса. Пациентам, у которых в результате применения препарата было достигнуто выздоровление или значительное улучшение, рекомендовали в дальнейшем использовать в качестве поддерживающей терапии 0,05% ретиноевую мазь. Если же улучшение было незначительным, то применение Ретасола® комбинировали с препаратами других фармакотерапевтических групп.

Случаев непереносимости препарата зарегистрировано не было. У 136 пациентов (71,6%) отмечалась реакция обострения, которая возникала на 2—3-й день топической терапии и проявлялась эритемой, ощущениями легкого жжения, «стянутости», шелушением, редко зудом кожи, отеком и незначительным увеличением количества папулезных элементов. Продолжительность реакции обострения варьировала от 3 до 10 дней; она протекала однотипно у всех больных и отличалась лишь интенсивностью

проявлений. Для ее устранения не требовалось дополнительной терапии, достаточно было уменьшить кратность нанесения препарата или сделать перерыв в лечении на 1—2 дня. У некоторых пациентов сухость кожи и слабое шелушение сохранялись на протяжении всего курса терапии Ретасолом®. Следует отметить, что у больных, ранее лечившихся ретиноидами, реакция обострения была менее выражена или полностью отсутствовала. Зависимости клинического эффекта от пола и возраста не установлено.

Хороший клинический эффект Ретасола® не сопровождался серьезными побочными эффектами. Показатели исследования крови (клинический и биохимический анализы) и мочи находились в пределах нормы как до, так и после лечения, что подтверждает отсутствие системных эффектов и свидетельствует о хорошем профиле безопасности Ретасола®.

Обсуждение

Результаты первых наблюдений, сделанных при лечении акне препаратом Ретасол®, были опубликованы нами в 2004 г. [14], т. е. вскоре после его выхода на рынок; эффективность препарата была оценена в сравнении с системной терапией ретинола пальмитатом и топической терапией ретиноевой мазью и традиционными противоугревыми средствами; при этом положительный терапевтический эффект от монотерапии раствором изотретиноина для наружного применения был достигнут более чем в 90% случаев.

Последующие 8 лет пострегистрационного мониторинга клинического применения Ретасола® подтвердили полученные ранее результаты. Высокую эффективность наружной терапии акне раствором изотретиноина хорошо объясняют экспериментальные данные. Так, установлено, что ежедневное нанесение растворов изотретиноина (0,025% и 0,05%) на лишенную волосающего покрова кожу крыс вызывает статистически достоверную редукцию сальных желез с изменением соотношения между базальными себоцитами и клетками, находящимися на разных стадиях дифференцировки, в сторону увели-

Таблица 4 Динамика симптомов заболевания в процессе лечения препаратом Ретасол® (в баллах)

Симптомы	До лечения	1 нед.	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.
Комедоны	2,54±0,13	2,47±0,11	1,89±0,16*	1,53±0,17*	0,96±0,18*	0,27±0,07*
Папулы	2,20±0,11	2,20±0,18	1,86±0,18	1,42±0,14*	0,75±0,13*	0,41±0,11*
Пустулы	1,75±0,12	1,20±0,13*	0,98±0,16*	0,62±0,17*	0,48±0,16*	0,27±0,12*
Узлы	0,60±0,12	0,60±0,15	0,63±0,32	0,41±0,14	0,29±0,13	0,23±0,13*
Интенсивность салоотделения	2,12±0,14	1,08±0,12*	0,54±0,14*	0,68±0,15*	0,38±0,13*	0,22±0,15*

* Вероятность различий с группой «до лечения» > 95% ($p < 0,05$).

чения представительства недифференцированных форм. При этом специфическая активность растворов изотретиноина в отношении сальных желез в пределах использованных концентраций и сроков исследования не зависела достоверно от количества субстанции. В связи с этим в целях уменьшения риска возникновения нежелательных реакций был сделан выбор в пользу препарата Ретасол®, т. е. раствора с меньшей (0,025%) концентрацией изотретиноина [15]. В недавних исследованиях нашло подтверждение наличие у изотретиноина антибактериальных свойств; при этом показано, что он обладает явной антимикробной активностью в отношении *P. acnes* [16]. Этанол, входящий в состав основы раствора изотретиноина, вносит определенный вклад в снижение жирности кожи и в обеззараживающий эффект, а также способствует увеличению биодоступности субстанции из препарата. В эксперименте также было продемонстрировано свойство изотретиноина в условиях наружного применения уменьшать толщину рогового слоя в интерфолликулярном и фолликулярном эпидермисе [7], из чего следует, что под воздействием аппликаций Ретасола® должны редуцироваться и роговые пробки в устьях волосяных фолликулов с последующим облегчением эвакуации кожного сала из сально-волосяных комплексов. На основании вышеизложенного можно считать, что высокая клиническая эффективность топической терапии акне обыкновенных препаратом Ретасол® обусловлена его воздействием на ведущие патогенетические звенья заболевания.

Реакция обострения, наблюдаемая у большинства пациентов при применении Ретасола®, свойственна всем препаратам этого класса и не является препятствием к их назначению. В ходе наблюдения выявлены особенности течения реакции обострения при применении описанного метода лечения: реакция начинается со 2—3-го дня, протекает бурно, характеризуется значительным шелушением. В этом есть положительная сторона — после обильного шелушения кожа становится более гладкой и избавляется от большей части комедонов.

Наружное применение препаратов изотретиноина позволяет использовать меньшие дозы ретиноида, чем те, что назначаются при системном лечении.

Имеются сообщения, что изотретиноин в малых дозах является весьма эффективным лекарственным средством с низким профилем побочных эффектов [17]. В целом профиль безопасности наружных ретиноидов отличается от такового системных аналогов; нежелательные явления от их применения носят в основном локальный характер и проявляются в виде эритемы, сухости кожи, зуда и жжения [18].

В процессе работы с Ретасолом® выработана тактика назначения данной лекарственной формы. Препарат целесообразно назначать при комедональных и папуло-пустулезных акне с превалированием в клинической картине комедонов и пустул и повышенного салоотделения. Наличие современного лекарственного препарата для наружной терапии, содержащего изотретиноин, расширяет возможности дерматолога в отношении подбора лекарственных средств, позволяет индивидуализировать терапию, оптимизирует лечение акне.

Выводы

1. Ретасол® (раствор для наружного применения, содержащий 0,025% изотретиноина) — это высокоэффективное лекарственное средство лечения пациентов с комедональными и папуло-пустулезными акне. Применение Ретасола® 2 раза в день в течение 3 месяцев у 190 пациентов с акне обыкновенными позволило получить положительный терапевтический эффект в 89,5% случаев.

2. Ретасол® существенно снижает салоотделение, уменьшает количество комедонов и воспалительных элементов.

3. Особенности течения реакции обострения при применении препарата Ретасол® — быстрое начало и выраженное шелушение кожи — способствуют устранению большей части комедонов, выравниванию цвета и рельефа кожи.

4. Ретасол® может использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения и лекарственными препаратами в составе комбинированной терапии.

5. Ретасол® удобен в применении, легко наносится, полностью впитывается, не оставляя следов на коже, не имеет запаха и обладает хорошим профилем безопасности. ■

Литература

1. Adaskevich V.P. Akne i rozatsea. SPb.: Ol'ga, 2000. [Адаскевич В.П. Акне и розацеа. СПб.: Ольга, 2000.]
2. Volkova E.N. Sovremennye podkhody k terapii ugrevoy bolezni. Meditsinskiy sovet 2007; 4: 21—29. [Волкова Е.Н. Современные подходы к терапии угревой болезни. Медицинский совет 2007; 4: 21—29.]
3. Goryachkina M.V., Belousova T.A. Sovremennye predstavleniya o patogeneze, klinike i terapii akne u zhenshchin. RMZh Dermatologiya 2012; 22: 1153—1157. [Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин. РМЖ Дерматология 2012; (22): 1153—1157.]
4. Samtsov A.V. Current drugs for treatment of acne vulgaris. Vestn dermatol i venerol 2010; (5): 108—111. [Самцов А.В. Современные средства лечения акне. Вестн дерматол и венерол 2010; 5: 108—111.]
5. Schaefer H. Penetration and Percutaneous Absorption of Topical Retinoids. Skin Pharmacol. 1993; 6: 17—23.

6. Kochhar D.M., Penner J.D., Tellone C.I. Comparative teratogenic activities of two retinoids: Effects on palate and limb development. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 2005; 4: 377—387.
7. Belousova T.A., Al'banova V.I., Zhuchkov S.A. i dr. Gistostrukturnye proyavleniya dermatotropnoy aktivnosti retinoeoy mazi. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2005; 2: 61—66. [Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Жучков С.А. и др. Гистоструктурные проявления дерматотропной активности ретиноевой мази. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2005; 2: 61—66.]
8. Danilova A.A., Kosorukova I.M. On the results of an open-label single-arm study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of acnecutan in patients suffering from severe forms of acne as well as acne resistant to other therapies. *Vestn Dermatol I venerol* 2012; (2): 60—63. [Данилова А.А., Косорукова И.М. О результатах открытого несравнительного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Акнекутан у больных, страдающих тяжелыми формами акне и акне, резистентными к другим видам терапии. *Вестн дерматол и венерол* 2012; (2): 60—63.]
9. Zhuchkov S.A. The state of keratinocytes of interfollicular epidermis after 13-cis-retinoic acid application (immunocytochemical analysis). *Morphology* 2007; 132: 68—72. [Жучков С.А. Состояние кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса при аппликации 13-цис-ретиноевой кислоты (иммуноцитохимический анализ). *Морфология* 2007; 132: 68—72.]
10. Nast A., Dreno B., Bettoli V. European evidence based (S3) guidelines for the treatment of acne. *JEADV* 2012; 26, suppl. 1: 1—29.
11. Kligman A.M. The treatment of acne with topical retinoids, one man's opinion. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36: 92—95.
12. Nozdryn V.I., Guzev K.S., Polyachenko L.N. i dr. Rastvor dlya lecheniya zabolevaniy kozhi, sposob ego polucheniya i sposob lecheniya zabolevaniy kozhi. Patent RF na izobretenie № 2197235 s prioritetom ot 05.04.2002. [Ноздрин В.И., Гузев К.С., Поляченко Л.Н. и др. Раствор для лечения заболеваний кожи, способ его получения и способ лечения заболеваний кожи. Патент РФ на изобретение № 2197235 с приоритетом от 05.04.2002.]
13. Samtsov A.V. Akne i akneformnye dermatozy. M.: YuTKOM; 2009. [Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ЮТКОМ; 2009.]
14. Sazykina L.N., Albanova V.I. Clinical efficacy of retinoids in different dosage forms used in acne vulgaris. *Russian journal of skin and sexually transmitted diseases.* 2004; 2: 63—69. [Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И. Клиническая эффективность различных лекарственных форм ретиноидов при обыкновенных угрях. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2004; 2: 63—69.]
15. Nozdryn V.I., Al'banova V.I., Sazykina L.N. Morfogeneticheskiy podkhod k lecheniyu ugrey retinoidami. M.: Retinoidy; 2005. [Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами. М.: Ретиноиды; 2005.]
16. Raza K., Sing B., Singla S. et al. Nanocolloidal carriers of isotretinoin antimicrobial activity against *Propionibacterium acnes* and dermatokinetic modeling. *Mol. Pharm.* 2013; 10: 1958—1963.
17. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas. J. Dermatol.* 2010; 51: 248—253.
18. Thielitz A., Abdel-Naser M.B., Fluhr J.W. et al. Topical retinoids in acne — an evidencebased overview. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2008; 6: 1023—1031.

об авторах:

Л.Н. Сазыкина — к.м.н., врач-дерматолог Научного дерматологического центра ЗАО «Ретиноиды», Москва
 Т.А. Белоусова — к.м.н., ст.н.с., доцент, ведущий научный сотрудник ЗАО «Ретиноиды», Москва
 В.И. Ноздрин — д.м.н., профессор, директор ЗАО «Ретиноиды», Москва