

Применение системного изотретиноина в лечении вульгарных угрей (обзор литературы)

А.С. Боровая, О.Ю. Олисова

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Приведены данные литературы о применении системного изотретиноина в лечении угревой болезни в России и за рубежом, а также современные схемы лечения акне с использованием стандартных и низких доз препарата. Представляется актуальной комбинированная терапия изотретиноина с другими системными или наружными препаратами (оральными контрацептивами, топическими антибиотиками, ретиноидами). Клинически и лабораторно доказана высокая эффективность и безопасность изотретиноина как для лечения тяжелых форм акне, так и акне средней и легкой степени тяжести.

Ключевые слова: угревая болезнь, акне, изотретиноин, ретиноиды

SYSTEMIC ISOTRETINOIN THERAPY OF ACNE VULGARIS (REVIEW OF LITERATURE)

A.S. Borovaya, O. Yu. Olishova

This paper presents published data on systemic isotretinoin therapy for acne in Russia and in foreign countries and the modern protocols for acne treatment with standard and low doses of the drug. Isotretinoin combinations with other systemic or local drugs (oral contraceptives, topical antibiotics, retinoids) seem to be promising. High efficiency and safety of isotretinoin in the treatment of severe, medium severe, and slight acne is proven clinically and by laboratory findings.

Key words: acne, isotretinoin, retinoids

Вульгарные угри, акне — крайне распространенное заболевание сальных желез, поражающее большинство подростков, а нередко и людей зрелого возраста. По данным литературы частота заболеваемости среди лиц молодого возраста достигает 85%, при этом пациенты со средней и легкой степенью акне составляют до 80%, а у 25% формируются рубцовые изменения кожи [1, 2]. Лечение акне на сегодняшний день представляет актуальную социальную задачу в связи с поражением лица, формированием поствоспалительных явлений (дисхромии, рубцовые изменения), отсутствием эффекта от ранее проводимой терапии, что часто сопровождается выраженной психосоциальной дезадаптацией даже при нетяжелых формах дерматоза. Таким образом, своевременный выбор эффективной терапии является важной и главной задачей дерматолога по ведению пациентов с акне любой степени тяжести.

Как показали результаты изучения научной литературы, на сегодняшний день единственным препаратом, действующим на все звенья патогенеза акне, является изотретиноин, относящийся к группе ретиноидов.

Около 30 лет изотретиноин остается самым эффективным медикаментозным средством терапии акне, поскольку оказывает влияние на основные этиопатогенетические факторы дерматоза: первично на синтез кожного сала и патологический фолликулярный гиперкератоз, вторично на колонизацию *Propionbacterium acnes*, образование комедонов и хемотаксис нейтрофилов. Изотретиноин признан единственным препаратом, приводящим к длительной ремиссии заболевания у 70—80% больных и имеющим положительный эффект почти у 100% [3].

В 1987 г. с открытием ядерных рецепторов к ретиноевой кислоте началась эра изучения молекулярных механизмов

действия ретиноидов. Доказано, что многообразные биологические эффекты ретиноидов являются результатом их сильного влияния на транскрипцию ДНК. Молекула изотретиноина является прелекарством, клиническая эффективность которого объясняется его внутриклеточной изомеризацией в две основные молекулы — транс-ретиноевую кислоту и 9-цис-ретиноевую кислоту, которые затем окисляются до самого активного метаболита 4-оксо-13-цис-ретиноевой кислоты и самого стабильного 4-окси-9-цис-ретиноевой кислоты [4]. Выраженный себостатический эффект, т.е. снижение секреции кожного сала и уменьшение размера сальных желез в 10 раз за 12 нед терапии, является результатом воздействия 4-оксо-9-цис-ретиноевой кислоты на рецепторы α -RXR себоцитов и влияет на процессы дифференцировки и кератинизации корнеоцитов протока сально-волосяного фолликула, что приводит к уменьшению размера и количества комедонов [4—6]. Подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и лейкотриена В₄, препарат также оказывает выраженное влияние на воспалительные элементы при акне.

В начале 1980-х годов пероральный изотретиноин предназначался для лечения тяжелых узловато-кистозных форм акне, однако за последние годы показания для его назначения существенно расширились. С начала 1990-х годов дерматологи во всем мире стали активно использовать изотретиноин при умеренно выраженных и даже легких формах акне; акне, резистентных к стандартным методам лечения, а также при наличии у пациента склонности к образованию рубцов, что является косвенным подтверждением того, что зачастую польза, получаемая от применения препарата, значительно выше возможного риска побочных эффектов [7, 8].

Сведения об авторах:

Боровая А.С. — аспирант (cilia13@mail.ru); Олисова О.Ю. — д-р мед. наук, проф.

Различные подходы к терапии угревой болезни

Согласно инструкции к препарату, стандартные схемы лечения акне предполагают назначение 0,5—1 мг/кг изотретиноина в сутки в зависимости от тяжести заболевания, при этом достижение суммарной кумулятивной дозы 120—150 мг/кг обеспечивает стойкий терапевтический эффект [9]. Руководствуясь мнениями ряда дерматологов [10, 11], считаем, что применение системного изотретиноина в режиме стандартных доз показано при: а) тяжелом узловато-кистозном акне; б) улучшении состояния менее чем на 50% после 6 мес стандартной терапии антибиотиками и наружными средствами; в) акне с осложнениями в форме рубцов; г) акне с сопутствующими психологическими расстройствами; е) рецидивирующем акне.

При этом оптимальной является суточная доза 0,5—0,75 мг/кг, обеспечивающая более быстрый терапевтический эффект при минимальном побочном действии [7, 9, 10, 12]. По мнению ряда зарубежных и российских дерматологов [13, 14], с целью минимизации проявлений ретиноидного дерматита представляется удобной ступенчатая методика повышения изначально минимальной дозы (0,2—0,3 мг/кг) до предполагаемых значений. Корректировать дозу рекомендуют через 3—5 нед после начала терапии в зависимости от эффекта и переносимости препарата. Спустя несколько месяцев при условии достижения стойкого положительного терапевтического эффекта суточная доза может быть адаптирована до поддерживающей (0,1—0,3 мг/кг). Длительность лечения изотретиноином в режиме стандартных доз устанавливают индивидуально, но, как правило, она составляет 5—8 мес при условии достижения суммарной курсовой дозы [9].

Ряд дерматологов в России [13] используют другие схемы лечения, начиная с максимально высокой дозы изотретиноина (0,35—0,8 мг/кг в сутки) на протяжении 1—2 мес, при достижении положительной динамики в клинической картине заболевания ее постепенно снижают до 0,2—0,4 мг/кг в сутки. При этом общая длительность курса терапии составляет 8—11 мес.

Мнения специалистов о допустимых сроках лечения и необходимости пролонгации терапии расходятся. Ряд авторов считают, что максимальный период приема системного изотретиноина не должен быть более 8 мес, другие назначают его в течение 1—3 лет при отсутствии значительных отклонений в соматическом и психологическом состоянии здоровья пациентов. При более длительном лечении (1—3 года) 720 больных и последующем наблюдении от 2—12 лет было показано, что изотретиноин является безопасным препаратом, который не дает каких-либо серьезных побочных эффектов [15].

Остается неоспоримым тот факт, что именно от достижения курсовой дозы зависят устойчивость результатов лечения и отсутствие рецидивов, а отнюдь не от длительности терапии. Причем кумулятивная доза может быть получена либо более коротким курсом терапии, либо длительным с более низкими значениями суточной дозы [10, 14, 16].

В последнее время в литературе все чаще появляются исследования применения изотретиноина в режиме низких доз, при котором используют дозы ниже 0,5 мг/кг в сутки, и отсутствует подсчет курсовой дозы препарата. При данном методе критерием излечения служат удовлетворительная клиническая картина и отсутствие новых высыпаний в течение 1—2 мес после снижения дозы препарата. Следует отметить, что при стандартных схемах

лечения низкие дозы препарата (0,1—0,3 мг/кг) назначали на завершающих этапах лечения. Как показывает зарубежный и наш собственный опыт, данный метод целесообразен при целом ряде состояний, включающих выраженную себорею, акне легкой и средней степени, резистентных к стандартной терапии, кроме того, он позволяет минимизировать нежелательные эффекты терапии системным изотретиноином и одновременно является экономически более выгодным [9]. Необходимо отметить, что низкие дозы изотретиноина эффективны исключительно при не тяжелых формах акне.

На сегодняшний день достоверных клинических исследований в нашей стране по этой методике не проводилось, однако за последние 20 лет низкодозированные режимы за рубежом и в России активно применяют с использованием различных доз. При этом фармакокинетические свойства препарата (период полувыведения основного метаболита в среднем 30 ч) позволяют применять его ежедневно [17—19], по интермиттирующей схеме через день [17, 20—22] или с постепенным повышением дневной дозы [23] (см. таблицу). При этом независимо от назначаемых доз целесообразно все-таки рассчитывать среднюю дозу, получаемую в мг/кг в сутки, которая может варьировать от 0,14 до 0,5 мг/кг в сутки.

Принципиально в назначении низкой дозы при акне легкой степени тяжести за рубежом выделяют следующие четыре схемы [28, 30, 31]:

- назначение изотретиноина в дозе 10 мг/сут 4 нед независимо от массы тела; затем 10 мг каждые 5 дней в неделю, затем 10 мг каждые 3 дня в неделю; затем 10 мг каждые 2 дня в неделю; затем 10 мг 1 раз в неделю, при этом ступенчатую коррекцию дозы осуществляют ежемесячно;
- 5 мг/сут независимо от массы тела длительно;
- 2,5 мг/сут независимо от массы тела длительно;
- 2,5 мг/сут дважды в неделю длительно.

В нашей стране для лечения акне средней и легкой степени тяжести чаще придерживаются доз 0,1—0,3 мг/кг или 10 мг в сутки независимо от массы тела. В последующем возможен прием аналогичных доз не ежедневно, а через день [13].

S. Geissler и соавт. [32] провели всесторонний анализ патологических коррелятов: оценку кожного сала, бактериологический анализ и анализ биоптата. При лечении 11 пациентов с себореей очень низкими дозами изотретиноина (5, 2,5 и 2,5 мг/сут 3 раза в неделю) в течение 6 мес было отмечено уменьшение салоотделения на 64%, редукции микрокомедонов на 86% и размера сальных желез на 51%. Эти данные подтверждают высокую эффективность низких доз изотретиноина.

Согласно экспериментальным данным других зарубежных дерматологов, применение системного изотретиноина приводит к уменьшению экскретируемого себума до 75% при дневной дозе 0,1 мг/кг и до 90% при дневной дозе 0,3—0,5 мг/кг уже после 4—8 нед применения [33, 34]. Ни один из известных препаратов для лечения акне не дает подобного выраженного терапевтического эффекта. Ремиссия после отмены системного изотретиноина сохраняется в течение многих месяцев и даже лет, при этом продолжительность антисеборейного эффекта является дозозависимой [35].

Курсовая доза изотретиноина при низкодозированном приеме может не соответствовать общепринятой при стандартных режимах (120—150 мг/кг) и быть значительно меньше, например 40—119 мг/кг, как показали

Назначение изотретиноина в режиме низких доз [23]

Доза изотретиноина	Автор	n	Лечебная доза, мг/кг в сутки	Наружный компонент	Продолжительность лечения, нед	Излечение/ рецидивы, %
Низкая доза	M. Bellosta и соавт. (1987) [24]	60	0,5	Нет	12—20	Значительный
Интермиттирующая доза (1 нед/мес)	V. Goulden и соавт. (1997) [25]	80	0,5	Нет	24	88/39
Низкая доза	B. Hermes и соавт. (1998) [18]	94	0,43	Нет	35	99,8/33
Низкая доза* (0,4 мг/кг в сутки натошак в сравнении с 1 мг/кг в сутки)	J. Strauss и соавт. (2001) [19]	300	0,4	Нет	20	90
Низкие дозы* (в сравнении с 0,5—1 мг/кг в сутки)	I. Mandekou-Lefaki и соавт. (2003) [26]	32	0,15—0,4	Нет	24	69
Низкая доза (в сравнении с 0,5—1 мг/кг в сутки)	G. Plewig и соавт. (2004) [27]	28	0,14, 0,27, 0,29	0,05% третиноин	20	91,8
Низкая доза	B. Amichai и соавт. (2006) [28]	638	0,3—0,4	—	24	93,7/5
Интермиттирующие дозы (1 нед/мес)	Y. Kayamak и соавт. (2006) [21]	60	0,5—0,75	—	24	82,9
Интермиттирующие дозы в сравнении с дневной (10 дней/мес)	A. Akman и соавт. (2007) [17]	66	0,5	—	24	90/15
Низкая доза (20 мг, через день)	K. Sardana и соавт. (2009) [29]	305	0,15—0,28	1% клиндамин фосфат	24	87,64/16,35

Примечание. * — режим, при котором низкие дозы сравниваются со стандартными.

A. Borghi и соавт. [36]. Эти авторы продемонстрировали хорошие результаты лечения 139 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести (независимо от зоны поражения) изотретиноином в режиме низких доз с учетом низкой кумулятивной дозы, эффективность этой дозы и стабильность ремиссии. Данные исследования опровергают представление о необходимости расчета кумулятивной дозы как значимого ориентира клинической эффективности терапии изотретиноином. В исследовании авторы отмечают, что начальная доза препарата составляла не более 0,2 мг/кг, в дальнейшем она увеличивалась на 5 мг каждые 2 нед до момента достижения максимально терпимой дневной дозы. Критерием прекращения лечения служило клиническое отсутствие высыпаний. Средняя достигаемая кумулятивная доза составила 80,92 мг/кг. После прекращения терапии пациенты использовали топические ретиноиды в течение 1 года. В течение 2-летнего периода наблюдений количество рецидивов наблюдалось у 9,35% [36].

Эффективность терапии акне средней и легкой степени тяжести также зависит от локализации высыпаний. Используя интермиттирующую методику, V. Goulden и соавт. [37] пролечили 80 пациентов со среднетяжелым течением акне, резистентных к стандартной антибактериальной терапии. Пациенты принимали изотретиноин в дозе 0,5 мг/кг 7 дней каждый месяц в течение 6 мес у 88% высыпания после завершения курса лечения отсутствовали. Спустя 12 мес у 39% пациентов произошел рецидив заболевания, при этом до начала лечения локализация высыпаний была преимущественно на спине и груди. Таким образом, опыт показывает, что назначение интермиттирующих схем изотретиноина без учета кумулятивной дозы целесообразно при средней или легкой

степени тяжести акне преимущественно фациальной локализации.

I. Mandekou-Lefaki [26] достиг превосходных результатов у 68% пациентов, от средних до хороших — у 31,2% среди тех, кто получал 0,15—0,4 мг/кг в день с продолжительностью непрерывного приема системного изотретиноина в течение 6—8 мес (кумулятивная доза 78,9 мг/кг).

Применение 20 мг в сутки изотретиноина 1—2 дня в неделю у пациентов зрелого возраста со среднетяжелым акне, (acne adultorum), а также у пациентов с рецидивом после курса стандартной терапии изотретиноином описывает в своем исследовании R. Palmer [38]. Подобный метод терапии использовал D. Seukeran [39] для лечения пожилых пациентов, страдающих персистирующим акне после терапии антибиотиками в течение многих лет. Пациенты были пролечены изотретиноином в дозе 0,25 мг/кг в день в течение 6 мес. На фоне проводимой терапии они отметили регресс проявлений акне, стойкую ремиссию в течение 36 мес после окончания лечения и очень хорошую переносимость проводимой терапии. Российские дерматологи для лечения позднего акне у женщин используют изотретиноин по интермиттирующей схеме: 10—20 мг в сутки в течение недели с последующим перерывом 3 нед. Данную схему рекомендуют в течение 9—12 мес [13].

Авторы [11] отмечают, что побочные явления со стороны кожи и слизистых в виде сухости кожи, слизистой оболочки глаз и носа возникали практически у всех пациентов, получавших системный изотретиноин в дозе 0,5—1 мг/кг, однако они беспокоили и не устранялись при применении увлажняющих средств лишь у 4% больных. Ни у одного из 1000 больных не требовалось изменения дозы или отмены препарата. У небольшого количества пациентов отмечены незначительные лабора-

торные нарушения (в первую очередь повышение уровня печеночных ферментов, показатели липидного обмена), которые были нестойкими и приходили в норму без корректировки дневной дозы. При снижении дозы изотретиноина при одновременном назначении гепатопротекторных средств данные показатели, как правило, приходят в норму. При использовании низких доз для лечения 305 пациентов кожные побочные эффекты характеризовались легкой формой, только у 5% пациентов отмечалось незначительное повышение содержания печеночных ферментов со слабым увеличением количества липидов плазмы у 6% [22].

В литературе [40] имеются данные о возможном развитии сухости слизистой носа и возможных носовых кровотечений при несвоевременном обращении пациентов. Адекватное увлажнение слизистой носовых ходов и снижение дозы препарата купировали данный побочный эффект и позволяли продолжить лечение до необходимой курсовой дозы. Артралгии и миалгии могут возникать у пациентов астенического телосложения или спортсменов при назначении сравнительно высокой дозы 1 мг/кг в сутки и выше. Снижение дозы препарата до 0,3—0,5 мг/кг с увеличением сроков терапии значительно улучшает переносимость лечения и не отражается на конечном результате.

В отличие от остальных побочных эффектов тератогенный эффект изотретиноина не зависит от дозы и предполагает строгий запрет на беременность в течение всего периода лечения и 1 мес после его окончания.

Достаточно интересным способом лечения акне является комбинированная терапия низкими дозами изотретиноина в сочетании с другими системными или наружными препаратами. Следует помнить о том, что при акне важное значение имеют генетически детерминированный характер секреции и количество сальных желез в пубертатном периоде, гиперандрогения, влияющая на тип и объем секреции сальных желез. Таким образом, комбинация с пероральными контрацептивами позволяет добиться не только желаемого антиандрогенного эффекта, но и обеспечить необходимую контрацепцию для лиц женского пола на весь период лечения. Подобная комбинация эффективна для женщин, но недопустима для мужчин [13].

Согласно результатам исследования К. Sardana и соавт. [29], эффективность использования изотретиноина через день в сочетании с топическим клиндамицином оказалась равной 87%. Препараты клиндамицина, эритромицина используют для уменьшения воспалительных элементов в первые месяцы терапии, также они могут применяться как поддерживающая терапия после окончания лечения системным изотретиноином.

С учетом усиления спектра побочных эффектов в форме ретиноидного дерматита комбинацию системного изотретиноина с наружными ретиноидами рекомендуют, как последующую терапию после завершения курса приема изотретиноина [13, 36].

Выводы

1. Изотретиноин на сегодняшний день является наиболее патогенетически обоснованным средством для лечения среднетяжелых и особенно тяжелых форм акне, дающим стойкий терапевтический эффект при стандартных схемах терапии при одновременном контролируемом побочном действии.

2. При лечении акне легкой и средней степени тяжести, резистентных акне снижение суточной и кумулятив-

ной доз изотретиноина отражает главное терапевтическое преимущество — снижение возможного риска нежелательных побочных эффектов при сохранении эффективности терапии. При этом во избежание дискредитации препарата низкие дозы применимы исключительно для нетяжелых форм акне.

3. Длительность терапии стандартными дозами (0,5—1 мг/кг в сутки) составляет 6—8 мес, в режиме низких доз (ниже 0,5 мг/кг в сутки) определяется индивидуально на основании состояния клинической картины и может составлять 8—11 мес.

4. В зависимости от конкретного клинического случая терапию системным изотретиноином целесообразно сочетать с пероральными контрацептивами для лиц женского пола, наружными антибактериальными препаратами с последующим переходом на монотерапию топическими ретиноидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ООО «ЮТКОМ»; 2009: 32—45.
2. Kraning K.K., Odland G.F. Prevalence, morbidity, and cost of dermatological diseases. *J. Invest. Dermatol.* 1979; 73: 395—401.
3. Cunliffe W.J., Layton A.M. Oral isotretinoin: patient selection for management. *J. Dermatol. Treat.* 1993; 19(4): 10—5.
4. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2003; 2: 31—8.
5. Bikers D. R. Is isotretinoin a precursor? New results from experimental studies. Data of symposium «New perspectives in the therapy with oral isotretinoin» by F.Hoffman-La Roche. Paris; 2002.
6. Levin A.A., Sturzenbecker L.J., Kazmer S., Bosakowski T., Huselton C., Allenby G., et al. 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR alpha. *Nature.* 1992; 355(6358): 359—61.
7. Самгин М. А., Львов А. Н., Потехаев Н. С., Потехаев Н. Н., Мазаева С. В., Громова С. А. Новые возможности в терапии розацеа и заболеваний сальных желез. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2002; 3: 60—5.
8. Chu A, Cunliffe W.J. The inter-relationship between isotretinoin/ acne and depression. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1999; 12(3): 263.
9. Львов А.Н., Кирилюк А.В. Роаккутан® в терапии угревой болезни: стандартные режимы терапии и новая схема низких доз. *Русский медицинский журнал.* 2008; 23: 1541—6.
10. Кубанова А.А. Клинические рекомендации по ведению больных акне. М.: Дэкс-Пресс; 2010.
11. Cunliffe W. J., van de Kerkhof P.C., Caputo R., Cavicchini S., Cooper A., Fyrand O.L., et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology.* 1997; 194: 351—7.
12. Самгин М.А., Громова С.А., Колесников Ю.Ю. Роаккутан в терапии тяжелых проявлений вульгарных угрей и розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1989; 12: 56—60.
13. Корчевая Т.А., Ахтямов С.Н., Аравийская Е.А., Олисова О.Ю., Пескова И.В., Полонская Н.А., Соколовский Е.В. Об использовании малых доз Роаккутана при лечении акне. *Пластическая хирургия и косметология* 2012; 1: 132—40.
14. Hirsch R.J., Shalita A.R. Isotretinoin dosing: past, present, and future trends. *Semin Cutan. Med. Surg.* 2001; 20(3): 162—5.
15. Goulden V., Layton A. M., Cunliffe W. J. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 1994; 131(3): 360—3.
16. Falk E.S., Stenvold S.E. Long-term effects of isotretinoin in the treatment of severe nodulocystic acne. *Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.* 1992; 14(4): 215—20.

17. Akman A., Durusoy C., Senturk M., Koc C.K., Soy Turk D., Alpsoy E., et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. Arch. Dermatol. Res. 2007; 299(10): 467—73.
18. Hermes B., Praetel C., Henz B. M. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 1998; 11(2): 117—21.
19. Strauss J.S., Leyden J.J., Lucky A.W., Lookingbill D.P., Drake L.A., Hanifin J.M., et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 45(2): 187—95.
20. Goulden V., Clark S.M., Cunliffe W.J. Post-adolescent acne: a review of clinical features. Br. J. Dermatol. 1997; 136(1): 66—70.
21. Kaymak Y., Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2006; 20(1): 1256—60.
22. Sardana K., Garg V.K., Sehgal V.N., Mahajan S., Bhushan P. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009; 23(5): 556—60.
23. Sardana K., Garg V.K. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2010; 76(1): 7—13.
24. Bellosta M., Vignini M., Miori L., Rabbiosi G. Low-dose isotretinoin in severe acne. Int. J. Tissue. React. 1987; 9(5): 443—6.
25. Goulden V., Clark S.M., McGeown C., Cunliffe W.J. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. Br. J. Dermatol. 1997; 137(1): 106—8.
26. Mandekou-Lefaki I., Delli F., Teknetzis A., Euthimiadou R., Karakatsanis G. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 2003; 23(2—3): 41—6.
27. Plewig G., Dressel H., Pfeleger M., Michelsen S., Kligman A.M. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2004; 2(1): 31—45.
28. Amichai B., Shemer A., Grunwald M.H. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. 2006; 54(4): 644—6.
29. Sardana K., Garg V.K., Sehgal V.N., Mahajan S., Bhushan P. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009; 23(5): 556—60.
30. Dreno B., Daniel F., Allaert F.A., Aube I. Acne: evolution of the clinical practice and therapeutic management of acne between 1996 and 2000. Eur. J. Dermatol. 2003; 13(2): 166—70.
31. Plewig G., Hennes R., Maas B., Mack-Hennes A. Remission behavior following low-dose 13-cis-retinoic acid in papulopustular acne. Z. Hautkr. 1986; 61(17): 1205—10.
32. Geissler S.E., Michelsen S., Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2003; 1: 952—8.
33. Geiger J.M., Hommel L., Harms M., Saurat J.H. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 34: 513—5.
34. Jones D.H., Cunliffe W.J., Löffler A. A comparative study on 13-cis-retinoic acid and erythromycin therapy in severe acne. Lancaster: MTP Press; 1984: 293—301.
35. Strauss J.S., Stranieri A.M., Farrell L.N., Downing D.T. The effect of marked inhibition of sebum production with 13-cis-retinoic acid on skin surface lipid composition. J. Invest. Dermatol. 1980; 74: 66—7.
36. Borghi A., Mantovani L., Minghetti S., Giari S., Virgili A., Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011; 25(9): 1094—8.
37. Goulden V., Clark S.M., McGeown C., Cunliffe W.J. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. Br. J. Dermatol. 1997; 137(1): 106—8.
38. Palmer R.A., Sidhu S., Goodwin P.G. “Microdose” isotretinoin. Br. J. Dermatol. 2000; 143(1): 205—6.
39. Seukeran D.C., Cunliffe W.J. Acne vulgaris in the elderly: the response to low-dose isotretinoin. Br. J. Dermatol. 1998; 139(1): 99—101.
40. Мурашкин Н.Н., Иванов А.М., Заславский Д.В., Камилова Т.А. Вопросы эффективности и безопасности применения системных ретиноидов в терапии акне у подростков. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 5: 112—6.

Поступила 14.05.12

Уважаемые авторы!

Обращаем ваше внимание, что в связи с требованиями международных информационных систем изменились правила оформления списка литературы в нашем журнале.

1. Ссылки на литературу в тексте статьи должны быть **в порядке упоминания их** в тексте статьи.

2. В списке литература должна быть оформлена по стандарту «National Library of Medicine».

Для статей, опубликованных в журнале (русскоязычном или иностранном), это:

Автор А.А., Автор Б.Б., Автор В.В., Автор Г.Г., Автор Д.Д., Автор Е.Е. (т. е. 6 соавторов) и др. (или et al. в иностранном источнике литературы) Название статьи. Название журнала. 2005; 10(2): 49—53 (год, том, номер, страницы от и до).

Также указывается индекс doi: если он есть (как правило, у статей опубликованных от 2011 г.)

Для статей или глав, опубликованных в книге (русскоязычной или иностранной), это:

Автор А.А., Автор Б.Б., Автор В.В., Автор Г.Г., Автор Д.Д., Автор Е.Е. (т. е. 6 соавторов, если они есть) и др. (или et al. в иностранном источнике литературы). Название статьи. Название книги. Редактор А.А. (или Автор А.А., Автор Б.Б.), ред. Город издания: Название издательства; 2005: 49—53 (год, страницы от и до).

3. Также необходимо отдельным файлом приложить список литературы (**References**), где дать повторно список литературы, в котором русскоязычные источники литературы даны в транслитерации (ее в автоматическом режиме можно сделать на сайте www.fotosav.ru).

Выглядит это так.

Русский вариант: Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Онкогематология 2006; 1—2: 50—63.

Вариант в транслитерации: Maschan M.A., Myakova N.V. Acute lymphoblastic leukemia in children (Ostryy limfoblastnyy leukoz u detey) Oncohaematology (Onkogematologiya) 2006; 1—2: 50—63. Russian. (английский вариант названия статьи и названия журнала можно не давать)

Эти изменения связаны с импакт-фактором каждого соавтора, который определяется автоматически при ссылке на публикацию (по-хорошему мы должны указывать всех соавторов, но места в журнале не останется на сами статьи...) и желанием журнала войти в международные информационные системы, которые отбирают только те журналы, которые соответствуют их требованиям.