

Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита

Ю.С. Ковалева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

М.В. Оробей, <https://orcid.org/0000-0003-0665-709X>, orobei77@mail.ru

Н.К. Зяблицкая, <https://orcid.org/0000-0002-1774-0334>, oceann7@yandex.ru

Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Резюме

В последние десятилетия в индустриально развитых странах регистрируется неуклонный рост заболеваемости атопическим дерматитом (АтД). Патогенез АтД сложен и многообразен и включает наследственную детерминированность, приводящую к нарушению кожного барьера, а также Th2 иммунный ответ, который поддерживается широким спектром провоспалительных медиаторов, высвобождаемых иммунокомпетентными и эпителиальными клетками, которые играют ключевую роль в активации и поддержании воспаления в коже. Прогресс в лечении иммуновоспалительных заболеваний, в т. ч. кожных, был достигнут с появлением нового класса таргетных синтетических пероральных иммуномодулирующих препаратов – ингибиторов янус-киназ. Янус-киназы входят во внутриклеточную сигнальную систему JAK – STAT, белки STAT отвечают за передачу сигнала более чем 60 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые клеточные процессы. В настоящее время разработаны ингибиторы JAK второго поколения, основным отличием которых от панингибиторов JAK является их селективность в отношении определенных изоформ JAK, например, упадацитиниб (upadacitinib). В июне 2021 г. Министерство здравоохранения РФ одобрило применение препарата упадацитиниб (УПА) по показанию «лечение среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия»; препарат может применяться в монотерапии или в сочетании с топической терапией у взрослых в дозе 15 или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения, у подростков с массой тела не менее 40 кг в дозе 15 мг в сутки. Результаты программы клинических исследований 3-й фазы с участием более 2500 пациентов во всем мире в трех глобальных ключевых исследованиях: Measure Up 1, Measure Up 2 (монотерапия УПА в дозе 15 или 30 мг в сутки) и AD Up (УПА в тех же дозах в комбинации с топическими глюкокортикостероидами (ТГКС)) продемонстрировали высокую эффективность и благоприятный профиль «польза/риск» УПА как в режиме монотерапии, так и в сочетании с ТГКС у взрослых и подростков с 12 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, янус-киназы, ингибиторы янус-киназ, сигнальный путь JAK – STAT, упадацитиниб

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Оробей М.В., Зяблицкая Н.К. Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита. *Медицинский совет.* 2022;16(3):103–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-103-110>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Selective reversible JAK1 inhibitor in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis

Yuliya S. Kovaleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Mariia V. Orobei, <https://orcid.org/0000-0003-0665-709X>, orobei77@mail.ru

Nadezhda K. Zyblytskaya, <https://orcid.org/0000-0002-1774-0334>, oceann7@yandex.ru

Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

Abstract

In recent decades, industrialized countries have recorded a steady increase in the incidence of atopic dermatitis (AD). The pathogenesis of AD is complex and diverse and includes hereditary determinism leading to a disruption of the skin barrier, as well as the Th2 immune response, which is supported by a wide range of pro-inflammatory mediators released by immunocompetent and epithelial cells, which play a key role in the activation and maintenance of inflammation in the skin. Progress in the treatment of immunoinflammatory diseases, including in the skin, has been achieved with the advent of a new class of targeted synthetic oral immunomodulatory drugs, Janus kinase inhibitors. Janus kinases are part of the JAK – STAT intracellular signaling system; STAT proteins are responsible for signaling more than 60 cytokines, hormones and growth factors that regulate key cellular processes. Currently, second generation JAK inhibitors have been developed, such as upadacitinib (trade name Rinvoq), which distinguish them from non-selective JAK inhibitors by their selectivity for certain JAK isoforms. In June 2021, the Ministry of Health of the Russian Federation approved the use of upadacitinib (UPA) for the indication “treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and children aged 12 years and older who are indicated for treatment with systemic drugs”; the drug can be used in monotherapy or in combination with topical therapy in adults at a dose of 15 or 30 mg per day depending on the individual characteristics of the course, in adolescents weighing at least 40 kg – at a dose of 15 mg per day. Results from a Phase 3 clinical trial program involving more than 2500 patients worldwide in three global key studies: Measure Up 1, Measure

Up 2 (UPA monotherapy at a dose of 15 mg or 30 mg per day) and AD Up (UPA in the same doses in combination with topical glucocorticosteroids (TGCS) demonstrated high efficacy and favorable benefit/risk profile of UPA both in monotherapy and in combination with TGCS in patients with moderate to severe AD.

Keywords: atopic dermatitis, Janus kinases, Janus kinase inhibitors, JAK – STAT signaling pathway, upadacitinib

For citation: Kovaleva Yu.S., Orobei M.V., Zhablitskaya N.K. Selective reversible JAK1 inhibitor in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):103–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-103-110>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

Проведенные многочисленные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о различных фенотипах АтД, обуславливающих различную эффективность и ответ на проводимую стандартную терапию, что связано с многообразием триггеров и факторов окружающей среды в разных странах мира, влияющих на течение заболевания [1–4]. В настоящее время большинство исследователей выделяют группу больных с ранним дебютом АтД и высоким риском развития сопутствующих респираторных проявлений аллергии, таких как бронхиальная астма и аллергический ринит [5]. Отмечено, что данные коморбидности достоверно чаще развиваются у детей раннего возраста с тяжелым течением АтД [6, 7]. Изучение многочисленных сложных генетических особенностей врожденного и адаптивного иммунитета служит основой для описания различных фенотипов и эндотипов АтД и разработки новых диагностических и терапевтических подходов [8, 9].

По литературным данным, в последние десятилетия в индустриально развитых странах регистрируется рост заболеваемости АтД [10–12]. В соответствии с ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) заболеваемость АтД значительно варьируется в разных регионах, а частота встречаемости у детей колеблется от 0,2 до 24,6%. Наибольшая распространенность АтД зарегистрирована среди детского населения в Эквадоре (22,5%), Швеции (22,3%), на Кубе (18,2%), в Австралии (17,1%) и Великобритании (16%) [10]. Фаза III исследования ISAAC [13] показала, что доля АтД выше и относительно стабильна в развитых странах и городских районах, в то время как в развивающихся странах распространенность неуклонно растет.

В РФ распространенность АтД среди всего населения в 2020 г. была зарегистрирована на уровне 379,5 на 100 тыс. населения. Высокими остаются показатели распространенности и заболеваемости АтД в детских возрастных группах: среди детей в возрасте 0–14 лет в 2020 г. этот показатель достигает 1424, заболеваемость – 660 на 100 тыс. соответствующего населения, в возрастной группе 15–17 лет высокая распространенность АтД также сохра-

няется, составляя 1021 на 100 тыс. соответствующего населения. Среди взрослого населения РФ распространенность АтД составила в 2020 г. 122,2, заболеваемость – 40,6 на 100 тыс. соответствующего населения [14].

ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В патогенезе АтД установлена наследственная детерминированность, обуславливающая неполноценность кожного барьера, дефекты иммунной системы, гиперчувствительность к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизацию кожи и слизистых *Staphylococcus aureus* и *Malassezia furfur*, а также дисбаланс в регуляции вегетативной нервной системы и повышенную продукцию медиаторов воспаления. К генетическим факторам развития АтД относят наличие мутации гена филаггрина, приводящую к нарушению функции эпидермального барьера, что вызывает активацию иммунной системы. Основным иммунопатологическим процессом при АтД, приводящим к развитию воспаления в коже, является Th2 иммунный ответ, который поддерживается широким спектром провоспалительных медиаторов, высвобождаемых иммунокомпетентными и эпителиальными клетками, а также гиперпродукция специфических IgE. Th2-воспаление вызывается преимущественно лимфоцитами CD4+, Th2 и лимфоидными клетками врожденного иммунитета (Innate lymphoid cells) типа 2 (ILC2), а цитокины интерлейкин (IL) 4 и IL-13, выделяемые этими клетками, играют ключевую роль в развитии воспаления и зуда при АтД. Также было установлено, что эозинофилы, базофилы, тучные клетки, клетки CD8+ и NK-клетки также могут секретировать эти цитокины [15].

Биологические функции IL-4 и IL-13 осуществляются посредством связывания двух подтипов рецептора (IL-4R), оба из которых имеют общую субъединицу IL-4Rα. IL-4R типа I экспрессируются гемопоэтическими клетками и фибробластами, связываются исключительно с IL-4 и состоят из общей субъединицы IL-4Rα с γс-цепью. IL-4R типа II состоит из общей субъединицы IL-4R с рецептором связывания с низкой аффинностью для IL-13 (IL-13Rα1) с образованием гетеродимерного комплекса, связывающего IL-13 и IL-4 с высокой аффинностью и экспрессируются кроветворными и негемопоэтическими клетками, в т. ч. клетками эпителия кожи. Связывание IL-4 или IL-13 с их рецепторами запускает реакции трансфосфорилирования и активации протеинкиназ семейства янус (Janus), связанных с рецепторными субъединицами JAK1, JAK2/

ТЯК и JAK3, ассоциированные с IL-4R α , IL-13R α 1 и γ -цепочкой соответственно. JAK-активация индуцирует рекрутирование преобразователя сигнала фактора транскрипции и активатора транскрипции 6 (STAT6), который активирует программы транскрипции специфических генов и играет ключевую роль в дифференцировке Th2-клеток и переключении В-клеток на синтез IgE, что запускает проаллергические реакции иммунного ответа [16].

Исследования последних лет установили фундаментальную роль путей IL-4R в модулировании иммунной толерантности путем взаимодействия с аллергенспецифическим регуляторным Т-клеточным ответом, который является ведущим при персистирующем воспалении при АтД. Было показано, что постоянная передача сигналов через ось IL-4R – STAT6 изменяет иммунотолерантность и способствует полной субверсии клеток Treg в лимфоциты Th2, что поддерживает хроническое Th2-воспаление [17, 18]. Избыточное образование IL-4 и IL-13 у больных АтД способствует нарушению созревания кератиноцитов, повышает пролиферативную активность эпидермиса, замедляет экспрессию структурных протеинов эпидермиса (филаггрина, лорикрина и др.) и снижает выработку антимикробных пептидов, что усиливает колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* [19–22]. Помимо IL-4 и IL-13, ключевыми цитокинами, вовлеченными в патофизиологические механизмы АтД, являются IL-5, IL-22, IL-31, TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин) и ИФН- γ (интерферон), которым для передачи сигнала также требуется участие сигнальной системы JAK – STAT, в т. ч. янус-киназы 1 (JAK1) [23, 24].

Расшифровка механизмов патогенеза иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) и открытие многочисленных цитокинов, лежащих в основе аллергических, воспалительных и аутоиммунных расстройств, послужили основой для разработки высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), нацеленных на ключевые провоспалительные цитокины или их рецепторы, что привело к значимому улучшению прогноза при этих заболеваниях. К сожалению, ГИБП не лишены недостатков, таких как воздействие лишь на одну мишень (реже – 2 мишени), иммуногенность, парентеральный путь введения, длительный период полувыведения (важно в ситуации, когда необходимо срочно прервать на время терапию или прекратить ее совсем), недостаточная стабильность состава препарата при изменении условий производства.

ЯНУС-КИНАЗЫ

Серьезный прогресс в лечении ИВЗ (ревматоидного артрита, псориазического артрита, АтД и пр.) был достигнут с появлением нового класса таргетных синтетических иммуномодулирующих препаратов – ингибиторов янус-киназ. Это таргетные синтетические препараты, которые благодаря своей молекулярной массе (менее 1 кДа) также называются малыми молекулами и, в отличие от ГИБП, проникают в клетки, целенаправленно воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, которые, в частности, задействованы в передаче сигнала от провоспалительных цитокинов к ядру клетки [25].

Человеческий геном содержит около 518 протеинкиназ, которые регулируют большинство клеточных путей, в частности, те, которые принимают участие в трансдукции (передаче) сигнала. Тирозинкиназы являются подгруппой широкого класса протеинкиназ и делятся на два класса: рецепторные и нерецепторные. Янус-киназы представляют собой семейство нерецепторных тирозинкиназ, которые были открыты в начале 1990-х гг. и названы сначала сокращенно JAK (Just Another Kinase – просто еще одна киназа), а затем появился термин «янус-киназы» благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, «смотрящих» в разные стороны, наподобие двух лиц римского бога Януса [26]. JAK – белки-энзимы (молекулярная масса 120–130 кДа), ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов цитокинов, ряда других биологически активных веществ и имеют тирозинкиназный домен, ответственный за их ферментную активность. В семейство янус-киназ входит 4 субтипа: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 (ТЯК2). Гены, кодирующие четыре JAK, локализируются на трех разных хромосомах: гены для первой открытой киназы из семейства JAK – тирозинкиназы – находятся на хромосоме 19p13.2 совсем рядом с участком для JAK3 (19h13.1), гены, кодирующие JAK1 и JAK2, – на 1p31.3 и 9p24 соответственно [25].

Янус-киназы входят во внутриклеточную сигнальную систему JAK – STAT, которая включает также сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription). При соединении цитокинов с рецепторами I и II JAK фосфорилируют сигнальные молекулы STAT (в т. ч. STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6) с участием АТФ. Активированные таким образом белки STAT проникают в ядро клетки. Там они сами или с участием других белковых факторов активируют транскрипцию соответствующих генов, за индукцию которых отвечает данный цитокин (цитокины). Белки STAT отвечают за передачу сигнала более чем 60 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые клеточные процессы, такие как выживание, пролиферация, дифференцировка и апоптоз [25–28].

Сигнальная система JAK – STAT является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза. JAK1 широко представлена в клетках млекопитающих, опосредует сигнализацию, индуцируемую цитокиновыми рецепторами типа II (IL-10R, IL-19R, IL-20R, IL-22R) и типа I, имеющими общую γ -цепь (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R и IL-21R), а также gp130-субъединицей IL-6R и IL-11R. Также JAK1 участвует в сигнализации рецепторов суперсемейства IL-6 (IL-11R, рецепторы лейкомиического ингибиторного фактора, онкостатина М, кардиотрофина 1, нейтрофина 1 и лептина) и ИФН типов I и II. JAK2 опосредует сигнализацию рецепторов цитокиноподобных гормонов (гормон роста, пролактин, эритропоэтин, тромбопоэтин), IL-3, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора и рассматривается как один из ключевых регуляторов гемопоэза. Как и JAK1, JAK2 участвует в передаче сигнала от нескольких цитокиновых

рецепторов типа II (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22) и семейства gp130 R (IL-6 и IL-11). JAK3 экспрессируется преимущественно в клетках иммунной системы (В- и Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки, моноциты) и осуществляет трансдукцию внутриклеточного сигнала от рецепторов цитокинов типа I (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-13R, IL-15R и IL-21R). Эти цитокины играют важную роль в активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток. TYK2 участвует в сигнализации относительно небольшой группы цитокинов: IL-12, IL-23 и ИФН типа I и II [29].

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ

Создание ингибиторов JAK, обладающих уникальными механизмами действия, существенно расширило возможности фармакотерапии ИВЗ. Ингибиторы JAK (Jakinibs – джакинибы) представляют собой синтетические пероральные базисные (модифицирующие болезнь) препараты, обладающие схожей с биологическими препаратами эффективностью. Избирательное воздействие на внутриклеточные мишени сближает ингибиторы янус-киназ с ГИБП, но, в отличие от последних, ингибиторы янус-киназ не являются белками (моноклональными антителами или циркулирующими рецепторами). Ингибиторы янус-киназ представляют собой низкомолекулярные вещества, не обладающие иммуногенностью, а значит, не вызывающие образование нейтрализующих антител, которые могут снижать эффективность этой группы лекарственных препаратов [30].

Ингибиторы янус-киназ, подавляя сигнальный путь JAK – STAT, блокируют последующие события, связанные с активацией цитокинов I/II типа, что приводит к значимому снижению биологических эффектов цитокинов и других воспалительных медиаторов. В отличие от ГИБП, полностью блокирующих функцию определенного провоспалительного цитокина, например IL-6, ингибиторы янус-киназ модулируют сигнальную активность от различных биологически активных молекул. Соответственно, целью применения ингибиторов янус-киназ является обратимое снижение активности одного или нескольких изоферментов, а не полное выключение системы JAK – STAT в целом. Ингибиторы янус-киназ могут обладать различной селективностью в отношении разных изоформ фермента: так, блокада JAK1 и JAK3 в большей степени влияет на биологические эффекты провоспалительных цитокинов, поэтому препараты с преимущественным влиянием на эти изоферменты обладают свойствами базисных противовоспалительных препаратов и применяются при иммуновоспалительных заболеваниях. Ингибирование JAK2 уменьшает последствия гиперпродукции факторов роста (эритропоэтин, колониестимулирующие факторы и др.), поэтому препараты с такой селективностью могут быть эффективны при гематологических заболеваниях. В зависимости от селективности к различным изоформам ингибиторы JAK подразделяются на неселективные (панингибиторы) и селективные ингибиторы JAK. Первые ингибиторы янус-киназ – тофациитиниб и барицитиниб – считают неселективными, так как тофациитиниб оказывает дей-

ствие на JAK1, JAK2 и JAK3 и в меньшей степени на TYK2, а барицитиниб обладает наибольшей активностью в отношении JAK1 и JAK2 [31, 32].

В настоящее время разработаны и продолжают активно разрабатываться несколько ингибиторов JAK второго поколения, основным отличием которых от панингибиторов JAK является их селективность в отношении определенных изоформ JAK. Например, упадацитиниб (УПА), филготиниб, итацитиниб и др. относят к селективным ингибиторам янус-киназ JAK1. Применение селективных ингибиторов JAK, подавляющих активность преимущественно одной изоформы JAK, снижает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Например, селективные ингибиторы JAK1 могут вызывать более выраженную блокаду эффектов IL-6, принимающих участие в развитии многих ИВЗ, при этом существенно меньше влияя на гемоцитопоз, ассоциирующийся с JAK2 [25, 29, 33, 34].

Селективность действия ингибиторов янус-киназ проявляется относительной специфичностью в отношении определенных изоформ JAK, т. е. зависит от дозы препарата и его концентрации в крови, метода исследования, степени проникновения лекарственного вещества в ткани, генетических факторов и т. д. Например, увеличение концентрации селективного ингибитора JAK1 в крови, которая зависит не только от дозы, но и особенностей фармакокинетики у конкретного пациента, может сопровождаться малым воздействием и на другие изоформы JAK [35].

Многочисленные воспалительные дерматозы развиваются при непосредственном участии растворимых медиаторов воспаления, которые зависят от передачи сигналов JAK – STAT, и ингибирование этого пути с использованием ингибиторов JAK может быть важной терапевтической стратегией для этих заболеваний. Все больше данных свидетельствуют о том, что ингибиторы JAK эффективны в дерматологии при таких заболеваниях, как АтД, очаговая алопеция, витилиго, псориаз, ладонно-подошвенный пузыр, идиопатическая многоформная эритема, эозинофильный фасциит, саркоидоз с преимущественным поражением кожи [36, 37].

Таким образом, ингибиторы JAK – новый класс быстроразвивающихся противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов, эффективных при многих ИВЗ. Ингибиторы JAK, уникальный механизм действия которых связан с обратимым подавлением сигнала широкого спектра провоспалительных цитокинов, обеспечивают быстрый и стабильный эффект за счет влияния на разнообразные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития заболеваний.

В июне 2021 г. Министерство здравоохранения РФ одобрило применение УПА по показанию «лечение среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия»; препарат может применяться в монотерапии или в сочетании с топической терапией у взрослых в дозе 15 или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения, у подростков с массой тела не менее 40 кг в дозе 15 мг в сутки.

Основанием для регистрации УПА послужили результаты внушительной программы клинических исследований 3-й фазы с участием более 2500 пациентов во всем мире в трех глобальных ключевых исследованиях: Measure Up 1, Measure Up 2 (монотерапия УПА в дозе 15 мг или 30 мг в сутки) и AD Up (УПА в тех же дозах в комбинации с топическими глюкокортикостероидами (ТГКС)), 847, 836 и 901 пациент соответственно. В них принимали участие подростки в возрасте 12–17 лет и взрослые 18–75 лет. Все перечисленные исследования проводились в группах пациентов с АтД, имевших показания к системной терапии, включали 16-недельный двойной слепой плацебо-контролируемый период, а затем пациенты, получавшие плацебо, в продленном периоде были повторно рандомизированы 1 : 1 для приема УПА 15 или 30 мг. Первичными конечными точками во всех трех исследованиях было по крайней мере 75%-е снижение индекса площади поражения кожи экземой и степени ее тяжести (Eczema Area and Severity Index – EASI-75) и уменьшение валидизированной оценки тяжести проявлений АтД (vIGA-AD) до 0/1 (т. е. до состояния чистой или почти чистой кожи) на 16-й неделе. Вторичные конечные точки включали уменьшение зуда, определяемое как улучшение на ≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от исходного уровня, а также достижение EASI-90 и EASI-100 на 16-й неделе [38, 39].

Результаты исследования Measure Up 1 продемонстрировали высокую эффективность УПА в режиме монотерапии у больных АтД: среди пациентов, получавших УПА в дозах 15 и 30 мг, через 16 нед. терапии показатель EASI-75 был достигнут у 70 и 80% соответственно по сравнению с 16,3% пациентов в группе плацебо. Эффективность УПА на 16-й неделе лечения была сопоставима у взрослых и подростков, причем у подростков в возрасте от 12 до 18 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД доля достигших EASI-75 составила 71,4% (15 мг УПА) и 83,3% (30 мг УПА). Достижение индекса vIGA 0/1, свидетельствующее о регрессе кожного процесса до состояния чистой или почти чистой кожи, наблюдалось у 48,1 (15 мг УПА) и 62,0% (30 мг УПА) по сравнению с 8% пациентов, получавших плацебо. Клинически значимое снижение интенсивности кожного зуда ≥ 4 балла по ЧРШ было достигнуто через 16 нед. у значительно более высокой доли пациентов, получавших УПА в дозах 15 и 30 мг (52,2 и 60,0% соответственно), по сравнению с плацебо (12%). Сопоставимые данные по перечисленным показателям были достигнуты и в исследовании Measure Up 2. Стоит отметить, что уменьшение зуда – одного из самых мучительных проявлений АтД – наблюдалось уже через 1 нед. после начала терапии УПА (Measure Up 1: 15,0% в группе УПА 15 мг, 19,6% в группе 30 мг и 0,4% в группе плацебо; Measure Up 2: 7,4% в группе УПА 15 мг, 15,7% в группе 30 мг, и 3,6% в группе плацебо) и сохранялось на всем протяжении лечения. У части пациентов уменьшение зуда по ЧРШ максимальной интенсивности зуда на ≥ 4 балла отмечалось уже на следующий день после начала лечения УПА 30 мг (8–12%) в сравнении с плацебо (1–4%) и через день на УПА 15 мг (12–16%) в сравнении с пла-

цебо (3%) соответственно [38]. Высокая эффективность обеих доз УПА была продемонстрирована и по достижении ответа EASI-75 через 2 нед. по сравнению с плацебо (Measure Up 1: 38,1% в группе УПА 15 мг, 47,4% в группе 30 мг и 3,6% в группе плацебо; Measure Up 2: 33,0% в группе УПА 15 мг, 44,0% в группе 30 мг и 3,6% в группе плацебо) [38].

Исследование 3-й фазы AD Up посвящено изучению эффективности и безопасности сочетанного применения УПА в дозе 15 и 30 мг в сутки с ТГКС у подростков и взрослых со среднетяжелым и тяжелым АтД. В исследовании принял участие 901 пациент, который получал УПА в дозе 15 мг и ТГКС (n = 300), УПА 30 мг и ТГКС (n = 297) или плацебо и ТГКС (n = 304). Первичные результаты плацебо-контролируемого периода AD Up, опубликованные на 16-й неделе лечения, показали высокую эффективность комбинированной терапии с использованием УПА. Так, доля пациентов, достигших EASI-75, была значительно выше в группах, получавших УПА 15 и 30 мг (64,6 и 77,1% соответственно) по сравнению с плацебо (26,4%). Аналогичная динамика по результатам vIGA-AD 0/1 продемонстрирована у 40 и 59% пациентов в группах УПА 15 и 30 мг в сочетании с ТГКС и у 11% в группе плацебо. Снижение интенсивности зуда на ≥ 4 балла по ЧРШ уже через 1 нед. была значительно выше у пациентов, получавших 15 и 30 мг УПА с терапией ТГКС, чем в группе плацебо с ТГКС (12,2, 19,2, 3,1% соответственно). Кроме того, в обеих группах УПА был продемонстрирован стероид-сберегающий эффект: большее количество дней без стероидов при сохранении результата очищения кожи (EASI-75) в сравнении с группой плацебо [39].

В целом продемонстрированная через 16 нед. эффективность УПА в дозе 15 и 30 мг в комбинации с ТГКС сохранялась и до 52-й недели лечения: пропорции пациентов, достигших EASI-75, составили 50,8 и 69,0% соответственно, регресс высыпаний по индексу vIGA-AD 0/1 продемонстрирован у 33,5 и 45,2%, уменьшение зуда ≥ 4 балла по ЧРШ от исходного уровня наблюдался у 45,3 и 57,5% пациентов соответственно. Высокие результаты были показаны через 52 нед. лечения и для более строгих показателей – EASI-90 (37,7 и 55,4%) и EASI-100 (13,1 и 23,6%).

В группе пациентов, получавших до 16-й недели плацебо и ТГКС и продолживших терапию УПА и ТГКС, достижение регресса индекса EASI на 75% от исходного уровня на 52-й неделе лечения было отмечено у 79,1% пациентов, получавших 15 мг в сутки, и у 84,7%, пролеченных дозой 30 мг в сутки. Регресс кожного процесса отмечался после добавления УПА к стандартной терапии ТГКС и по показателям EASI-90, EASI-100, vIGA-AD 0/1, уменьшению выраженности зуда по ЧРШ.

Представленные в исследовании AD Up результаты указывают на долгосрочную эффективность комбинированной терапии ТГКС и УПА, и хотя статистических сравнений между дозами не проводилось, четкая зависимость «доза – реакция» наблюдалась со 2-й по 52-ю неделю лечения: пациенты, получавшие УПА 30 мг, демон-

стрировали лучшие показатели по всем конечным точкам [40].

Согласно проведенному субанализу результатов трех регистрационных исследований III фазы (Measure Up 1, 2 и AD Up), на 16-й неделе частота достижения EASI-75 и vIGA-AD 0/1 при применении УПА в дозе 15 и 30 мг у всех пациентов была схожей независимо от возраста, пола, расовой принадлежности, индекса массы тела, степени тяжести АтД, поражения площади поверхности тела, наличия сопутствующей атопии или бронхиальной астмы в анамнезе, а также системной терапии и применения циклоспорина в предшествующий период [41, 42].

В настоящее время все три регистрационных исследования перешли в фазу продленного слепого периода.

Еще одним этапом клинических испытаний стало проведение 24-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования Heads Up по сравнению эффективности и безопасности УПА и дупилумаба при среднетяжелом и тяжелом АтД у 692 взрослых пациентов. Пациенты были рандомизированы в две группы и получали УПА внутрь в дозе 30 мг один раз в сутки (1-я группа) или дупилумаб подкожно в дозе 300 мг один раз в 2 недели (2-я группа). В качестве первичной конечной точки выбрано улучшение индекса EASI как минимум на 75% на 16-й неделе лечения. EASI-75 достигли 71,0% участников из 1-й группы и 61,1% – из 2-й. Все вторичные конечные точки также продемонстрировали превосходство УПА по сравнению с дупилумабом, в т. ч. процентное уменьшение выраженности зуда по ЧРШ уже на 1-й неделе (на 31,4% в 1-й группе и на 8,8% во 2-й), достижение EASI-75 уже на 2-й неделе (43,7% пациентов в группе УПА и 17,4% в группе дупилумаба), позволив добиться более высокого уровня очищения кожи и облегчения зуда и быстрого начала действия по сравнению с дупилумабом [43].

В опубликованном J.I. Silverberg et al. [44] обзоре литературы и сетевом метаанализе по эффективности различных препаратов для системной терапии АтД средней и тяжелой степени, включавшем 19 рандомизированных контролируемых исследований 2-й и 3-й фазы, краткосрочная (12–16 нед.) эффективность в режиме монотерапии по динамике EASI-50 была максимальной для УПА 30 мг (83,6% пациентов достигли $\geq 50\%$ улучшения EASI), за которым следовали аброцитиниб 200 мг (74,6%), УПА 15 мг (70,5%), дупилумаб 300 мг каждые 2 нед. (63,4%) и аброцитиниб 100 мг 1 раз в сутки (56,7%). Сопоставимые тенденции наблюдались в ответах EASI-75 и EASI-90.

Изучение вопросов безопасности и мониторингование нежелательных явлений (НЯ) УПА в режиме монотерапии и в комбинации с ТГКС, проведенные во время двойного слепого 16-недельного периода всех исследований, продемонстрировали хорошую переносимость препарата в дозах 15 и 30 мг в сутки. На фоне сочетанного применения УПА и ТГКС частота НЯ, приведших к отмене исследуемого препарата (по 1% в группах УПА и ТГКС и 2% в группе плацебо и ТГКС) и серьезные НЯ (1–2% в группах УПА и ТГКС и 3% в группе плацебо и ТГКС) были

одинаковыми в группах лечения. Наиболее часто регистрируемыми НЯ, возникающими при лечении ($\geq 5\%$ в любой группе терапии), были акне, которые в среднем возникали у 10–14% больных; назофарингит (5–8%), инфекции верхних дыхательных путей (7–12%), были зарегистрированы немногочисленные случаи возникновения герпеса полости рта, незначительного повышения уровня креатинфосфокиназы в крови (3–6%), головные боли (4–7%) [38]. При использовании УПА в режиме монотерапии в течение 16 нед. частота и характер НЯ в группах терапии и плацебо были сопоставимыми, обратимыми и редко требовали прекращения лечения [38].

Обе дозировки УПА хорошо переносились, профиль безопасности на протяжении 52 нед. в целом соответствовал таковому плацебо-контролируемого периода. Наиболее частыми НЯ ($\geq 10\%$ в любой группе лечения) были акне, ринофарингит, связанное с физической нагрузкой повышение креатинфосфокиназы в крови и инфекции верхних дыхательных путей [40].

Таким образом, стоя перед выбором лекарственного препарата для терапии пациентов с тяжелым и среднетяжелым АтД, необходимо учитывать сложность патогенеза, многообразие факторов, определяющих эндотип и фенотип АтД, а также степень влияния проявлений АтД (зуда, клинических признаков и ухудшения качества жизни) на повседневную жизнь конкретного пациента. Применение новых таргетных препаратов, избирательно воздействующих на внутриклеточные мишени и подавляющих сигналы от множества ключевых цитокинов, а не только IL-4/IL-13, патогенетически обосновано. Это позволит обеспечить комплексный универсальный контроль за симптомами болезни и улучшить качество жизни пациентов независимо от их исходных характеристик, факторов, определяющих эндотип и фенотип АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД, особенно формы, рефрактерные к лечению топическими препаратами, относят к хроническим тяжелым системным заболеваниям кожи. Несмотря на доступные методы терапии, пациенты продолжают страдать от сильного зуда и кожных симптомов, существенно ухудшающих качество жизни. Многие цитокины, играющие центральную роль в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний, передают сигнал по пути JAK – STAT (преобразователи сигналов янус-киназы и активаторы транскрипции). УПА – селективный обратимый ингибитор JAK1 – представляет собой уникальную возможность для расширения терапевтических опций системного таргетного лечения среднетяжелого и тяжелого АтД у подростков с 12 лет и взрослых благодаря достижению высоких уровней очищения кожи (EASI-75, EASI-90 и EASI-100), быстрому началу и в то же время стойкому действию, пероральному применению, благоприятному профилю «польза/риск» и переносимости при долгосрочной терапии. 

Поступила / Received 22.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2022

Принята в печать / Accepted 11.02.2022

Список литературы / References

- Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.). *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 656 с. Khaitov R.M., Ilyina N.I. (eds.). *Allergology and immunology: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 656 p. (In Russ.)
- Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я. и др. Согласительный документ АДАИР: atopический дерматит у детей – обновление 2019 (краткая версия). Часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020;60(1):4–25. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>. Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Y. et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children – update 2019 (short version). Part 1. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;60(1):4–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
- Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., Barington T., Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836–845. <https://doi.org/10.1111/all.12619>.
- Gustafsson D., Sjöberg O., Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55(3):240–245. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x>.
- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>.
- Schneider L., Hanifin J., Boguniewicz M., Eichenfield L.F., Spergel J.M., Dakovic R., Paller A.S. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol Trial*. 2016;33(4):388–398. <https://doi.org/10.1111/pde.12867>.
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Вишнева Е.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):279–294. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Vishneva E.A. et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.
- Boothe W.D., Tarbox J.A., Tarbox M.B. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21–37. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_3.
- Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(1):8–16. <https://doi.org/10.1159/000370220>.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):83–1494. <https://doi.org/10.1056/NEJMr074081>.
- Lam J., Friedlander S.F. Atopic dermatitis: a review of recent advances in the field. *Pediatric Health*. 2008;2(6):733–747. <https://doi.org/10.2217/17455111.2.6.733>.
- Civelek E., Sahiner U., Yüksel H., Boz A., Orhan F., Uner A. et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 0–11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunology*. 2011;21(4):270–277. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue4/3.pdf>.
- Odiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., Robertson C.F., Asher M.I. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunology*. 2009;124(6):1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.009>.
- Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(4):8–32. <https://doi.org/10.25208/vdv1261>. Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2021;97(4):8–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1261>.
- Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. Современные возможности терапии больных атопическим дерматитом ингибиторами янус-киназы. *Лечащий врач*. 2021;9(24):68–71. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.9.012>. Zilberberg N.V., Kokhan M.M., Keniksfest Yu.V. New possibilities of the therapy of patients with atopic dermatitis with Janus kinase inhibitors. *Lechaschi Vrach*. 2021;9(24):68–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.9.012>.
- Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. и др. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(6):432–443. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145>. Murashkin N.N., Namazova-Baranova L.S., Opryatyn L.A., Epishev R.V., Materikin A.I., Ambarchian E.T. et al. Biologic Therapy of Moderate and Severe Forms of Atopic Dermatitis in Children. *Current Pediatrics*. 2020;19(6):432–443. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145>.
- Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med*. 1997;337(24):1720–1725. <https://doi.org/10.1056/NEJM199712113372403>.
- Noval Rivas M., Burton O.T., Wise P., Charbonnier L.M., Georgiev P., Oettgen H.C. et al. Regulatory T cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity*. 2015;42(3):512–523. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.004>.
- Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии. *Медицинский алфавит*. 2019;1(7):29–32. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7\(382\)-29-32](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32). Kruglova L.S., Gensler E.M. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet*. 2019;1(7):29–32. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7\(382\)-29-32](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32).
- Honzke S., Wallmeyer L., Ostrowski A., Radbruch M., Mundhenk L., Schäfer-Korting M. et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):631–639. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.007>.
- Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., O'Mahony L., Leung D.Y.M., Muraro A. et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities – 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>.
- Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В. Особенности микробиома кожи у детей с атопическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(5):304–309. <https://doi.org/10.15690/pf.v16i5.2060>. Murashkin N.N., Materikin A.I., Opryatyn L.A., Epishev R.V., Ambarchian E.T., Ivanov R.A., Fedorov D.V. Features of Cutaneous Microbiome in Children with Atopic Dermatitis and New Pathogenetic Therapy Options. *Pediatric Pharmacology*. 2019;16(5):304–309. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v16i5.2060>.
- Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Ilyina N.I., Alekseyeva E.A., Ambarchian E.T. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
- Klonowska J., Glerf J., Nowicki R.J., Trzeciak M. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3086. <https://doi.org/10.3390/ijms19103086>.
- Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацинитиб. *Современная ревматология*. 2014;8(1):39–44. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>. Karateev D.E. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2014;8(1):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>.
- Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелолифолиеративных новообразований. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):314–325. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325>. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biology of myeloproliferative malignancies. *Klinicheskaya Onkogematologiya/Clinical Oncohematology*. 2016;9(3):314–325. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325>.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Мисюк А.С. Российский и международный опыт применения ингибитора янус-киназы при ревматоидном артрите. *Медицинский совет*. 2017;(10):87–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-87-92>. Karateev D.E., Luchikhina E.L., Misiuk A.S. Russian and international experience in the application of the Janus-kinases inhibitor in rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(10):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-87-92>.
- Широкова И. Ингибиторы янус-киназы в терапии ревматоидного артрита – новые возможности и перспективы. *Ремедиум*. 2020;(7–8):42–46. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-7-8-42-46>. Shirokova I. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: new opportunities and perspectives. *Remedium*. 2020;(7–8):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-7-8-42-46>.

29. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):98–107. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000406>.
- Nasonov E.L. New directions of pharmacotherapy of immune – inflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(8):98–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000406>.
30. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Достижения и перспективы применения малых молекул в терапии ревматоидного артрита. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(7):24–31. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/dostizheniya_i_perspektivy_primeneniya_malykh_molekul_v_terapii_revmatoidnogo_artrita.html.
- Mazurov V.I., Belyayeva I.B. Achievements and Prospects for the Use of Small Molecules in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(7):24–31. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/dostizheniya_i_perspektivy_primeneniya_malykh_molekul_v_terapii_revmatoidnogo_artrita.html.
31. Насонов Е.Л., Лила А.М. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304–316. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2898>.
- Nasonov E.L., Lila A.M. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304–316. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2898>.
32. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лила А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214–224. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2880>.
- Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (part II). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214–224. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2880>.
33. Новиков П.И., Шевцова Т.П., Шеголева Е.М., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(1):51–60. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.
- Novikov P.I., Shevtsova T.P., Shchegoleva E.M., Moiseev S.V. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(1):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.
34. Белоглазов В.А., Гончаров Г.С., Шадуру Д.В. Ингибиторы Janus-киназ. Перспективы и опыт применения в мировой клинической практике. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(4):95–104. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37279019>.
- Beloglazov V.A., Goncharov G.S., Shaduro D.V. Janus-kinase inhibitors. perspective and experience of application in the global clinical practice. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2018;21(4):95–104. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37279019>.
35. Virtanen A.T., Haikarainen T., Raivola J., Silvennoinen O. Selective JAKinibis: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15–32. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w>.
36. Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736–744. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.005>.
37. Hosking A.M., Juhasz M., Mesinkovska N.A. Topical Janus kinase inhibitors: A review of applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):535–544. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.018>.
38. Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., Papp K.A., Pangan A.L., Blauvelt A. et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151–2168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2).
39. Reich K., Teixeira H.D., de Bruin-Weller M., Bieber T., Soong W., Kabashima K. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169–2181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00589-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00589-4).
40. Silverberg J.I., de Bruin-Weller M., Bieber T., Soong W., Kabashima K., Costanzo A. et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;145:6749(21)01212–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.036>.
41. Thyssen J. Efficacy of Upadacitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Stratified Analysis From Three Phase 3 Trials by Key Baseline Characteristics. *European Academy of Dermatology and Venerology Congress*. 2021. P0183.
42. Simpson E.L. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 From Replicate, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies: Measure Up 1 and Measure Up 2. Poster. *Dermatology Education Foundation (DEF) Essential Resource Meeting (DERM2021)*. 2021.
43. Blauvelt A., Teixeira H.D., Simpson E.L., Costanzo A., De Bruin-Weller M., Barbarot S. et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047–1055. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3023>.
44. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrback K., Mickel K., Cappelleri J.C., Romero W. et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1797–1810. <https://doi.org/10.1111/jdv.17351>.

Информация об авторах:

Ковалева Юлия Сергеевна, д.м.н., заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru

Оробей Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; orobei77@mail.ru

Зяблицкая Надежда Константиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; oceann7@yandex.ru

Information about the authors:

Yuliya S. Kovaleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru

Mariia V. Orobei, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; orobei77@mail.ru

Nadezhda K. Zyablitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; oceann7@yandex.ru