

Циклоспорин А при atopическом дерматите у детей: мифы и реальность терапии тяжелых форм заболевания

А.В.Кудрявцева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Цель статьи – оценить направление и риски лечения тяжелого, резистентного к традиционной терапии, atopического дерматита у детей с помощью иммуносупрессивного препарата Циклоспорин А (ЦсА). Обобщен зарубежный, российский и собственный опыт использования этого препарата; получены ответы на основные вопросы, возникающие у врачей, принимающих участие в лечении пациентов этой группы; приведены различные варианты назначения препарата. Вывод: более эффективны короткие курсы терапии – от 6 (минимально) до 12 нед с последующим повторным назначением ЦсА при обострении заболевания. Отмечено, что минимизировать риск развития побочных эффектов возможно путем регулярного исследования уровней креатинина, печеночных ферментов и электролитов в крови, измерения артериального давления. Обращено внимание на то, что нецелесообразно назначать короткие, меньше 6 нед, курсы терапии, так же как и внезапно прекращать лечение на высоких дозах препарата в случаях отсутствия побочных эффектов.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, тяжелое резистентное к стандартной терапии лечение, циклоспорин А

Для цитирования: Кудрявцева А.В. Циклоспорин А при atopическом дерматите у детей: мифы и реальность терапии тяжелых форм заболевания. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(4): 85–90. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-85-90

Cyclosporin A in atopic dermatitis in children: myths and reality of treating severe forms of disease

A.V.Kudryavtseva

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The aim of the article is to assess the direction and risks of treating severe, resistant to traditional therapies atopic dermatitis in children using an immunosuppressive drug Cyclosporine (CsA). The author sums up the worldwide, Russian and her own experience of using this drug; offers answers to the main questions asked by doctors who are involved in treatment of patients of this group; discusses variants of administering the drug. Conclusion: short therapy courses are more effective – from 6 (minimally) to 12 wks with subsequent repeat administration of CsA in exacerbation of disease. As is noted, minimization of the risk for development of side effects is possible by regular testing of blood levels of creatinine, liver enzymes and electrolytes, measurement of blood pressure. The author points out that it is not expedient to administer shorter than 6 wks courses of therapy or to abruptly discontinue high doses of the drug if there are no side effects.

Key words: atopic dermatitis, children, difficult standard therapy-resistant treatment, cyclosporine A

For citation: Kudryavtseva A.V. Cyclosporin A in atopic dermatitis in children: myths and reality of treating severe forms of disease. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2016; 11(4): 85–90. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-85-90

Атопический дерматит (АтД) – одно из самых распространенных аллергических заболеваний кожи у детей. Во всем мире увеличивается число больных с впервые установленным диагнозом АтД, и все чаще врачи встречаются со случаями тяжелого течения заболевания, резистентного к традиционной терапии [1–3]. Перед специалистом встает

вопрос: как помочь детям с прогрессирующим течением болезни, и все ли мы делаем для улучшения качества жизни таких пациентов?

Атопический дерматит (АтД) – хроническое, непрерывно рецидивирующее заболевание кожи. Легкие формы болезни редко нарушают качество жизни ребенка, и после непродол-

Для корреспонденции:

Кудрявцева Ася Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО педиатрии НОК Центра «Здоровый ребенок» Первого Московского государственного медицинского университета им И.М.Сеченова

Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр 1

Телефон: (499) 248-4038

E-mail: kudassia@gmail.com

Статья поступила 19.01.2016 г., принята к печати 16.08.2016 г.

For correspondence:

Asya V. Kudryavtseva, M.D., DSc in medicine, leading research fellow at the research department of paediatrics, NOK Centre "Healthy Child", I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 19-1, Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russian Federation

Phone: (499) 248-4038

E-mail: kudassia@gmail.com

The article was received 19.01.2016, accepted for publication 16.08.2016

жительного лечения и контроля за состоянием кожи косметическими средствами течение АТД удается стабилизировать. Однако в ряде случаев болезнь начинает прогрессировать, увеличивается площадь поражения кожи, усиливается сухость кожных покровов, появляется мучительный изнуряющий ребенка зуд. Традиционная терапия не оказывает желаемого эффекта. На смену глюкокортикостероидным (ГКС) наружным средствам приходят топические ингибиторы кальциневрина. В некоторых случаях при крайне тяжелом течении АТД тотальное поражение кожи, неприятные ощущения, возникающие при контакте кожи с любыми раздражителями, будь то вода, кремы или лечебные мази, вынуждают пациентов отказываться от наружного лечения. Короткие курсы системной ГКС терапии вызывают лишь кратковременные периоды передышки. Практически сразу же после отмены ГКС препаратов возникает рецидив болезни. К сожалению, бывают случаи, когда родители и пациенты принимают решение вообще отказаться от какого-либо дальнейшего лечения. Уставшая от переживаний семья сдается, а страдания детей продолжают.

Часто ли специалисты встречаются с такими историями? Достаточно часто, чтобы о них говорить и пытаться изменить ситуацию. Видя перед собой больных с тяжелым прогрессирующим течением АТД, врачи используют современные методы диагностики, направленные на выявление факторов риска обострения заболевания, оценивают эффективность ранее проведенных лечебных мероприятий, направленных на купирование местного воспаления и снижение интенсивности мучительного зуда, анализируют принимаемые раннее меры по предупреждению рецидивов болезни. Нередко удается стабилизировать состояние и достигнуть клинической ремиссии заболевания, однако есть случаи АТД, когда, несмотря на все возможные действия врача, традиционная терапия не приводит к положительным результатам. Тогда врачу приходится принимать решение о целесообразности использования системной иммуносупрессивной терапии.

Рассматривают ли врачи в России иммуносупрессивное лечение препаратом Циклоспорин А (ЦсА) как альтернативное лечение резистентных форм АТД?

Общаясь со специалистами и педиатрами, нередко мы слышим высказывания в адрес такого варианта лечения:

- мы не прибегаем к назначению ЦсА, потому что он не входит в рекомендации экспертов для лечения резистентных форм АТД – терапия этим препаратом проводится по незарегистрированным показаниям, т.е. off-label;
- в мире мало кто использует этот препарат при АТД, потому что он обладает рядом серьезных побочных эффектов, нарушает функциональное состояние многих паренхиматозных органов и систем и вызывает тяжелые инфекционные осложнения;
- лучше назначить длительную системную ГКС-терапию, чем использовать ЦсА и многое другое.

В настоящей статье мы не будем рассматривать сложности диагностики осложненного течения АТД и ошибки, возникающие при лечении таких пациентов. Цель настоящего сообщения – оценить направление и риски назначения иммуносупрессивного лечения препаратом ЦсА детям с резистентным течением АТД.

АТД – иммуноопосредованное заболевание, сопровождающееся развитием аллергического воспаления кожи с активацией многих иммунокомпетентных клеток. В каскад иммунологических реакций вовлекаются дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, моноциты, тучные клетки и базофилы, что приводит к формированию местного аллергического воспаления [4, 5]. Традиционно, основу терапии тяжелых форм АТД в период обострения составляет наружная противовоспалительная терапия ГКС-содержащими препаратами. При невозможности применения ГКС или при недостаточной их эффективности прибегают к назначению топических ингибиторов кальциневрина [6, 7]. Появление в 2011 г. на российском рынке мази такролимуса позволило помочь большинству больных детей с резистентным течением АТД. Впервые в их жизни наступало улучшение, создавалась возможность контролировать течение заболевания – пролонгировать ремиссию болезни в течение года, появлялась надежда на выздоровление. Однако, как и у наших коллег с Запада, у отечественных специалистов накопленный опыт использования этого варианта наружного лечения выделил группу больных, у которых достигнуть ремиссии АТД не представлялось возможным. Рекомендованные короткие курсы системных ГКС не решали проблему. Поиск новых вариантов лечения приводил специалистов к необходимости принятия решения о целесообразности и безопасности назначения этим пациентам ЦсА.

Циклоспорин А – высокогидрофобный циклический пептид, состоящий из 11 аминокислот. Он выделен из почвенного гриба, растущего в Норвегии. Клетками-мишенями для препарата являются CD4⁺-Т-лимфоциты, которые участвуют в развитии иммуноопосредованных заболеваний. Обратимо связываясь со специфическими внутриклеточными рецепторами (циклофилинами), ЦсА селективно ингибирует экспрессию генов, участвующих в ранних этапах активации Т-лимфоцитов. В результате этого Т-лимфоцит прекращает синтезировать цитокины, не происходит пролиферации клеток, подавляется иммунное воспаление [8]. Исследования последних лет показали, что на фоне приема ЦсА увеличивается уровень интерферона-гамма (ИНФ-γ), уровень фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) снижается. Из-за снижения числа активных Т-лимфоцитов, которые экспрессируют рецепторы для интерлейкина-2 (ИЛ-2), подавляется продукция таких цитокинов, как ИЛ-3, -4 и -5 [9]. Важно, что ЦсА является избирательным иммуносупрессором, не влияющим на гемопоэз и функциональную активность фагоцитов, т.е. не подавляющим противoinфекционную защиту [10, 11].

Для лечения тяжелых форм АТД ЦсА применяется с конца 80-х годов прошлого столетия. За это время накоплен достаточный опыт, подтверждающий его эффективность при этом заболевании. Назначение ЦсА при АТД входит во все рекомендации экспертов: отечественных, европейских и американских [6, 12, 13]. Нами найдена единственная директива, принятая на Европейском дерматологическом конгрессе в декабре 2014 года, где отмечено, что назначение ЦсА детям с АТД проводится по неутвержденным в государственных регулирующих органах инструкциям, т.е. «off-label» [14]. Главный вывод, который был сделан экспертами: лечение ЦсА должно проводиться только больным

с рефрактерным течением болезни под наблюдением специалистов, знакомых с этим методом лечения и способных контролировать риск возникновения побочных эффектов. Это обусловлено тем, что ЦсА имеет низкий терапевтический индекс, при котором терапевтическая концентрация препарата близка к токсической. В связи с этим даже небольшое повышение концентрации ЦсА в крови при неадекватном лечении приводит к нежелательным побочным эффектам, угрожающим развитием серьезных побочных эффектов [15]. В то же время низкие дозы препарата не обладают достаточным терапевтическим эффектом, что может дискредитировать этот метод лечения [13]. Из-за множественных взаимодействий с препаратами, способными снижать и повышать концентрацию ЦсА в крови, конкурируя за пути метаболизма в печени, врач должен постоянно контролировать любые дополнительные терапевтические вмешательства, оценивая возможные риски лечения [16, 17]. При этом принятые директивы европейских специалистов, например, не рекомендуют изучать уровень ЦсА в крови во время лечения детей с АтД, так как назначаемая доза препарата не является в большинстве случаев токсичной, а низкая концентрация ЦсА не влияет на риск низкого терапевтического эффекта, столь важный для детей, перенесших пересадку органов [18]. По нашим наблюдениям, уровень ЦсА в крови, определяемый у больных на фоне приема препарата, также не коррелировал с выраженностью терапевтического эффекта [19].

Основные побочные эффекты лечения ЦсА – токсическое действие на почки и вследствие этого повышение артериального давления. Нефротоксический эффект ЦсА связан со спазмом сосудов, особенно афферентных артериол, ведущим к падению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, повышению реноваскулярного сопротивления и снижению плазменного клиренса мочевой кислоты. Однако все эти изменения носят дозозависимый и обратимый характер даже после длительного лечения препаратом. Опасность их возникновения возрастает при назначении высоких доз препарата и при увеличении длительности терапии [8, 15]. В то же время ЦсА лишен многих серьезных побочных эффектов, таких как рак кожи, гепатотоксичность, задержка роста и других, характерных для альтернативных методов лечения крайне тяжелых форм АтД [20].

Об эффективности лечения ЦсА при тяжелых формах АтД у взрослых одним из первых сообщил J.M.Sowden et al. в 1991 г. [21]. В 1996 г. были опубликованы две работы I.Zaki et al. и J.Berth-Jones et al., которые описали опыт применения ЦсА при лечении рефрактерного тяжелого АтД в детском возрасте [22, 23]. Авторы обратили внимание на то, что, в отличие от системной терапии ГКС, лечение ЦсА не вело к задержке роста, в то же время из-за недостаточного опыта еще не было данных о возможном риске появления других побочных эффектов, связанных с длительным применением препарата при продолжительном лечении.

В дальнейшем, при плацебо-контролируемых исследованиях эффективности лечения ЦсА у детей с АтД были продемонстрированы не только клиническая эффективность иммуносупрессивной терапии, но и значительное улучшение качества жизни детей с этой патологией. Большинство ав-

торов было обращено внимание на то, что срок возникновения первых значимых клинических эффектов возникает не ранее 2-й недели лечения, а максимально выраженный эффект – между 6-й и 10-й неделями терапии [22–25].

Разработаны противопоказания к проведению лечения: наличие у больных первичного или вторичного иммунодефицита, неконтролируемой артериальной гипертензии, болезни почек или печени, инфекционного заболевания. В случаях диагностики инфекционного заболевания или пиодермии иммунодепрессивное лечение рекомендуют проводить после купирования инфекционного процесса [26].

До настоящего времени нет четких критериев назначения определенной терапевтической дозы ЦсА детям с АтД. Доза препарата и продолжительность курса лечения в различных сообщениях варьирует от 2,5 до 5 мг/кг массы тела в сутки, продолжительность терапии – от 6 нед до 12 мес. По данным разных авторов, положительный клинический эффект лечения ЦсА в суточной дозе 5 мг/кг массы тела регистрируется в 60–100% случаев, в дозе 2,5–3,0 мг/кг массы тела – от 51 до 90%. В исследованиях описаны несколько вариантов назначения ЦсА. Первый – стартовая доза препарата 5 мг/кг массы тела в сутки с последующим снижением дозы препарата по 25% в месяц при продолжительности терапии 12 мес и 25% в неделю – при длительности лечения 12 нед [27]. Второй – терапию начинают с минимальной дозы 2,5–3 мг/кг массы тела в сутки с последующим увеличением дозы до 5 мг/кг массы тела в сутки в случае недостаточной эффективности лечения в течение 2 мес при продолжительности лечения, не превышающей 12 мес [28, 29]. Опубликованы данные о большей эффективности применения ЦсА в максимальной стартовой дозе (5 мг/кг массы тела) по сравнению с тактикой начала лечения минимальными дозами препарата (начиная с 2,5 мг/кг массы тела). Однако значимые различия в эффективности лечения были отмечены только в первые 2 нед лечения, в дальнейшем значительной разницы обнаружено не было [25, 30].

Описывая возможную продолжительность лечения, все авторы сходятся во мнении, что минимальный курс терапии составляет 6 нед, максимальный – 12 мес. Поэтому, назначение ЦсА курсами по 2–3 нед нецелесообразно, так как только к 6-й неделе возникает стойкий клинический эффект. При оценке зависимости эффективности лечения от длительности курса в зарубежных источниках сделан вывод о том, что при коротком курсе лечения эффективность выше, чем при длительном лечении. Отмечено, что после достижения максимального эффекта на 6–10-й неделе лечения, в дальнейшем, при продолжении терапии, существенного изменения в состоянии больных уже не отмечается, в то же время после прекращения терапии ЦсА обострение заболевания возникает в срок от 2 до 5 мес с момента прекращения приема препарата [24, 27].

В работе J.I.Harper et al. (2000) сравниваются два подхода к терапии ЦсА – короткие повторные курсы по 12 нед и длительные непрерывные до 12 мес при одной начальной дозе – 5 мг/кг в сутки [27]. Клиническая эффективность терапии, с момента достижения максимального клинического эффекта, не менялась и в случае продолжительного непрерывного лечения, и в случае использования повторных

курсов лечения. В то же время при повторных назначениях ЦсА короткими курсами снижалась не только суммарная доза препарата, но и риск развития побочных эффектов, связанных с иммуносупрессивным действием препарата. Значительной разницы в снижении потребности применения топических ГКС отмечено не было. Однако следует заметить, что значительное улучшение качества жизни пациента выявлено только при длительном непрерывном лечении.

Впервые в нашей стране об опыте применения ЦсА при лечении тяжелых форм АтД у детей и взрослых сообщено в работе Н.Г.Кочергина с соавт. (1999), в которой опубликованы данные о лечении 25 детей в возрасте от 9 до 13 лет [31]. Среднесуточная доза ЦсА составила 3 мг/кг массы тела, продолжительность лечения – 4–6 нед. Отмечено, что иммуносупрессивная терапия ЦсА была более эффективна у детей, чем у взрослых: клиническая ремиссия и значительное улучшение было достигнуто у 72% детей и у 60,7% у взрослых ($p < 0,05$). Сделан вывод об эффективности, безопасности и хорошей переносимости лечения ЦсА, проводимого детям с тяжелым течением АтД.

В другом отечественном исследовании, проведенном Н.Г.Коротким с соавт. (2003), также установлена высокая эффективность и хорошая переносимость терапии ЦсА при тяжелых формах АтД у детей [32]. Из 21 пациента в возрасте от 5 до 10 лет, получавших ЦсА в течение 6 нед в дозе 5 мг/кг/сут, ремиссия заболевания достигнута у всех больных, побочные эффекты не зарегистрированы. Опубликованные данные в 2014 г. сообщают о большей эффективности длительных курсов [33].

К сожалению, в последнее время отечественные авторы нечасто пишут о собственном опыте использования ЦсА, публикуя в основном только данные западных литературных источников. Наш первый опыт использования этого варианта лечения был опубликован в 2007 г., когда был впервые назначен ЦсА подростку с тяжелым гормонозависимым течением АтД. У больного были диагностированы серьезные побочные эффекты, связанные с длительным назначением системных ГКС. Наши попытки отменить пациенту стероиды приводили к тяжелым обострениям АтД. Тогда, познакомившись с опубликованными директивами европейских коллег и отечественных дерматологов, получив поддержку консилиума специалистов НИИ педиатрии РАМН, было решено назначить подростку с резистентным течением АтД ЦсА, что привело к хорошим результатам. В первые 2 нед терапии, продолжавшейся 14 нед, необходимо было увеличить дозу ЦсА с 3 до 4,5 мг/кг/сут из-за возникшего риска рецидива болезни. На фоне лечения ЦсА были отменены системные ГКС и достигнута стойкая клиническая ремиссия заболевания [34]. Дальнейшее длительное наблюдение за ребенком показало, что течение заболевания контролировалось интермиттирующими курсами наружных ГКС среднего класса биологической активности.

Наш дальнейший опыт применения ЦсА у детей с тяжелым течением АтД также показал его высокую эффективность и хорошую переносимость [19, 35]. Лечение было эффективно у 24 из 25 (96%) пациентов (период наблюдения 2007–2015 гг.), доза препарата варьировала от 2,5 до 4,5 мг/кг массы тела в сутки, продолжительность терапии – от 4 до 34 нед. Было установлено, что при разных клинико-морфо-

логических формах заболевания возможно применение различных вариантов назначения ЦсА. Так, при эритематосквамозной форме (при отсутствии распространенных лихеноидных элементов) наиболее эффективным было назначение коротких курсов лечения ЦсА продолжительностью от 6 до 12 нед, при лихеноидной форме – длительных, до 34 нед. Среди побочных эффектов у больных, получающих лечение длительно, были отмечены: в одном случае – переходящая гипоиозостенурия; в другом – парестезии, головная боль. Повышения уровней трансаминаз, креатинина и артериального давления не отмечено ни у одного пациента [35]. Один пациент прекратил лечение из-за возникшего рецидива герпетической инфекции.

Следует отметить, что первый опыт иммуносупрессивного лечения мы получили в тот период времени, когда на отечественном рынке еще не был зарегистрирован наружный препарат с иммуносупрессивным действием – 0,03% мазь такролимуса. После 2011 г. число детей и подростков, нуждающихся в системном иммуносупрессивном лечении, резко снизилось. Однако потребность в ЦсА сохранилась. Последний успешный случай 12-недельного лечения девочки-подростка 17 лет с крайне тяжелым, резистентным течением АтД позволил нам сделать вывод о необходимости информирования врачей о целесообразности использования ЦсА в случаях рефрактерного течения АтД.

Для предупреждения побочных явлений необходимо проводить регулярный мониторинг таких показателей, как уровни креатинина, мочевины, билирубина, АЛТ, АСТ, калия и магния в сыворотке крови, ежедневно измерять артериальное давление. Биохимический анализ крови берется до начала терапии и в процессе лечения. В случаях увеличения уровня креатинина на 30% от индивидуальных исходных нормальных значений, уровней печеночных ферментов на 100% и диастолического давления более 95 мм рт. ст., дозу ЦсА снижают на 25% от суточной дозы. При отсутствии динамики к нормализации показателей в течение 2 нед ЦсА отменяют. Как уже упоминалось, при правильном проведении терапии побочные эффекты встречаются редко, но в случае их возникновения функциональная активность почек и печени после отмены препарата восстанавливается полностью. Также следует помнить о том, что во время лечения ЦсА нецелесообразно проводить вакцинацию.

Таким образом, использование всех возможных направлений терапии при тяжелых резистентных формах АтД с применением накопленных к настоящему моменту мировых знаний позволяет повышать качество жизни тяжелобольного ребенка и его семьи. Назначение системного иммуносупрессивного лечения – одно из них. Отказ от Циклоспорина А в случаях крайне тяжелого течения болезни говорит лишь об отсутствии у специалистов необходимой информации, способной разрешить многие вопросы. Настоящая статья позволит врачам более эффективно использовать при АтД один из вариантов терапии этого заболевания.

Литература

1. Кениксфест ЮВ. Заболеваемость atopическим дерматитом детей и подростков в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;4:8-13.

2. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993-2014. *Respir Med.* 2015;109(8):982-990.
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(1):8-16.
4. Akdis CA. Mechanisms of allergic disease. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:718-26.
5. Auriemma M, Vianale G, Amerio P, Reale M. Cytokines and T cells in atopic dermatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(1):37-44.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита. ПААКИ. 2013.
7. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-32.
8. Griffiths CE, Katsambas A, Dijkmans BA, Finlay AY, Ho VC, Johnston A. Update on the use of cyclosporine in immune-mediated dermatoses. *Br.J.Dermatol.* 2006;155(2):1-16.
9. Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, Finney R, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1626-34.
10. Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, Puddu P, Fontana L, De Pità O. Cyclosporin A reduces sCD30 serum levels of atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy.* 1999;54(5):507-10.
11. Bang K, Lung M, Mogensen SC, Thestrup-Pedersen K. In vitro culture of skin-homing T lymphocytes from inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol.* 2005;14(5):391-7.
12. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):327-49.
13. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/Practall Consensus Report. *J Aller Clin Immun.* 2006;118(1):152-69.
14. Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) European Dermatology Forum Johannes Ring, Prof. Agustín Alomar, Thomas Bieber et al. 12.2014.
15. Leung DY, Nicklas RA, Li JT, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Boguniewicz M, et al. Disease management of atopic dermatitis: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Sep;93(3 Suppl 2):S1-21
16. Abramovits W. A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jul;53(1 Suppl 1):S70-7.
17. Koo T. Cyclosporine in Dermatology – Fears and opportunities. *Arch Dermatol.* 1995 Jul;131(7):842-5.
18. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(9):1176-93.
19. Кудрявцева АВ, Балаболкин ИИ. Циклоспорин в терапии тяжелых форм atopического дерматита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2009; 4(5):18-21.
20. Slater NA, Morrell DS. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):289-99.
21. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractort atopic dermatitis. *Lancet.* 1991;338:137-40.
22. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br J Dermatol.* 1996;48(48):21-4.
23. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Jun;34(6):1016-21.
24. Lee SS, Tan AW, Giam YC. Cyclosporin in the treatment of severe childhood atopic dermatitis: a retrospective study. *Ann Acad Med Singapore.* 2004 May;33(3):311-3.
25. 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 May;21(5):606-19.
26. Tan AU, Gonzalez ME. Management of severe atopic dermatitis in children. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(10):1158-65.
27. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol.* 2000;142(1):52-8.
28. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol.* 1996;135(48):15-20.
29. Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015; 32(1):36-40.
30. Bunikowski R, Staab D, Kussebi F, Bräutigam M, Weidinger G, Renz H, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunological effects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12(4):216-23.
31. Кочергин НГ, Потекаев НС. Циклоспорин А при atopическом дерматите. М., 1999. (In Russian).
32. Короткий НГ, Тихомиров АА. Новые возможности иммуносупрессивной терапии детей с тяжелым непрерывно рецидивирующим течением atopического дерматита. Педиатрическая фармакология. 2003;1(2):19-23. (In Russian).
33. Короткий НГ, Тихомиров АА, Короткий ВН, Сметанина НС. Динамика содержания цитокинов на фоне иммуносупрессивной терапии тяжелых форм atopического дерматита у детей и подростков. Педиатрия. 2014;(3):25-33.
34. Кудрявцева АВ, Балаболкин ИИ, Ларькова ИА, Соснина ОБ. Опыт использования Циклоспорина А (сандиммун-неорала) при лечении тяжелого течения atopического дерматита у подростка. Материалы научно-практической конференция «Иммунитет и болезни», ПААКИ, 2007.
35. Kudryavtseva A, Balabolkin I, Ksenzova L, Larkova I. Cyclosporin A and resistant atopic dermatitis with children. *Allergy.* 2015;70(101):534.

References

1. Keniksfest YuV. Prevalence of atopic dermatitis among children and teenagers in ural, siberian and far eastern federal regions. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2011;4;8-13. (In Russian).
2. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993-2014. *Respir Med.* 2015;109(8):982-990.
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(1):8-16.
4. Akdis CA. Mechanisms of allergic disease. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:718-26.
5. Auriemma M, Vianale G, Amerio P, Reale M. Cytokines and T cells in atopic dermatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(1):37-44.
6. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of atopic dermatitis. RAKI. 2013. (In Russian).
7. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-32.
8. Griffiths CE, Katsambas A, Dijkmans BA, Finlay AY, Ho VC, Johnston A. Update on the use of cyclosporine in immune-mediated dermatoses. *Br.J.Dermatol.* 2006;155(2):1-16.

9. Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, Finney R, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(6):1626-34.
10. Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, Puddu P, Fontana L, De Pità O. Cyclosporin A reduces sCD30 serum levels of atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy.* 1999;54(5):507-10.
11. Bang K, Lung M, Mogensen SC, Thestrup-Pedersen K. In vitro culture of skin-homing T lymphocytes from inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol.* 2005;14(5):391-7.
12. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):327-49.
13. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/Practall Consensus Report. *J Aller Clin Immun.* 2006;118(1):152-69.
14. Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) European Dermatology Forum Johannes Ring, Prof. Agustín Alomar, Thomas Bieber et al. 12.2014.
15. Leung DY, Nicklas RA, Li JT, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Boguniewicz M, et al. Disease management of atopic dermatitis: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Sep;93(3 Suppl 2):S1-21
16. Abramovits W. A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jul;53(1 Suppl 1):S70-7.
17. Koo T. Cyclosporine in Dermatology – Fears and opportunities. *Arch Dermatol.* 1995 Jul;131(7):842-5.
18. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(9):1176-93.
19. Kudryavtseva AV, Balabolkin II. Cyclosporine in therapy of severe forms of atopic dermatitis in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2009;4(5):18-21. (In Russian).
20. Slater NA, Morrell DS. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):289-99.
21. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractortopic dermatitis. *Lancet.* 1991;338:137-40.
22. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br J Dermatol.* 1996;48(48):21-4.
23. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Jun;34(6):1016-21.
24. Lee SS, Tan AW, Giam YC. Cyclosporin in the treatment of severe childhood atopic dermatitis: a retrospective study. *Ann Acad Med Singapore.* 2004 May; 33(3):311-3.
25. 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 May;21(5):606-19.
26. Tan AU, Gonzalez ME. Management of severe atopic dermatitis in children. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(10):1158-65.
27. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol.* 2000;142(1):52-8.
28. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol.* 1996;135(48):15-20.
29. Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):36-40.
30. Bunikowski R, Staab D, Kussebi F, Bräutigam M, Weidinger G, Renz H, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunological effects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12(4):216-23.
31. Kochergin NG, Potekaev NS. Tsiklosporin A pri atopicheskom dermatite. Moscow, 1999. (In Russian).
32. Korotkiy NG, Tikhomirov AA. New possibilities of immunosuppressive therapy in children with severe constantly relapsing course of atopic dermatitis. *Pediatric pharmacology.* 2003;1(2):19-23. (In Russian).
33. Korotkii NG, Tikhomirov AA, Korotkii VN, Smetanina NS. Dinamika soderzhaniya tsitokinov na fone immunosuppressivnoi terapii tyazhelykh form atopicheskogo dermatita u detei i podrostkov. *Pediatriya.* 2014;(3):25-33. (In Russian).
34. Kudryavtseva AV, Balabolkin II, Lar'kova IA, Sosnina OB. Opyt ispol'zovaniya Tsiklosporina A (sandimmun-neoral) pri lechenii tyazhelogo techeniya atopicheskogo dermatita u podrostka. Materials of scientific-practical conference "Immunity and disease", 2007. (In Russian).
35. Kudryavtseva A, Balabolkin I, Ksenzova L, Larkova I. Cyclosporin A and resistant atopic dermatitis with children. *Allergy.* 2015;70(101):534.

Издательство «Династия»

выпускает научно-практический журнал Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины
«Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии»

Главный редактор

академик РАН **А.Н.Стрижаков**

заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета
Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова

Заместители главного редактора

• академик РАН **Н.Н.Володин**

Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины

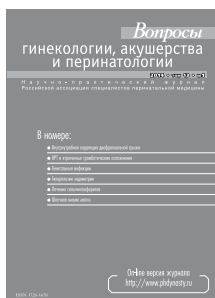
• профессор **А.И.Давыдов**

профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета
Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова

Журнал выпускается с сентября 2002 года и предназначен для акушеров-гинекологов, в том числе узких специальностей (радиология, эндоскопия, химиотерапия), и перинатологов.

Тематика журнала: лечение и профилактика внутриутробных инфекций; современные аспекты медикаментозной терапии в акушерстве и гинекологии; гинекологическая эндокринология и онкология; применение неинвазивных и инвазивных методов диагностики состояния плода; новые методы хирургии в акушерстве и гинекологии.

Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования.
Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.



www.phdynasty.ru

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@mm-agency.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru, adv@mm-agency.ru