

8. Freeman A.K., Ritt D.A., Morrison D.K. Effects of Raf dimerization and its inhibition on normal and disease-associated Raf signaling. *Mol. Cell.* 2013; 49(4):751–8.
9. Damsky W.E., Curley D.P., Santhanakrishnan M., Rosenbaum L.E., Platt J.T., Gould Rothberg B.E. β -catenin signaling controls metastasis in braf-activated pten-deficient melanomas. *Cancer Cell.* 2011; 20(6): 741–54.
10. Florenes V.A., Maeldandsmo G.M., Faye R., Nesland J. M., Holm R. Cyclin A expression in superficial spreading malignant melanomas correlates with clinical outcome. *J. Pathol.* 2001; 195(5): 530–6.
11. Ohsie S.J., Sarantopoulos G.P., Cochran A.J., Binder S.W. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J. Cutan. Pathol.* 2008; 35(5): 433–44.
12. Ilmonen S., Vaheri A., Asko-Seljavaara S., Carpen O. Ezrin in primary cutaneous melanoma. *Mod. Pathol.* 2005; 18 (4): 503-510.
13. Ben-Izhak O., Bar-Chana M., Sussman L., Dobiner V., Sandbank J., Cagnano M., et al. Ki67 antigen and PCNA proliferation markers predict survival in anorectal malignant melanoma. *Histopathology.* 2002; 41(6): 519–25.
14. Monaghan-Benson E., Burrige K. Mutant B-RAF regulates a Rac-dependent cadherin switch in melanoma. *Oncogene.* 2013; 32(40): 4836–44.
15. Buongiorno P., Pethe V.V., Charames G.S. Esufali S., Bapat B. Rac1 GTPase and the Rac1 exchange factor Tiam1 associate with Wnt-responsive promoters to enhance beta-catenin/TCF-dependent transcription in colorectal cancer cells. *Mol. Cancer.* 2008; 73(7): 1–15.
16. Joneson T., Bar-Sagi D. Suppression of Ras-induced apoptosis by the Rac GTPase. *Mol. Cell Biol.* 1999; 19(9): 5892–901.

Поступила 03.06.14
Received 03.06.14

ДЕБЮТ

© ГАРАНЯН Л.Г., АВАГЯН Д.В., 2014
УДК 615.275.2.036:616.5

Циклоспорин А в дерматологии

Гаранян Л.Г., Авагян Д.В.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Представлены данные литературы о механизме действия препарата циклоспорин А, различных режимах назначения, побочных эффектах, комбинациях с другими препаратами. Приведены клинические данные об эффективности применения иммунодепрессивного препарата в современной дерматологической практике, в терапии таких дерматозов, как псориаз, atopический дерматит, вульгарная пузырчатка, гнездная алопеция и ряда других заболеваний. Имеющиеся в литературе сведения позволяют дать высокую оценку циклоспорину А в лечении этих заболеваний. Описано положительное влияние препарата на пораженную кожу и его способность вызывать клиническую ремиссию.

Ключевые слова: циклоспорин А; иммуносупрессия; псориаз; atopический дерматит; пузырчатка.

CYCLOSPORINE A IN DERMATOLOGY

Garanyan L.G., Avagyan D.V.

I.M.Setchenov First Moscow Medical University, 119991, Moscow, Russia

Published data on cyclosporine A mechanism of action, treatment protocols, side effects, and combinations with other drugs are reviewed. Clinical data on the efficiency of the immunosuppressant, used in modern practical dermatology for therapy of psoriasis, atop dermatitis, pemphigus vulgaris, alopecia areata, etc., are presented. Published data indicate high efficiency of cyclosporine A in the treatment of these diseases. Positive effects of the drug on the involved skin and induction of clinical remission in response to treatment are described.

Key words: cyclosporine A; immunosuppression; psoriasis; atop dermatitis; pemphigus.

Циклоспорин А (ЦсА) был выделен в 1969 г. из мицелия двух видов грибов (*Cilindrocarpum lucidum* и *Tolyrocladium infantum*). Это препарат, обладающий мощной иммуносупрессивной активно-

стью, представляет собой циклический липофильный полипептид, содержащий 11 аминокислот. Основными клетками-мишенями для ЦсА являются CD4⁺T-лимфоциты, активация которых лежит в основе развития иммунного ответа. В отличие от других иммуносупрессантов, таких как азатиоприн или циклофосфамид, ЦсА в терапевтических дозах не обладает цитотоксичностью и не влияет на репликацию ДНК. Препарат подавляет действие фосфатазы кальциневрина и снижает активность транскрипции большого числа генов цитокинов, особенно ИЛ-2 [1]. ЦсА блокирует активацию

Сведения об авторах:

Гаранян Лусинэ Гарегиновна, клинический ординатор (lusine90@list.ru); Авагян Джемма Вардановна, клинический ординатор (dgemma_90@mail.ru).

Corresponding author:

Garanyan Lusine, (lusine90@list.ru).

Т-хелперов и Т-клеток-регуляторов, естественных киллеров и моноцитов [2]. Кроме того, он угнетает высвобождение гистамина из тучных клеток, снижает активность различных клеточных молекул адгезии, подавляет антигенпрезентирующие клетки [3]. Благодаря иммуносупрессивному действию ЦсА блокирует интерлейкиновое звено иммунных реакций, подавляет секрецию ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-8 и других цитокинов типа ИФН γ , ФНО α , а также продукцию этого фактора на поверхности В-клеток, снижает выработку ИЛ-3 и ИЛ-4 тучными клетками и ИЛ-6 активными моноцитами при отсутствии ингибирующего действия на Т-супрессоры. Механизм действия ЦсА называют «избирательной иммуносупрессией», что дает ему преимущество перед другими препаратами с цитотоксическим и иммуносупрессивным действием. В отличие от глюкокортикоидов ЦсА не подавляет функцию коры надпочечников, не вызывает зависимости, нарушения минерального обмена.

Первичные побочные эффекты ЦсА – нефротоксичность и артериальная гипертензия, поэтому контроль за этими параметрами должен проводиться до проведения лечения, через 2 нед, через месяц и затем каждый месяц во время лечения.

Первоначально ЦсА применяли в трансплантологии для подавления реакции отторжения трансплантата. Вскоре появились наблюдения о его терапевтическом эффекте при дерматологических аутоиммунных процессах. Первое применение ЦсА при чешуйчатом лишае относится к 1979 г. В мировой дерматологии этот препарат с успехом назначают при обычном и артропатическом псориазе, генерализованном пустулезном псориазе, пустулезном псориазе ладоней и подошв, очаговой склеродермии, вульгарной пузырчатке, атопическом дерматите (АД), актиническом ретикулоиде, липоидном некробиозе, красном плоском лишае, гнездной алопеции и др. [1]. Однако в дерматологической практике ЦсА первоначально был предложен для лечения тяжелых форм псориаза и АД.

Циклоспорин А и псориаз

Как известно, принципиальный выбор объема терапии больного псориазом зависит от тяжести проявлений заболевания — при тяжелом псориазе проводят системную терапию, для легких и средней тяжести форм можно ограничиться местными терапевтическими средствами. Согласно международным и отечественным рекомендациям, основными системными терапевтическими средствами при тяжелом псориазе являются биологические препараты, синтетические ретиноиды, метотрексат и ЦсА [4].

Как показал анализ исследований, посвященных оценке эффективности и переносимости ЦсА, препарат эффективен и достаточно безопасен при лечении псориаза и его обострений в случаях рефрактерности к другим препаратам. В литературе описаны 4 способа применения ЦсА при лечении псориаза: 1) прерывистые, короткие курсы терапии; 2) постоянная длительная терапия; 3) терапия во время обострения; 4) комбинированная последовательная и

ротационная терапия [5]. Терапия прерывистыми, короткими курсами заключается в назначении ЦсА в дозе 2,5–5 мг/кг в сутки в течение 12 нед. В результате лечения у 87–92% больных отмечались значительное улучшение или стойкая ремиссия. Существенно улучшилось качество жизни (91%), снизился индекс распространенности и тяжести псориаза – PASI (91%) [6].

Длительную, пролонгированную терапию назначают при резистентном течении псориаза. В кризисных ситуациях ЦсА применяют коротким курсом (4–8 нед). Укороченные курсы лечения уменьшают риск нежелательных явлений, помогают восстановить чувствительность к обычной терапии. Для комбинированной терапии используют следующие препараты: фумараты, препараты микофеноловой кислоты и биологические препараты [3].

Участие иммунных механизмов в патогенезе псориатического артрита (ПА) дало основание для использования при данной патологии иммуноактивных препаратов, в частности ЦсА. Препарат наиболее эффективен в лечении тяжелых, резистентных форм ПА. I. Olivieri и соавт. [7] опубликовали анализ данных литературы, отражающих результат лечения ПА этим препаратом. Авторы указывают, что назначение ЦсА у больных ПА в дозе от 3 до 6 мг/кг в сутки положительно влияет на суставной синдром при ПА. В 18-недельном исследовании эффективности ЦсА у больных ПА разрешение кожных проявлений выявлено в 65,5% случаев через 21 нед лечения, а существенная положительная динамика суставного синдрома – через 10 нед [8].

P. Sazzi-Puttini и соавт. [9] пришли к выводу, что ЦсА положительно влияет на суставной синдром, о чем свидетельствовали снижение лабораторной активности и улучшение кожного синдрома (по индексу PASI).

По данным P. Macchioni и соавт. [10], у больных ПА, на протяжении 2 лет принимавших ЦсА, наблюдалась четкая положительная динамика суставного синдрома. У 60% больных ЦсА сдерживал рентгенологическое прогрессирование. Спустя 6 мес от начала лечения у многих пациентов нормализовался уровень ИЛ-2, что, по мнению авторов, имело хорошее прогностическое значение для рентгенологического прогрессирования.

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании эффективности лечения 35 больных ПА, принимавших ЦсА в дозе от 3 мг/кг в сутки и метотрексат в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю, было показано, что через 6 и 12 мес наблюдалось значительное уменьшение числа болезненных и воспаленных суставов, индекса Ричи, продолжительности утренней скованности, уровня С-реактивного белка, оценки пациентом и врачом активности ПА, а также индекса PASI в обеих группах. Изменения лабораторных показателей в обеих группах были статически незначимыми. Таким образом, эффективность ЦсА сопоставима с таковой наиболее часто применяемого при лечении ПА препарата – метотрексата. Основной причиной отмены ЦсА была артериальная гипертензия.

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании, в котором оценивали эффективность

и переносимость ЦсА (3 мг/кг в сутки) по сравнению с сульфасалазином, а также с изолированной симптоматической терапией (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, обезболивающие препараты и/или преднизолон до 5 мг/сут), было выявлено, что ЦсА более эффективен, чем сульфасалазин и симптоматическая терапия, при воздействии на периферические суставы. Однако влияние ЦсА и сульфасалазина на воспалительный процесс в позвоночнике оказалось не более выраженным, чем симптоматической терапии [8].

Потенциально серьезным осложнением при длительной терапии ЦсА является токсическое повреждение почек. По данным 16 опубликованных исследований из 170 больных, принимавших данный препарат, только 10 (6%) прервали лечение из-за обратимой нефротоксичности [9]. Анализ данных литературы, касающихся воздействий ЦсА на почки у больных ПА, показал, что при длительном приеме ЦсА до 10 мг/кг в сутки развиваются морфологические изменения почек.

При приеме ЦсА могут возникать интенсивные боли в костях, впервые описанные в 1994 г. у принимавших препарат в связи с трансплантацией внутренних органов. Такой же побочный эффект описан у больных ПА [11]. Предполагают, что боли в костях обусловлены блокадой кальциевых каналов, что ведет к констрикции сосудов, питающих кости.

Имеются сообщения о том, что отмена ЦсА может вызвать генерализованное пустулезное поражение кожи у больных псориазом [12]. Среди побочных эффектов терапии ЦсА наблюдались гипертрихоз (24% больных), гиперплазия слизистой оболочки полости рта (12%), неврологические нарушения (7%) [9].

При назначении ЦсА больным псориазом и ПА следует учитывать, что его эффективность и частота побочных эффектов зависят от суточной дозы и продолжительности лечения. Перед назначением препарата следует оценить противопоказания в анамнезе и при физикальном обследовании, исследовать функциональные пробы печени, уровень креатинина, липидов, мочевой кислоты, магния, электролитов крови.

Для предотвращения развития нежелательных явлений следует избегать также и совместного назначения препаратов, которые влияют на биодоступность ЦсА. Например, ряд препаратов повышают концентрацию ЦсА: некоторые макролиды (в основном эритромицин и кларитромицин), кетоконазол, флуконазол, итраконазол; дилтиазем, никардипин, верапамил; метоклопрамид; пероральные контрацептивы; даназол, метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амиодарон; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеазы. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении ЦсА и препаратов, обладающих нефротоксическими эффектами: аминогликозидов, амфотерицина В, цiproфлоксацина, ванкомицина; НПВП (диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалана. Обнаружено, что сочетанное применение ЦсА и диклофенака может значительно увеличивать биодоступность последнего с возможным развитием обратимого нарушения функции почек.

Микроэмульгированный ЦсА (сандиммун неорал) является наиболее эффективной формой этого лекарственного средства, которое назначается в дозе 2,5 мг/кг в сутки. В рандомизированном двойном слепом исследовании сандиммун неорал оказался несколько эффективнее, чем его старая форма (сандиммун): ремиссия наступала раньше, но PASI через 16 нед уменьшался на 84 и 82% соответственно при одинаковой частоте побочных эффектов [13].

Таким образом, данные литературы позволяют дать высокую оценку ЦсА в лечении псориаза и ПА. Применение этого препарата позволяет контролировать течение заболевания, он воздействует на воспаленные периферические суставы, снижает клиническую и лабораторную активность ПА, положительно влияет на пораженную псориазом кожу, способен вызвать ремиссию псориаза.

Циклоспорин А и атопический дерматит

ЦсА и его микроэмульгированная форма являются наиболее изученными из препаратов, применяющихся для системного лечения тяжелых форм атопического дерматита. Обычная начальная доза составляет 5 мг/кг в сутки. Первые терапевтические результаты видны уже за период от нескольких дней до недели. Через 2 недели можно начинать снижение дозы на 100 мг каждую вторую неделю. Переходить на прием препарата через день можно в случае, если начальная ежедневная доза была 300 мг/кг в сутки; желаемая цель – окончание лечения через 3–6 мес. При снижении дозы ЦсА нужно начинать проводить стабилизирующую терапию, комбинируя применение УФ-облучения А и В. Таким образом обеспечиваются возврат к местной терапии, а также профилактика возможного обострения кожного воспаления.

Долгосрочные исследования показали, что при тщательном отборе пациентов и контроле ЦсА является безопасной и эффективной системной терапией в случае тяжелого торпидного атопического дерматита.

ЦсА имеет лицензию в Европе для краткосрочного лечения тяжелого атопического дерматита у взрослых [14]. Был проведен большой мета-анализ ряда европейских исследований, в которых оценивали роль ЦсА в лечении тяжелого атопического дерматита более чем у 600 детей и взрослых. Продолжительность лечения колебалась от 6 нед до 12 мес. Все исследования показали уменьшение тяжести процесса атопического дерматита. Двенадцать из исследований были объединены, и результаты продемонстрировали улучшение состояния больных при лечении ЦсА. Спустя 2 нед лечения больных, получавших низкие дозы терапии (не более 3 мг/кг), был получен средний результат снижения тяжести заболевания на 22%. У пациентов, находящихся на терапии высокими дозами (не менее 4 мг/кг), достигнут хороший результат: снижение тяжести заболевания на 40%. После 6–8 нед от начала проводимой терапии эффективность составила 55%.

В список побочных эффектов терапии ЦсА включены обратимое повышение уровня креатинина, гипертония, инфекции, нарушение деятель-

ности пищеварительного тракта, головная боль и парестезии [15].

Проводили ретроспективное исследование среди 73 взрослых пациентов из Нидерландов, в котором оценивали безопасность и эффективность долгосрочного приема ЦсА для лечения атопического дерматита. Пациенты получали лечение в течение 1 года в дозах от 2,5 до 5 мг/кг в сутки. Успешный результат от проведенного лечения отмечался у 77% больных атопическим дерматитом, состояние средней тяжести наблюдалось у 50% исследуемых (улучшение тяжести процесса у 16%, видимого улучшения не было у 7%). Авторы отмечают, что у большинства пациентов быстрое улучшение наблюдалось в течение первых нескольких недель лечения. Уровень креатинина сыворотки крови вырос (более 30% от исходного уровня) у 9,6% пациентов, повышение артериального давления наблюдалось у 15,1% больных. В состав других побочных эффектов включены парестезии, гипертрихоз, головные боли, усталость, тошнота, гиперплазия десен, мышечные спазмы, фолликулит. После прекращения приема ЦсА 45% пациентов отмечали улучшение состояния в течение 3 мес, а у 55% пациентов был рецидив атопического дерматита [14].

Проведено рандомизированное исследование 40 британских детей с атопическим дерматитом, целью которого являлось сравнение эффективности, безопасности, переносимости и качества жизни при краткосрочном и постоянном курсах лечения циклоспорином. Детей в возрасте от 2 до 16 лет с тяжелым атопическим дерматитом обрабатывали несколькими короткими курсами (12 нед каждый) 5 мг/кг, также непрерывным курсом в течение 1 года. Прослеживалась динамика как общего состояния больных, так и кожного процесса. У 80% пациентов отмечена хорошая переносимость препарата (как при терапии короткими курсами, так и при непрерывном лечении циклоспорином). Существенных изменений таких показателей, как креатинин сыворотки крови, артериальное давление, не наблюдалось в обеих исследуемых группах. В результате неоднократного прекращения терапии ЦсА у пациентов, принимающих препарат курсом 12 нед, отмечалось менее стабильное течение процесса, чем у пациентов с долгосрочным приемом ЦсА. Тем не менее существенных отличий в обоих наблюдениях не выявлено [14].

Циклоспорин А и пузырчатка

Лечение истинной пузырчатки до настоящего времени вызывает большие затруднения. Поскольку основные звенья патогенеза трактуются с позиций аутоиммунной патологии, все существующие терапевтические мероприятия сводятся к иммуносупрессивным воздействиям на аутоаллергические процессы посредством использования кортикостероидных и цитостатических препаратов.

Пузырчатка является одним из немногих заболеваний, при которых назначение кортикостероидов и цитостатиков проводится по жизненным показаниям и определяется преимущественно тяжестью заболевания, так как переносимость препаратов и противо-

показания к их применению в таких случаях имеют лишь относительное значение. В настоящее время в клинической практике для лечения больших акантолитической пузырчаткой применяют препараты, оказывающие преимущественно глюкокортикоидное действие. Однако длительное применение кортикостероидных препаратов приводит к развитию осложнений, а при быстром прекращении приема возникает так называемый синдром отмены и заболевание рецидивирует.

Перед началом лечения массивными дозами глюкокортикостероидов (ГКС) больных пемфигусом необходимо тщательно обследовать для выявления у них сопутствующих заболеваний и назначения соответствующей терапии по показаниям: гипотензивных, противодиабетических средств, антикоагулянтов, сердечно-сосудистых препаратов, антибиотиков.

Некоторые авторы отмечают хороший терапевтический эффект при одновременном назначении цитостатических иммуносупрессивных препаратов и ГКС с самого начала лечения пемфигуса [16–18]. Однако большинство авторов считают целесообразным подключать цитостатики к кортикостероидной терапии лишь в период оттитровки поддерживающих доз. [16, 18, 19].

ЦсА для лечения больных истинной пузырчаткой применяют в комплексе с кортикостероидными препаратами, причем суточная доза кортикостероидов при этом уменьшается в 3–4 раза и соответствует 25–50 мг преднизолонового эквивалента. Суточная доза сандиммуна в комплексной терапии больных истинной пузырчаткой в стадии обострения не должна превышать 5 мг/кг и в среднем составляет 3–5 мг/кг в сутки. При этом учитывают клиническую картину, тяжесть и распространенность заболевания, возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний. Первые 2 дня для оценки переносимости препарата сандиммун назначают в половинной дозе, в последующем суточную дозу разделяют на 2 приема – утром и вечером с интервалом 12 ч. Снижение суточной дозы сандиммуна начинают после интенсивной эпителизации имеющихся эрозий. Обычно ударную дозу принимают в среднем в течение 14–20 дней с последующим постепенным снижением суточной дозы препарата до 2–2,5 мг/кг. Полное очищение кожных покровов не должно считаться окончательной целью лечения. После достижения ремиссии больному далее следует принимать минимальную эффективную поддерживающую дозу сандиммуна, которая должна подбираться индивидуально. В такой дозировке препарат можно длительно (2–4 мес) использовать в качестве поддерживающей терапии. Снижение дозы кортикостероидных препаратов проводят по общепринятой схеме.

Некоторые авторы подчеркивают, что лечение других форм акантолитической пузырчатки (вегетирующая, листовидная, эритематозная) также представляет серьезные трудности и требует применения высоких доз ГКС. При терапии вегетирующей пузырчатки Неймана дозы преднизолона должны быть такими же, как и при лечении вульгарной пузырчатки, в то время как тип Галлопо вегетирующего

пемфигуса позволяет ограничиться применением средних доз ГКС. F. Sala и соавт. [20] наблюдали быстрый регресс высыпаний при назначении большого вегетирующего пемфигусом Неймана 7-бетаметакона (6 мг/сут). R. Matkaluk [21] указывает на трудности в лечении листовидной пузырчатки, особенно в случаях, индуцированных пенициллином. По наблюдениям авторов, доза преднизолона, составляющая 220 мг/сут, оказалась неэффективной. По данным S. Jablonska, T. Chorzelski [18], при эритематозной и листовидной пузырчатке необходимо назначение больших доз ГКС в сочетании с иммунодепрессантами.

Циклоспорин А и гнездная алопеция

Одна из важных проблем дерматологии и косметологии – гнездная алопеция (ГА). Несмотря на многочисленные работы, посвященные этому вопросу, ее лечение по-прежнему представляет большие трудности. В настоящее время основную группу наиболее эффективных и патогенетически обоснованных методов составляют прием иммуносупрессивных средств, включающих глюкокортикоиды и ЦсА, применение контактных раздражителей и проведение фотохимиотерапии (ПУВА).

В тяжелых случаях рекомендован ЦсА – иммуносупрессивный препарат, который ингибирует ответ Th1-клеток волосяного фолликула, избирательно действуя на уровне цитокинов и нарушая кооперацию иммунокомпетентных клеток.

Иммуногистохимическое изучение биоптатов кожи от пациентов с гнездной алопецией, имевших положительную реакцию на лечение ЦсА, показало отчетливую корреляцию между клиническим улучшением и снижением количества инфильтрирующих иммунных клеток, участвующих в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, что, как полагают, подтверждает гипотезу об иммунном механизме ГА. При этом изменялось соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов: до начала лечения инфильтрат вокруг волосяных фолликулов состоял преимущественно из Т-хелперов, а спустя 3 нед от начала лечения ЦсА отмечалось изменение пропорции Т-хелперов и Т-супрессоров со значительным уменьшением количества Т-хелперов. По мнению A. Gupta и соавт. [22], это является свидетельством того, что ЦсА меняет соотношение иммунорегуляторных лимфоцитов вокруг волосяных фолликулов. Эффект действия ЦсА у больных ГА проявляется изменением баланса иммунорегуляторных лимфоцитов вокруг волосяных фолликулов и ингибированием активации Т-хелперов, а также продукции ИЛ-2, ИНФγ [23].

A. Gupta и соавт. [22] приводят наблюдение за 6 пациентами с продолжительностью болезни в среднем 8 лет, получавшими ЦсА по 6 мг/кг в сутки. У всех 6 пациентов была отмечена некоторая степень повторного отрастания волос. Косметически приемлемое отрастание волос было у 3 из 6 пациентов. С момента начала лечения и до момента появления реакции проходило от 2 до 4 нед. Болезнь рецидивировала через 3 мес после прекращения введения препарата. Несмотря на благоприятное воздействие

ЦсА при системном введении, местное его использование показало очень низкую эффективность, поэтому топическую терапию ЦсА в лечении тяжелых форм ГА не используют. Противопоказания к назначению ЦсА включают нарушения функции почек, декомпенсированную гипертонию и любые формы злокачественных заболеваний.

Временный положительный эффект ЦсА при терапии ГА имеет скорее теоретическое значение, подтверждая иммунные механизмы развития ГА, поэтому препарат не рекомендован для широкого использования. Однако при тяжелых рефрактерных формах ГА и резистентности к другим методам лечения рекомендуется применение именно ЦсА.

Циклоспорин А и красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта

В настоящее время лечение красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки полости рта остается сложной задачей. В терапии данного заболевания применяются лекарственные препараты различных групп: противовоспалительные средства, антибиотики, седативные, антигистаминные, кортикостероидные гормоны, ретиноиды, иммуномодуляторы. По данным зарубежной литературы [24, 25], тяжелые формы КПЛ слизистой оболочки рта эффективно купируются как местным, так и системным применением ЦсА. Публикаций в отечественной литературе о проведении подобной терапии у больных КПЛ мы не встретили.

В зарубежных исследованиях ЦсА применяли с хорошим клиническим эффектом в терапии плоского лишая слизистой оболочки рта перорально, парентерально и местно в виде полосканий. Известно, что по течению КПЛ слизистой оболочки является хроническим рецидивирующим заболеванием, пациенты практически всегда соматически отягощены, поэтому системное применение иммуносупрессивных препаратов, кортикостероидных гормонов, ретиноидов нежелательно из-за развития побочных эффектов. В патогенезе центральное место принадлежит провоспалительным цитокинам: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα, ИФНγ. Именно поэтому целесообразно в лечении этого дерматоза использовать препарат, способный селективно подавлять выработку данных цитокинов и нормализовать соотношение клеток субпопуляций Т-хелперов. При КПЛ в дермоэпидермальной зоне выявляется увеличение числа клеток Лангерганса, которые вместе с кератиноцитами при контакте с чужеродными агентами усиленно продуцируют ИЛ-1, который, в свою очередь, стимулирует выработку Т-лимфоцитами ИЛ-2 и включает так называемый «интерлейкиновый каскад». Происходит выработка ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, что также активирует лимфоциты и усиливает реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Клетки Лангерганса представляют Т-клеткам аутоантигены и продуцируют провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНОα, ИФНγ, способствующие миграции нейтрофилов и лимфоцитов в участок поражения. Пораженная слизистая оболочка инфильтрирована Т-хелперами 1-го и 2-го типов,

которые фиксируются к кератиноцитам и разрушают их, а поврежденные кератиноциты способны сами продуцировать цитокины. Местное применение ЦсА при КПЛ слизистой оболочки полости рта призвано подавить выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО α посредством прекращения стимуляции «интерлейкинового каскада». Препарат подавляет образование и выход из клеток данных цитокинов и их связывание со специфическими рецепторами. Местное применение ЦсА способствует всасыванию ограниченного количества препарата, большая часть которого разрушается и не попадает в кровоток, что сводит к минимуму возникновение побочных эффектов и позволяет эффективно купировать воспалительные явления в полости рта, особенно при таких тяжело протекающих формах, как экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная и буллезная.

Циклоспорин А и актинический ретикулоид

Лечение актинического ретикулоида (из группы Т-клеточных псевдолимфом) представляет собой сложную задачу, так как заболевание крайне резистентно к проводимой терапии. Применяют системные кортикостероиды, цитостатики, антималярийные препараты. В литературе описаны результаты эффективного лечения тяжелого актинического ретикулоида ЦсА в дозе 4 мг/кг, но и у этих пациентов отмечались случаи рецидива в летнее время года [26]. Большинству пациентов требуются высокие дозы ЦсА (5–7 мг/кг) для достижения результатов, сравнимых с азатиоприном. Пациенты с актиническим ретикулоидом – это пожилые люди, часто с ослабленной функцией почек, гипертензией и другими медицинскими проблемами. Таким образом, использование ЦсА в качестве альтернативного лечения в традиционной терапии возможно, и лечение должно продолжаться в течение длительного времени. Для более четких рекомендаций по применению, дозированию и продолжительности назначения ЦсА необходимо проанализировать и оценить его эффективность и побочные эффекты.

Циклоспорин А и другие заболевания

Циклоспорин А и спонтанный панникулит

Лечение спонтанного панникулита (СП) окончательно не разработано и проводится в основном эмпирически. НПВП, малые дозы ГКС и аминохинолиновые препараты способствуют уменьшению выраженности воспалительных изменений, в частности, при узловатой форме и хроническом течении заболевания. Для лечения различных форм СП раньше использовали антибиотики, преимущественно пенициллинового и тетрациклинового ряда. Впоследствии было установлено, что применение этих препаратов не влияет на течение СП [27, 28]. При узловатой или бляшечной форме острого или подострого течения целесообразно назначение ГКС в средних дозах и различных цитостатических препаратов – циклофосфана, метотрексата, азатиоприна. Имеется ряд публикаций, посвященных успешному

применению перечисленных цитостатиков у отдельных больных, однако четкие показания, дозы и схемы терапии на сегодняшний день отсутствуют.

Большие проблемы возникают при лечении инфилтративной формы системного спонтанного панникулита. В этих случаях даже терапия мегадозами ГКС в сочетании с цитостатическими препаратами далеко не всегда приводит к успеху. Одним из наиболее перспективных препаратов для лечения СП представляется ЦсА. Впервые об успешном применении ЦсА при СП сообщили P. Entzian и соавт. [29].

G. Pongratz и соавт. [30] приводят описание случая развития острого узловатого СП у 14-летнего пациента, страдавшего серопозитивным ревматоидным артритом, на фоне лечения метотрексатом в сочетании с лефлуномидом, а затем сульфасалазином. Назначение преднизолона (80 мг/сут) и ЦсА (3 мг/кг в сутки) в течение 1 мес привело к регрессированию заболевания.

M. Hinata и соавт. [31] сообщили об успешном применении ЦсА у 37-летнего мужчины, страдавшего системным СП, проявлявшимся рецидивирующими узлами в подкожной жировой клетчатке нижних конечностей, лихорадкой, плевритом, поражением печени с развитием асцита и выраженным повышением уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови. Диагноз спонтанного панникулита был подтвержден при гистологическом исследовании биоптатов подкожного узла и печени. Пульстерапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3 г была безуспешной. Состояние прогрессивно ухудшалось с развитием выраженной желтухи, желудочно-кишечного кровотечения, высокими уровнями общего билирубина и растворимой формы рецептора к ИЛ-2 в крови. Было назначено переливание плазмы и парентеральное введение ЦсА (100 мг/сут внутривенно) с дальнейшим (через 3 нед) переходом на пероральный прием препарата в дозе 25 мг/сут. В результате проводимой терапии отмечено выраженное клиническое улучшение, сопровождавшееся явной положительной динамикой со стороны печени, что было подтверждено повторным гистологическим исследованием ее биоптата. На протяжении 5-летнего периода наблюдения обострений спонтанного панникулита не отмечалось.

T.H. Сучкова и соавт. [28] наблюдали 16-летнюю пациентку, у которой кожные проявления носили распространенный рецидивирующий характер с изъязвлениями и выделением казеозных маслянистых масс, что сопровождалось лихорадкой (37–40°C) и головными болями. Морфологическая картина биоптата кожи соответствовала диагнозу панникулита Вебера–Крисчена. Проведенная антибактериальная и противовоспалительная терапия привела лишь к кратковременному улучшению. Был назначен ЦсА в дозе 200 мг/сут в течение 18 дней в сочетании с цефтриаксоном, супрастином, диклофенаком. Больная была выписана с улучшением под наблюдение врача-дерматолога.

Другие отечественные авторы сообщили [32] об успешном применении ЦсА при генерализованной форме СП у ребенка раннего возраста на фоне

резидуальной энцефалопатии с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, сочетающейся с гепатоспленомегалией, диффузными паренхиматозными и протоковыми изменениями в печени, мультикистозом почек, эндомиокардитом, фиброзом левого желудочка.

Циклоспорин А и болезнь Девержи

В настоящее время препаратами выбора для лечения болезни Девержи являются синтетические ретиноиды, которые в основном заменили терапию витамином А. Ретиноиды оказывают аналогичное фармакологическое действие с более высокой эффективностью в отсутствие токсических эффектов [33]. Предпочтение отдается изотретиноину в дозе 1–2 мг/кг в сутки, который приводит к значительному уменьшению выраженности гиперемии, зуда, шелушения в течение 1-го мес лечения, а полный регресс наступает через 4–6 мес терапии.

С разной степенью эффективности проводили лечение цитостатиками и иммуносупрессантами. Значительные результаты получены при назначении метотрексата в дозе 15–25 мг/нед, который рассматривают как препарат для терапии второго ряда. По мнению большинства исследователей, эффективность азатиоприна и ЦсА спорная [34].

Циклоспорин А и липоидный некробиоз

Вследствие неясности причин и патогенеза липоидного некробиоза эффективного лечения не существует. У пациентов с сахарным диабетом успешность лечения липоидного состоит в нормализации уровня сахара крови. С этой целью рекомендовано лечение у эндокринолога с подбором оптимальных доз инсулина или противодиабетических препаратов. Дополнительно применяют ГКС-мази и внутривенное введение ГКС, антиоксиданты и средства, улучшающие микроциркуляцию. В отношении очагов липоидного некробиоза эффективны лучи Букки (сверхмягкое рентгеновское излучение). Одним из способов терапии является комбинированная лазеротерапия, сочетающая чрескожное лазерное облучение крови и последующее импульсное лазерное облучение очагов поражения. В отдельных случаях показано хирургическое иссечение патологических очагов.

Описаны единичные случаи положительного эффекта при лечении липоидного некробиоза циклоспорином, тиклопидином, никотиномидом, клофазимином. У пациентов, получавших ЦсА (3–4 мг/кг в сутки в течение 3–4 мес), наблюдалось выраженное улучшение клинической картины с рецидивом после отмены препарата.

Циклоспорин А и очаговая склеродермия

Существуют традиционные методы лечения, включающие антифиброзные, сосудистые, противовоспалительные, ферментативные, иммуносупрессивные средства, представляющие патогенетическую терапию. Несмотря на обилие перечисленных методов лечения склеродермии, установлено, что не всегда и не при всех клинических вариантах течения данного заболевания наступает ремиссия. Часто не-

обходимо длительное лечение, которое всегда является многолетним, а иногда и пожизненным.

Иммунодепрессанты включают в комплексное лечение больных склеродермией при активности и выраженности прогрессирования заболевания, отчетливых иммунологических нарушениях, отсутствии эффекта от предшествующей терапии. С этой целью используют циклофосфан, метотрексат, азатиоприн, ЦсА. Длительное лечение иммуносупрессорами часто осложняется развитием нежелательных реакций, что сдерживает их применение. Иммуносупрессия ЦсА (1,5–5 мг/кг в сутки) более селективно направлена против Т-клеток, высвобождения ИЛ-2 и других цитокинов. Однако следует принять во внимание нефротоксичность и почечный криз. Выводы об эффективности азатиоприна и ЦсА основаны на ретроспективном анализе небольших групп больных, получавших непродолжительные курсы лечения, и зачастую противоречивы.

Циклоспорин А и эозинофильные болезни кожи

Эозинофильный целлюлит, или синдром Уэллса, был впервые описан Уэллсом в 1971 г. и представляет собой полиморфное хроническое рецидивирующее заболевание с эозинофильными воспалительными инфильтратами в гистологической картине. Лечение синдрома Уэллса: ГКС, противогрибковые препараты, антигистаминные средства, дапсон, циклоспорин. В настоящее время лечение ГКС считается наиболее эффективным. Описан случай, при котором повреждения кожи остались невосприимчивыми к лечению ГКС, сульфонамидами, антигистаминными препаратами, миноциклином. Успех был достигнут благодаря применению низких доз ЦсА, представленного как препарат выбора в лечении пациентов с эозинофильным целлюлитом.

Циклоспорин А и приобретенный буллезный эпидермолиз

Лечение приобретенного буллезного эпидермолиза представляет сложную задачу. ГКС и цитостатические препараты малоэффективны. Даже непрерывная терапия в течение 3, 8 и 10 лет ГКС в дозе 50–80 мг эффекта не давала [35]. Иммунодепрессанты, сульфонамиды приносят небольшой успех. При неэффективности терапии, проводившейся в течение 5 лет, сочетание ЦсА в дозе 9 мг/кг в сутки с небольшими дозами преднизолона через 6 мес привело к прекращению появления пузырей: ремиссия сохранялась 1,5 года. С.С. Кряжева [36] описала успешное лечение приобретенного буллезного эпидермолиза преднизолоном в сочетании с сандиммуном.

Циклоспорин А и синдром Стивенса–Джонсона

Среди иммуномодулирующих препаратов наибольшее внимание исследователей привлекли ЦсА и циклофосфамид. Иммуносупрессивные средства подавляют активность основных клеточных популяций, принимающих участие в патогенезе токсического эпидермального некролиза (активированных Т-лимфоцитов, макрофагов, кератиноцитов), нарушают метаболизм ФНО α и препятствуют процессу

апоптоза. В настоящее время ЦсА признан эффективным препаратом для лечения синдрома Стивенса–Джонсона. Предполагают, что он может быть использован при данном синдроме в качестве монотерапии, однако нужны дальнейшие рандомизированные плацебоконтролируемые исследования. Рекомендуемая доза ЦсА составляет 3–5 мг/кг в сутки (внутри или внутривенно), длительность лечения – до 2 нед. Затем дозу постепенно снижают (в течение последующих 2 нед) до полной отмены препарата [37]. По некоторым данным, лечение ЦсА ассоциируется с более низкими показателями смертности, чем лечение ГКС и циклофосфамидом [37].

Циклоспорин А и болезнь Бехчета

Основанием для назначения ЦсА при болезни Бехчета послужили характерные для этого заболевания нарушения в системе Т-клеточного иммунитета, а именно обнаружение у пациентов с поражением глаз в аспиратах стекловидного тела высоких уровней ИЛ-1, ИЛ-2, увеличение концентрации растворимых рецепторов ИЛ-2 в сыворотке и повышение экспрессии рецепторов ИЛ-2 на CD4⁺Т-лимфоцитах. Основой для использования ЦсА послужили экспериментальные данные R.Nussenblatt и соавт. [38], согласно которым препарат оказался способным подавлять рецидивирующий аутоиммунный увеит. Эффективность ЦсА при болезни Бехчета продемонстрирована во многих рандомизированных контролируемых исследованиях, чаще в сочетании с другими препаратами, в частности с ГКС, хлорамбуцилом и колхицином. Длительность применения ЦсА у больных болезнью Бехчета колеблется от 3 мес до 8 лет. Препарат чаще назначают при поражении глаз для снижения частоты и тяжести обострений и как следствие – улучшения зрительной функции. При этом одновременно уменьшаются и другие проявления болезни – кожно-слизистые, суставные и т. д. При полной отмене препарата, как правило, возникает обострение.

Многие годы считалось, что ЦсА является основной иммуносупрессивной терапией в трансплантологии, где он используется с 1978 г., но сегодня очевидно, что спектр заболеваний, при которых показана эффективность этого препарата, гораздо шире. Более того, создаются алгоритмы применения ЦсА. С 1980-х годов появились наблюдения о терапевтическом эффекте ЦсА при дерматологических аутоиммунных процессах. В последние годы спектр его применения еще больше расширился как в качестве монотерапии, так и в сочетании с базисными препаратами при целом ряде дерматологических заболеваний. В многочисленных наблюдениях подтверждена высокая терапевтическая эффективность ЦсА при тяжелых формах псориаза.

Следует отметить, что длительное применение ЦсА в ряде случаев может быть ограничено из-за побочных эффектов, регистрируемых у 25% больных. Особого внимания требует ЦсА-ассоциированная нефротоксичность. По данным некоторых авторов, последняя отмечается не менее чем в 75% случаев, вследствие чего необходим строгий контроль за по-

чечной функцией. Столь высокий процент нефротоксичности ЦсА связывают, как правило, с применением высоких доз препарата – 10 мг/кг в сутки и более.

Важно иметь в виду, что при применении ЦсА, равно как и других иммунодепрессантов, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, чаще кожных покровов. Учитывая это, пациентам, получающим ЦсА, следует избегать чрезмерного пребывания под прямыми солнечными лучами, воздействия УФ-излучения, фотохимиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. *Псориаз и псориатический артрит*. М.: Авторская академия; 2007: 79–85.
- [Molochkov V.A., Badokin V.V., Al'banova V.I., Volnukhin V.A. *Psoriasis and psoriatic arthritis*. Moscow: Avtorskaya akademiya; 2007: 79–85]. (in Russian)
2. Ho V.C., Griffiths C.E., Albrecht G., Vanaclocha F., León-Dorantes G., Atakan N., et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141(2): 283–91.
3. Griffiths C.E., Katsambas A., Dijkmans B.A., Finlay A.Y., Ho V.C., Johnston A., et al. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155 (Suppl. 2): 1–16.
4. Kurzeja M., Rudnicka L., Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2011; 12(2): 113–25. doi: 10.2165/11538950-000000000-00000.
5. Salvarani C., Boiardi L., Macchioni P., Pipitone N., Catanoso M., Pigatto P. Multidisciplinary focus on cyclosporin A. *J. Rheumatol.* 2009; 83(Suppl.): 52–5. doi: 10.3899/jrheum.090225
6. Ho V.C., Griffiths C.E., Albrecht G., Vanaclocha F., León-Dorantes G., Atakan N., et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141(2): 283–91.
7. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I., Marchesoni A., Cutolo M., Ferraccioli G., et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 2001; 28(10): 2274–82.
8. Raffayova H., Rovensky J., Malis F. Treatment with cyclosporin in patients with psoriatic arthritis: results of clinical assessment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 2000; 20(1–2): 1–11.
9. Sarzi-Puttini P., Cazzola M., Panni B., Turiel M., Fiorini T., Belai-Beyene N., Chérié-Lignière E.L. Long-term safety and efficacy of low-dose cyclosporin A in severe psoriatic arthritis. *Rheumatol. Int.* 2002; 21(6): 234–8.
10. Macchioni P., Boiardi L., Cremonesi T., Battistel B., Casadei-Maldini M., Beltrandi E., et al. The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and the radiological progression in psoriatic arthritis patient treated with cyclosporin-A. *Rheumatol. Int.* 1998; 18(1): 27–33.
11. Lawson C.A., Fraser A., Veale D.J., Emery P. Cyclosporin treatment in psoriatic arthritis: a cause of severe leg pain. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62(5): 489.
12. Kamarashev J., Lor P., Forster A., Heinzerling L., Burg G., Nestle F.O. Generalised pustular psoriasis induced by cyclosporin withdrawal responding to the tumor necrosis factor alpha inhibitor etanercept. *Dermatology.* 2002; 205(2): 213–6.
13. Koo J. Neoral in psoriasis therapy: toward a new perspective. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36(Suppl. 1): 25–9.
14. Harper J.I., Ahmed I., Barclay G., Lacour M., Hoeger P., Cork M.J., et al. Cyclosporine for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142 (1): 52–8.

15. Schmitt J., Schmitt N., Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007; 21(5): 606–19.
16. Lever W.F., Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch. Dermatol.* 1984; 120(1): 44–7.
17. Tsuruta D., Ishii N., Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy.* 2012; 4(7): 735–45. doi: 10.2217/imt.12.67.
18. Jablonska S., Chorzelski T., Blaszczyk M. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. *Br. J. Dermatol.* 1970; 83(2): 315–23.
19. Joly P., Sin C. Pemphigus: a review. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2011; 138(3): 182–200. doi: 10.1016/j.annder.2011.01.016.
20. Sala F., Berti E., Crosti C. Hallopeau's pemphigus vegetans. Description of a clinical case. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 1985; 120(2): 141–4.
21. Matkaluk R.M., Bailin P.L. Penicillamine-induced pemphigus foliaceus. A fatal outcome. *Arch. Dermatol.* 1981; 117(3): 156–7.
22. Gupta A.K., Ellis C.N., Cooper K.D., Nickoloff B.J., Ho V.C., Chan L.S., et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22 (2, Pt 1): 242–50.
23. Gupta A.K., Ellis C.N., Nickoloff B.J., Goldfarb M.T., Ho V.C., Rocher L.L., et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch. Dermatol.* 1990; 126(3): 339–50.
24. Harpenau L.A., Plemons J.M., Rees T.D. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1995; 80(2): 161–7.
25. Jungell P., Malmstrom M. Cyclosporin A mouthwash in the treatment of oral lichen planus. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1996; 25(1): 60–2.
26. Paquet P., Pierard G.E. Severe chronic actinic dermatitis treated with cyclosporine: 2 cases. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2001; 128(1): 42–5.
27. Barthel H.R., Charrier U., Kramer M., Loch C. Successful treatment of idiopathic febrile panniculitis (Weber–Christian disease) with thalidomide in a patient having failed multiple other medical therapies. *J. Clin. Rheumatol.* 2002; 8(5): 256–9.
28. Сучкова Т.Н., Гамаюнов Б.Н., Попов И.В., Тихомиров А.А. Болезнь Пфайфера–Вебера–Крисчена (спонтанный панникулит) у девочки подростка. В кн.: *Тезисы III Всероссийского конгресса дерматовенерологов*. Казань, 2009.
- [Suchkova T.N., Gamayunov B.N., Popov I.V., Tikhomirov A.A. Pfeiffer–Weber–Christia's disease (spontaneous cellulitis) in adolescent girls. In: *Tezisy III Vserossiyskogo kongressa dermatovenerologov. Kazan'*; 2009]. (in Russian)
29. Entzian P., Barth J., Mönig H., Ohnhaus E.E., Kirch W. Treatment of Weber-Christian panniculitis with cyclosporine A. *Rheumatol. Int.* 1987; 7(4): 181.
30. Pongratz G., Ehrenstein B., Hartung W., Schölmerich J., Fleck M. A patient with Pfeiffer–Weber–Christian disease – successful therapy with cyclosporin A: case report. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2010; 11: 18. doi: 10.1186/1471-2474-11-18.
31. Hinata M., Someya T., Yoshizaki H., Seki K., Takeuchi K. Successful treatment of steroid-resistant Weber-Christian disease with biliary ductopenia using cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(6): 821–3.
32. Прохоренков В.И., Гузей Т.Н., Гасич Н.А. Случай панникулита Вебера – Крисчена у ребенка раннего возраста. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2004; 2: 34–7.
- [Prokhorenkov V.I., Guzey T.N., Gasich N.A. The case of a child with Weber – Christian's panniculitis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2004; 2: 34–7]. (in Russian)
33. Молочков В.А., Сапронова Т.И. Тигазон в терапии болезни Девержи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 1999; 3: 27–9.
- [Molochkov V.A., Saproнова T.I. Treatment of the Deverzhi's disease with Tigazon. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 1999; 3: 27–9]. (in Russian)
34. Wetzig T., Sticherling M. Juvenile pityriasis rubra pilaris: successful treatment with cyclosporin. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149(1): 202–3.
35. Белявичене Г.Р. Течение и лечение приобретенного буллезного эпидермолиза и рубцующего пемфигоида. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1983; 8: 47–53.
- [Belyavichene G.R. The course and treatment of acquired epidermolysis bullosa and scarring pemphigoid. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1983; 8: 47–53]. (in Russian)
36. Кряжева С.С., Махнева Н.В. Успешное лечение приобретенного эпидермолиза преднизолоном и сандиммуном. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 1999; 1: 38–44.
- [Kryazheva S.S., Makhneva N.V. A successful treatment of acquired epidermolysis with prednisolone and Sandimmune. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 1999; 1: 38–44]. (in Russian)
37. Arevalo J.M., Lorente J.A., Gonzalez-Herrada C., Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J. Trauma*. 2000; 48(3): 473–8.
38. Nussenblatt R.B., Rodrigues M.M., Salinas-Carmona M.C., Gery I., Cevalario S., Wacker W. Modulation of experimental autoimmune uveitis with cyclosporin A. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100(7): 1146–9.

Поступила 01.07.14
Received 01.07.14