

6. Taieb A, Alomar A, Böhm M. Guidelines for the Management of Vitiligo. *The British Journal of Dermatology* 2013; 168 (1): 5–19.
7. Bellet JS, Prose NS. Vitiligo in children: a review of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment. *Ann Bras Dermatol* 2005; 80 (6): 633–7.
8. Latanya T.B. Light-Based Procedures in Pediatric Dermatology. *Therapy in Pediatric Dermatology* 2017: 459–62.
9. Amanjot KA, Sunil D. Narrowband ultraviolet B and beyond: Evolving role of phototherapy in vitiligo. *Pigment International* 2015; 2 (1): 9–20.
10. Davinder P, Abha B, Dipankar D. Narrowband ultraviolet B for the treatment of vitiligo. *Expert Rev Dermatol* 2010; 5 (4): 445–59.
11. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B vs topical psoralen plus UV-A. *Arch. Dermatol* 1997; 133: 1525–8.
12. Beissert S, Schwarz T. Role of immunomodulation in diseases responsive to phototherapy. *Methods* 2002; 28: 138–44.
13. El-Ghorr AA, Norval M. Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobiol B* 1997; 38: 99–106.
14. Fitzpatrick TB. Mechanisms of phototherapy of vitiligo. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1591–2.
15. Guckian M, Jones CD, Vestey JP. Immunomodulation at the initiation of phototherapy and photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995; 11: 163–9.
16. Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 35–41.
17. Moodycliffe AM, Kimber I, Norval M. The effect of ultraviolet B irradiation and urocanic acid isomers on dendritic cell migration. *Immunology* 1992; 77: 394–9.
18. Lim HW, Carucci JA, Spencer JM. Commentary: A responsible approach to maintaining adequate serum vitamin D levels. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 59–5.
19. Bhargava P, Prakash C, Tiwari S. Correlating melanin index to repigmentation potential: A novel prognostic tool in vitiligo. *Pigment Int* 2016; 3: 72–6.
20. Halder RM, Grimes PE, Cowan CA. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 948–54.
21. Kanwar AJ, Dogra AJ. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 332–6.
22. Kanwar AJ, Dogra S., Parsad D. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *Int J Dermatol* 2005; 44: 57.
23. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 274–8.
24. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 245–53.
25. Hamblin MR, Huang YY. *Handbook of photomedicine*. CRC Press 2014: 815.
26. Pugashetti R, Lim H, Koo J. Broadband UVB revisited: Is the narrowband UVB fading limiting our therapeutic options? *J Dermatolog Treat* 2010; 21 (6): 326–30.
27. Seo SL, Kim IH. Squamous cell carcinoma in a patient with generalized vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 227–9.
28. Man I, Crombie IK, Dawe RS. The photocarcinogenic risk of narrowband TL-01 ultraviolet B therapy: early follow up data. *Br J Dermatol* 2005; 152: 755–7.
29. Medhat E-M, Wedad M, Samia E. Phototherapy in vitiligo: a comparative evaluation of various therapeutic modalities. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society* 2012; 9: 123–35.
30. Pacifico A, Leone G. Photo (chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27: 261–77.
31. Cui J, Shen LY, Wang GC. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 410–6.
32. Stern R. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 4: 1–10.
33. Brazelli V, Prestinari F, Castello M. Useful treatment of vitiligo in 10 children with UV-B Narrowband (311 nm). *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 257–61.
34. Leone G, Iacovelli P, Paro V.A. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 531–7.
35. Vangipuram R, Feldman SR. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: a concise review. *Oral Diseases* 2015: 1–7.
36. Mohammed ZRB, Gazi AS. Effect of Topical Tacrolimus on Vitiligo in Children. *J Enam Med Col* 2016; 6 (1): 33–7.
37. Zhang Y, Mooneyan-Ramchurn JS, Zuo N. Vitiligo non-surgical treatment: a review of latest treatment researches. *Dermatologic Therapy* 2014; 2: 1–6.
38. Kovacs D, Abdel-Raouf H, Al-Khayyat M. Vitiligo: characterization of melanocytes in repigmented skin after punch grafting. *J EADV* 2014: 1–10.
39. Lisa BT, Jeffrey MW, Nanette BS. Successful Treatment of Vitiligo with 0.1% Tacrolimus Ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 571–4.

УДК 616.517-085-036.8 (048.8)

Обзор

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА ПРИ ПСОРИАЗЕ (ОБЗОР)

Л. С. Круглова — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, доктор медицинских наук; **Е. С. Пониц** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, восстановительной медицины и медицинской реабилитации с курсами акушерства и гинекологии, офтальмологии, педиатрии, сестринского дела, клинической психологии и педагогики, кандидат медицинских наук; **А. В. Осина** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии; **Н. В. Грязева** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, кандидат медицинских наук.

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF CYCLOSPORINE USE IN PSORIASIS (REVIEW)

L. S. Kruglova — Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Head of the Department of Dermatology and Cosmetology, Professor, Doctor of Medical Science; **E. S. Ponich** — Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Public Health Management, Rehabilitation Medicine and Medical Rehabilitation with a course of Obstetrics and Gynecology, Ophthalmology, Pediatrics, Nursing, Clinical Psychology and Pedagogics, Candidate of Medical Science; **A. V. Osina** — Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Department of Dermatology and Cosmetology, Medical Resident; **N. V. Gryazeva** — Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Department of Dermatology and Cosmetology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 4.07.2017 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2017 г.

Круглова Л. С., Понич Е. С., Осина А. В., Грязева Н. В. Оценка эффективности применения циклоспорина при псориазе (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (3): 673–678.

Представлен обзор рандомизированных исследований, в которых приняли участие пациенты с тяжелым псориазом, показавших, что после 10–12 недель монотерапии циклоспорином отмечается снижение Индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI). После достижения клинической ремиссии должно быть принято решение о постепенном снижении дозы циклоспорина до минимальной эффективной дозы либо же о полной отмене приема препарата. Одновременное применение циклоспорина и UVB на данный момент широко не изучено. Комбинированное применение метотрексата и циклоспорина успешно используется в терапии ревматоидного и псориатического артрита. Комбинированный прием циклоспорина и системных биологических препаратов должен быть использован в исключительных случаях тяжелых форм псориаза, не поддающихся другим видам лечения, и только в течение ограниченного времени.

Ключевые слова: псориаз, циклоспорин, клиническая ремиссия, комбинированный прием.

Kruglova LS, Ponich ES, Osina AV, Gryazeva NV. Assessment of the efficiency of cyclosporine use in psoriasis (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (3): 673–678.

The article presents a review of randomized studies involving patients with severe psoriasis, which showed that after 10–12 weeks of monotherapy with cyclosporine there was a decline of the Index of prevalence and severity of psoriasis (PASI). After achieving clinical remission must be decided on a gradual reduction of the dose of cyclosporine to the lowest effective dose, or the complete abolition of the medication. Simultaneous use of cyclosporine and UVB at the moment is not widely studied. Combined use of methotrexate and cyclosporine has been used successfully in the treatment of rheumatoid and psoriatic arthritis. The combined intake of cyclosporine and systemic biological agents should be used in exceptional cases of severe forms of psoriasis, not amenable to other treatments, and only for a limited period of time.

Key words: psoriasis, cyclosporine, clinical remission, combined intake.

Псориаз является хроническим, иммуноопосредованным, воспалительным заболеванием с ярко выраженными кожными симптомами [1–3]. Вопрос терапии псориаза до сих пор остается актуальным и сложным, что связано с отсутствием установленной этиологии заболевания, недостаточной изученностью звеньев патогенеза, в том числе в свете системности процесса с псориатическим артритом и коморбидными заболеваниями, взаимоотягивающими течение заболевания [4–7].

Лечение псориаза направлено на коррекцию иммунных нарушений, стабилизацию и купирование проявлений кожных симптомов, костно-деструктивных изменений в суставах, снижение частоты рецидивов, восстановление трудоспособности и повышение качества жизни больных. В лечении комплексно применяются фармакологические средства противовоспалительного, цитостатического, иммуносупрессивного действия, а также методы фототерапии, фотохимиотерапии, физиотерапевтические и реабилитационные мероприятия [8–10].

Установлено, что на долю псориаза средней степени тяжести и тяжелого псориаза приходится около 25% всех случаев заболевания [1], в большинстве из которых требуется назначение системных препаратов или фототерапии. Циклоспорин является препаратом второй линии при тяжелых, устойчивых к другим видам терапии формах псориаза. Он обратимо ингибирует G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, предотвращает активацию T-лимфоцитов и антигензависимое высвобождение лимфокинов, ингибирует высвобождение медиаторов тучных клеток, пролиферацию и секрецию цитозина на кератиноцитах [11].

В качестве системной терапии псориаза циклоспорин применяется уже более 30 лет [4], и на данный момент накоплено значительное количество клинических данных в пользу эффективности и безопасности применения препарата в терапии многих иммуноопосредованных кожных заболеваний, в осо-

бенности псориаза и атопического дерматита. При выборе схемы назначения препарата учитывают возраст и пол пациента, стадию и степень тяжести заболевания, клиническую форму, распространенность и локализацию дерматоза, активность воспалительного процесса, наличие коморбидностей, возможность сочетания с другими видами терапии [8, 9, 12, 13], а также проводят тщательную оценку соотношения «риск / польза».

В дерматологической практике, суточная доза циклоспорина обычно находится в терапевтическом диапазоне от 2,5 до 5 мг/кг. Использование такой дозы в течение короткого курса (12–16 недель) приводило к быстрому и значительному улучшению или полной ремиссии у 80–90% больных псориазом [14]. Превышение дозы 5 мг/кг/сут. не дает никаких дополнительных преимуществ с точки зрения эффективности при псориазе, но риск развития побочных эффектов значительно возрастает [15]. Эффективность применения циклоспорина в терапии бляшечного псориаза оценивалась в ходе нескольких рандомизированных исследований, которые также показали дозозависимый терапевтический эффект, при применении препарата в дозах от 1,25 до 5 мг/кг/сут. в течение 10–16 недель с целью наступления ремиссии заболевания [14, 16–18].

Метаанализ трех крупных рандомизированных исследований [19–21], в которых приняли участие 579 пациентов с тяжелым псориазом, показал, что после 10–12 недель терапии циклоспорином в дозах 1,25; 2,5 и 5 мг/кг/сут., отмечалось снижение Индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) на 44,4; 69,8 и 71,5% соответственно. Среднее время, необходимое для снижения индекса PASI по крайней мере на 50% от исходного уровня, составило 4,3 недели при применении циклоспорина в дозе 5 мг/кг/сут., 6,1 недели при 2,5 мг/кг/сут., 14,1 недели при использовании низкой дозы [22].

Несмотря на то что терапевтический диапазон циклоспорина находится в пределах от 2,5 до 5 мг/кг/сут. с оптимальной начальной дозой в 2,5 мг/кг/сут., установлено, что более низкие дозы могут быть также эффективны в терапии псориаза [20]. Как показало исследование, проведенное L. Faerber и со-

Ответственный автор — Грязева Наталья Владимировна
Тел.: +79645785711
E-mail: tyntik@yandex.ru

авт., дозировка 1,25 мг/кг/сут. превосходит по эффективности плацебо [22]. Поэтому обосновано в клинической практике применение циклоспорина в малых дозах до 3 мг/кг/сут. Так, в ретроспективном анализе 193 пациентов, страдающих псориазом, проведенном D. Colombo и соавт., циклоспорин был назначен сроком на 14 месяцев для проведения 1–4 курсов лечения, а средняя дозировка составляла от 1,5 до 3,1 мг/кг/сут. [7]. Среднее значение снижения индекса PASI в конце лечения составило 76% от исходного уровня. Снижение индекса PASI не менее чем на 50% было достигнуто у 91,3% пациентов, а снижение индекса PASI на 75% у 73,9% пациентов.

Назначение циклоспорина в зависимости от массы тела пациента считается обоснованным, однако при назначении высоких доз препарата, исходя из массы тела больного, риск развития побочных эффектов со стороны почек возрастает [16, 23]. В ходе различных исследований изучалось влияние фиксированной дозы, результаты могут быть применимы в клинических условиях. Так, проведено рандомизированное параллельно-групповое исследование у взрослых с тяжелыми формами псориаза в течение 12 недель, в ходе которого 1-й группе назначен циклоспорин в фиксированной дозировке 100–300 мг/сут., а 2-я группа принимала циклоспорин, назначенный в зависимости от массы тела пациента из расчета 1,25–5,0 мг/кг. Начальная доза циклоспорина в 1-й и 2-й группах была 200 мг/сут. и 2,5 мг/кг/сут. соответственно. Согласно полученным результатам, эффективность обеих схем дозирования была схожа, что выражалось в снижении индекса PASI на 86% в 1-й группе и на 87% во 2-й группе [16].

Назначение циклоспорина коротким курсом (4–8 недель) может быть оправдано в случае, если основной задачей является достижение быстрого контроля над заболеванием при особо тяжелых формах псориаза, например в случае генерализованного пустулезного псориаза Цумбуша [24]. После разрешения обострения заболевания с использованием коротких курсов циклоспорина в большинстве случаев можно постепенно перейти к традиционным схемам лечения [25, 26].

После достижения клинической ремиссии должно быть принято решение о постепенном снижении дозы циклоспорина до минимальной эффективной дозы либо же о полной отмене приема препарата. В любом случае целью поддерживающей терапии является не столько полное исчезновение высыпаний, сколько значительное улучшение состояния кожи пациентов. Постепенное снижение дозы циклоспорина позволяет избежать ранних рецидивов, однако, по данным исследователей, резкая полная отмена препарата не приводит к появлению феномена рикошета [27–29].

По сведениям из различных источников, рецидивы заболевания развиваются позже и с меньшей частотой у тех пациентов, которые достигают полной клинической ремиссии по сравнению с теми, у которых наблюдается лишь частичное улучшение на момент окончания лечения [30]. Как установлено, медиана времени до наступления следующего рецидива постепенно становилась короче после проведения нескольких курсов лечения, а продолжительность ремиссии была обусловлена исходной степенью тяжести заболевания [29].

По результатам исследования, проведенного Y. Okubo и соавт. [31] при участии 75 пациентов, страдающих псориазом, после отмены циклоспорина

средняя продолжительность времени до появления необходимости возобновления приема системных препаратов составила 182 дня (120,1 дня для больных с индексом PASI от 13% и более и до 287,5 дня для больных с индексом PASI менее 13%).

Долгосрочный непрерывный прием циклоспорина может потребоваться некоторым пациентам с устойчивыми формами заболевания с назначением небольших доз (менее 3,5 мг/кг/сут.) [26]. Однако нарастание нефротоксичности, связанной с длительным приемом циклоспорина, является серьезной проблемой. По этой причине как американские, так и европейские коллеги рекомендуют избегать непрерывного приема циклоспорина в течение более 1 года и 2 лет соответственно [26, 32, 33]. При приеме препарата короткими курсами наблюдаются временные и обратимые нарушения функции почек, в то время как структурные изменения почечной ткани отмечались у небольшого процента пациентов после двух лет непрерывного лечения по 5 мг/кг/сут [34, 35]. При отмене препарата нефропатия прекращала прогрессировать. В ходе исследования, проведенного G. A. Vena и соавт., 46 больных псориазом получали поддерживающую терапию циклоспорин в дозе 5 мг/кг/сут. каждые 4 дня после наступления ремиссии на фоне приема циклоспорина в дозе 5 мг/кг/сут. на протяжении 4 недель [36]. За период лечения, составляющий от 3 до 6 месяцев, полный регресс заболевания достигнут у 12 пациентов (26%), заметное улучшение наступило у 26 пациентов (56,5%), в то время как рецидив заболевания возник у 8 испытуемых (17,5%).

Эффект действия циклоспорина нередко сохраняется в течение 2–3 месяцев после отмены препарата, что позволяет использовать прерывистый курс терапии. Во время отмены препарата могут применяться топические средства по мере необходимости для контроля «дежурных бляшек». Кроме того, возможно рекомендовать пациентам в этот период проведение гелиотерапии [37].

Безусловно, осуществление длительного контроля над заболеванием требует индивидуального подхода. Ротационная и комбинированная стратегии терапии часто используются в клинической практике для снижения кумулятивной токсичности противопсориазных средств, а также для оптимизации соотношения «риск / польза» лекарственных и фототерапевтических методов. Вследствие высокой и быстро достигаемой эффективности циклоспорин редко используется в сочетании с другими системными препаратами, за исключением отдельных случаев. Нежелательными и опасными считаются комбинации циклоспорина с UVB- и ПУВА-терапией, в то время как совместное применение метотрексата и циклоспорина, а также ацитретина и циклоспорина хотя и требует тщательного контроля, но может быть оправданным у пациентов с тяжелым и трудно поддающимся лечению псориазом [38].

Одновременное применение циклоспорина и UVB на данный момент не широко изучено и, несмотря на противопоказания, используется в редких случаях и в течение короткого промежутка времени. По результатам же систематического обзора, проведенного M. V. Muellenhoff и соавт., не доказано повышение риска развития меланомы у больных, принимающих циклоспорин для терапии заболеваний кожи [39], установлено, что существует повышенный риск развития меланомы и немеланомного рака кожи при

одновременном применении ПУВА-терапии и циклоспорина [40].

Комбинированное применение метотрексата и циклоспорина успешно используется в терапии ревматоидного и псориатического артрита [41–43]. Нередко данная комбинация больше используется в ревматологической практике, нежели в дерматологической, при относительно низких дозировках обоих препаратов. Комбинация циклоспорина и метотрексата позволяет уменьшить дозировки обоих препаратов, а также снизить частоту побочных эффектов каждого агента, позволяя лучше контролировать заболевания [44].

Двенадцатимесячное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 72 пациентов, страдающих псориатическим артритом и с недостаточным ответом на метотрексат, показало, что совместное назначение циклоспорина и метотрексата значительно снижает признаки воспаления [45]. Метотрексат в сочетании с циклоспорином также эффективен при псориазе, включая генерализованный пустулезный псориаз, резистентный к лечению. Сочетание 7,5–15 мг/нед. метотрексата с 3 мг/кг/сут. циклоспорина показало лучший терапевтический эффект и меньшую частоту побочных явлений, нежели применение этих препаратов по отдельности [46]. Хотя контролируемые исследования немногочисленны, отдельные публикации поддерживают эти выводы [47].

В проспективном исследовании, проведенном F. Aydin и соавт. [48], у 20 больных с тяжелой формой псориаза наступило клинически значимое улучшение после лечения циклоспорином в комбинации с метотрексатом при назначении метотрексата внутримышечно один раз в неделю в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 3,5 мг/кг/сут. Краткосрочные побочные эффекты были незначительными, переходящими и контролируруемыми.

В ретроспективном исследовании изучали эффект от терапии циклоспорином в сочетании с метотрексатом у 18 пациентов с псориазом средней степени тяжести, 14 человек из которых получали короткий курс комбинированной терапии, а 4 человека длительный [49]. По результатам исследования, у 12 человек из первой группы и у всех пациентов из второй группы значение индекса PASI составляло 50%. У 9 пациентов из первой группы и у всех пациентов из второй группы отмечались значительные, но обратимые побочные эффекты терапии. Исходя из этого, авторы рекомендуют проводить адекватный мониторинг переносимости.

Другими авторами [50] предложено соблюдать крайнюю осторожность в назначении комбинации метотрексата и циклоспорина вследствие риска снижения клиренса каждого препарата при одновременном их приеме. Такое сочетание может вызвать увеличение концентрации в крови обоих препаратов с последующим наступлением токсического эффекта, а именно повышения креатинина сыворотки крови и трансаминаз, которое наблюдалось у 4 больных псориазом.

Вследствие быстрого достижения клинического эффекта и быстрого начала действия циклоспорин считается своего рода «ускорителем» клинического эффекта, в отличие молекул с замедленным действием, таких как ацитретин, который, в свою очередь, считается препаратом для поддержания клинического эффекта [51]. Исходя из этих предпосылок рассматривается первоначальное использование

циклоспорина в качестве монотерапии, а по мере достижения контроля над заболеванием назначается ацитретин с последующим прекращением применения циклоспорина. Ацитретин затем может быть использован в качестве монотерапии для долгосрочного применения [52]. При такой схеме преимуществом ацитретина может выступать его способность к замедлению развития опухолей и предраковых состояний кожи. При комбинированном применении циклоспорина с ацитретином следует контролировать липидный профиль крови, поскольку как ретиноиды, так и циклоспорин могут повышать уровень холестерина и триглицеридов в крови. Однако некоторые отчеты у больных псориазом показали противоречивые результаты применения комбинации циклоспорина и ретиноидов в терапии псориаза [53–55].

Комбинированный прием циклоспорина и системных биологических препаратов должен быть использован в исключительных случаях тяжелых форм псориаза, не поддающихся другим видам лечения, и только в течение ограниченного времени. В настоящий момент имеются ограниченные данные по приему циклоспорина в сочетании с биологическими препаратами для лечения псориатической болезни [56]. Циклоспорин в сочетании с ингибиторами ФНО-альфа, таких как этанерцепт или адалимумаб, успешно применен у нескольких больных псориатическим артритом [57–59]. В ходе этих исследований комбинация показала лучшие результаты по сравнению с изолированным приемом биологических препаратов или метотрексата.

Имеющиеся данные последовательно подтверждают, что циклоспорин является высокоэффективным препаратом для лечения псориаза, способным вызвать заметное и быстрое клиническое улучшение у большинства пациентов. Доза и продолжительность лечения подбираются с учетом общего состояния пациента и наличия коморбидностей и должны корректироваться на протяжении всего курса лечения в соответствии с индивидуальной эффективностью и переносимостью. Для лечения бляшечного псориаза и ряда других кожных заболеваний циклоспорин обычно используется в суточной дозе от 2,5 до 5 мг/кг. Рекомендуется также избегать непрерывной терапии циклоспорином более двух лет из соображений безопасности.

Благодаря огромному клиническому опыту, накопившемуся более чем за три десятилетия применения циклоспорина в дерматологической практике, препарат можно считать управляемым и гибким терапевтическим средством для лечения псориаза.

Авторский вклад: написание статьи — Л. С. Круглова, Е. С. Понич, А. В. Осина, Н. В. Грязева; утверждение рукописи для публикации — Л. С. Круглова.

References (Литература)

1. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 2004; 9 (2): 136–139.
2. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National psoriasis foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1031–1042.
3. Raho G, Koleva DM, Garattini L, Naldi L. The burden of moderate to severe psoriasis: an overview. *Pharmacoeconomics* 2012; 30 (11): 1005–1013.
4. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term

treatment of chronic severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1994; 130 (3): 366–375.

5. Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2003; 349 (7): 658–665.

6. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G. Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis in 579 patients. *American Journal of Clinical Dermatology* 2001; 2 (1): 41–47.

7. Colombo D, Flori L, Altomare G, et al. Clinical outcome evaluation following cyclosporine a treatment in moderate to severe psoriasis: a retrospective study. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2010; 23 (1): 363–367.

8. Znamenskaya LF, Yakovleva SV, Volnuhin EV, Pirogova EV. Modern methods of treatment of patients with psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 1: 11–14. Russian (Знаменская Л.Ф. Яковлева С. В., Волнухин В. А., Пирогова Е.В. Современные методы терапии больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии* 2011; 1: 11–14).

9. Kungurov NV, Kohan MM, Kenikfest UV. Biological therapy patients with severe forms of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012; 4: 91–95. Russian (Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кеникфест Ю.В. Биологическая терапия больных тяжелыми формами псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии* 2012; 4: 91–95).

10. Kutasevich YF, Oleinik IA. Immunosuppressivnaya terapiya bolnih artropaticheskim psoriasisom: Metodicheskie rekomendacii. Kiev, 2011; 19 p. Russian (Кутасевич Я.Ф., Олейник И.А. Иммуносупрессивная терапия больных артропатическим псориазом: метод. рекомендации. Киев, 2011; 19 с.).

11. Lee JS, Yun SJ, Lee JB, et al. The efficacy of cyclosporin in patients with atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 2008; 46: 224–230.

12. Olisova OU, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of treatment of psoriasis. *Russian medical journal* 2015; 9 [Electronic resource]. Russian (Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пенегин В.Б. Современные методы лечения псориаза. *Русский медицинский журнал* 2015; 9 [Электронный ресурс]).

13. Enerback C. Soluble biomarkers in psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (6): 844–50.

14. Ho VC, Griffiths CEM, Albrecht G. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *British Journal of Dermatology* 1999; 141 (2): 283–291.

15. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM. Cyclosporine for plaque-type psoriasis: Results of a multidose, double-blind trial. *New England Journal of Medicine* 1991; 324 (5): 277–284.

16. Thaci D, Brutigam M, Kaufmann R, et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis: A randomised study. *Dermatology* 2002; 205 (4): 383–388.

17. Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2003; 349 (7): 658–665.

18. Flytström I, Stenberg B, Svensson E, Bergbrant I-M. Methotrexate versus cyclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety: A randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2008; 158 (1): 116–121.

19. Meffert H, Brutigam M, Ferber L, Weidinger G. Low-dose (1.25mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Dermato-Venerologica* 1997; 77 (2): 137–141.

20. Christophers E, Mrowietz U, Henneicke H-H, et al. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1992; 26 (1): 86–90.

21. Mahrle G, Schulze H-J, Farber L. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995; 32 (1): 78–88.

22. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G. Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis in 579 patients. *American Journal of Clinical Dermatology* 2001; 2 (1): 41–47.

23. Powles AV, Hardman CM, Porter WM, et al. Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1998; 138 (3): 443–449.

24. Fradin MS, Ellis CN, Voorhees JJ. Rapid response of von Zumbusch psoriasis to cyclosporine. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990; 23 (5): 925–926.

25. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 62 (5): 838–853.

26. Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *British Journal of Dermatology* 2004; 150 (67): 11–23.

27. Studio Italiano Multicentrico nella Psoriasi (SIMPSO). Short and long-term considerations concerning the management of claque psoriasis with low-dose cyclosporine. *Dermatology* 1993; 187 (1): 19–29.

28. Mrowietz U, Ferber L, Henneicke-Von Zepelin H-H. Long-term maintenance therapy with cyclosporine and posttreatment survey in severe psoriasis: results of a multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995; 33 (3): 470–475.

29. Ho VC, Griffiths CEM, Berth-Jones J. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 44 (4): 643–651.

30. Finzi AF. Individualized short-course cyclosporin therapy in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1996; 135 (48):31–34.

31. Okubo Y, Natsume S, Usui K, et al. Low-dose, short-term cyclosporin (Neoral) therapy is effective in improving patients' quality of life as assessed by Skindex-16 and GHQ-28 in mild to severe psoriasis patients. *Journal of Dermatology* 2011; 38 (5): 465–472.

32. Menter A, Korman NJ, Elmets CA. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009; 61 (3): 451–485.

33. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63 (6): 949–972.

34. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010; 23 (2): 1–70.

35. Maza A, Montauduy H, Sbidian E. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011; 25 (2): 19–27.

36. Vena GA, Coviello C, Foti C, et al. Ciclosporina A nella psoriasi: mantenimento dell'efficacia con somministrazione intervallata. *Chronica Dermatologica* 1994; 4 (4): 639–645.

37. Cassano N, Colombo D, Vena GA. Linee guida al trattamento con ciclosporina A: Stato dell'arte. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2001; 136 (6): 463–470.

38. Van de Kerkhof PCM. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clinical and Experimental Dermatology* 2001; 26 (4): 356–361.

39. Muellenhoff MW, Koo JY. Cyclosporine and skin cancer: an international dermatologic perspective over 25 years of experience: A comprehensive review and pursuit to define safe use of cyclosporine in dermatology. *Journal of Dermatological Treatment* 2012; 23 (4): 290–304.

40. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010; 28 (1): 88–92.

41. Mazzanti G, Coloni L, De Sabbata G, Paladini G. Methotrexate and cyclosporin combined therapy in severe psoriatic arthritis: A pilot study. *Acta Dermato-Venerologica* 1994; 186: 116–117.

42. Tugwell P, Pincus T, Yocum D. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 1995; 333 (3): 137–141

43. Stein CM, Pincus T, Yocum D. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40 (10): 1843–1851

44. Daly M, Alikhan A, Armstrong AW. Combination systemic therapies in psoriatic arthritis. *Journal of Dermatological Treatment* 2011; 22 (5): 276–284.

45. Fraser AD, Van Kuijk AWR, Westhovens R. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of

combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64 (6): 859–864

46. Clark CM, Kirby B, Morris AD. Combination treatment with methotrexate and ciclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1999; 141 (2): 279–282.

47. Lebwohl MM, Koo AJ, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 50 (3): 416–430.

48. Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanlı AY. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2006; 31 (4): 520–524.

49. Mohanan S, Ramassamy S, Chandrashekar L, Thappa DM. A retrospective analysis of combination methotrexate-cyclosporine therapy in moderate-severe psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment* 2014; 25: 50–53.

50. Korstanje MJ, Van Breda Vriesman CJP, Van de Staak WJBM. Cyclosporine and methotrexate: a dangerous combination. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990; 23 (2): 320–321.

51. Roenigk Jr HH. Acitretin combination therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 41 (3): 18–21.

52. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 41 (3): 25–28.

53. Brechtel B, Wellenreuther U, Toppe E, Czarnetzki BM. Combination of etretinate with cyclosporine in the treatment of

severe recalcitrant psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994; 30 (6): 1023–1024.

54. Kujipers ALA, Van Dooren-Greebe RJ, Van de Kerkhof PCM. Failure of combination therapy with acitretin and ciclosporin A in 3 patients with euythrodermic psoriasis. *Dermatology* 1997; 194 (1): 88–90

55. Kokelj F, Plozzer C, Torsello P, Trevisan G. Efficacy of cyclosporine plus etretinate in the treatment of erythrodermic psoriasis (three case reports). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1998; 11 (2): 177–179.

56. Cassano N, Vena GA. Cyclosporine in the era of biologics: a mini-review with special emphasis on the possible use in combination with biologics for psoriasis. *Clinical Dermatology* 2013; 1 (1): 15–18.

57. D'Angelo S, Cutro MS, Lubrano E, et al. Combination therapy with ciclosporin and etanercept in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69 (5): 934–935.

58. Atzeni F, Boccassini L, Antivalle M, et al. Etanercept plus ciclosporin versus etanercept plus methotrexate for maintaining clinical control over psoriatic arthritis: a randomised pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; 70 (4): 712–714.

59. Karanikolas GN, Koukli E-M, Katsalira A. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *Journal of Rheumatology* 2011; 38 (11): 2466–2474.

УДК 616.517:615.831 (048.8)

Обзор

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА (ОБЗОР)

С. Р. Утц — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, главный врач клиники кожных и венерических болезней, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, профессор, доктор медицинских наук; **А. Ю. Добдина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии; **Е. Е. Тальникова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии; **И. А. Утц** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF PSORIASIS (REVIEW)

S. R. Utz — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **A. Ju. Dobdina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Assistant; **E. E. Talnikova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Assistant; **I. A. Utz** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Children Diseases of Medical Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 30.06.2017 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2017 г.

Утц С. Р., Добдина А. Ю., Тальникова Е. Е., Утц И. А. Фотодинамическая терапия псориаза (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (3): 678–681.

Представлены данные литературы, посвященные вопросу применения фотодинамической терапии в лечении псориаза. Раскрыты аспекты, касающиеся механизма действия, показаний и противопоказаний, а также развития возможных побочных эффектов при использовании данной фототерапевтической методики.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, псориаз, фотосенсибилизатор, 5-аминолевуленовая кислота.

Utz SR, Dobdina AJu, Talnikova EE, Utz IA. Photodynamic therapy of psoriasis (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (3): 678–681.

The review presents literature data on the use of photodynamic therapy in the treatment of psoriasis. In addition, the article discloses aspects of the mechanism of action, indications and contraindications, as well as the development of possible side effects when using this phototherapeutic technique.

Key words: photodynamic therapy, psoriasis, photosensitizer, 5-aminolevulinic acid.

Термин «фотодинамическая реакция» впервые появился в самом начале XX в. в результате серии экспериментов, выполненных Н. Тарреiner и О. Raab [1, 2] и посвященных изучению цитотоксических эф-

фектов, возникающих при воздействии акридинового оранжевого на простейшие одноклеточные организмы под влиянием дневного света. Уже в 1903 г. были продемонстрированы возможности фотодинамической терапии при использовании красителя зозина в сочетании с дневным светом или излучением дуговой лампы на широкий спектр заболеваний кожи, включая опухоли и *lupus vulgaris* [3–5].

Ответственный автор — Тальникова Екатерина Евгеньевна
E-mail: mina_ttt@mail.ru
Тел.: 89271391984