

Современный взгляд на патогенез и лечение атопического дерматита у взрослых. Опыт применения ингибитора JAK барицитиниба у пациентов с атопическими дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения

Е.В. Свечникова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

С.Е. Жуфина¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

Е.Ю. Евдокимов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>, evdokimovevg@yandex.ru

¹ Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Резюме

Атопический дерматит является распространенным, хроническим, иммуновоспалительным заболеванием, изучение патогенеза которого в последнее время шагнуло далеко вперед и послужило толчком для создания новых лекарственных препаратов. В течение последних 10–15 лет в клинической практике достаточно актуальна проблема выбора терапии для пациентов со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом, которая давала бы стойкий положительный эффект и обладала бы благоприятным профилем безопасности для пациентов, в т. ч. с сопутствующими заболеваниями. Рассмотрены основные звенья патогенеза атопического дерматита и подход к ведению взрослых пациентов с атопическими дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Разобрана роль JAK и сигнального пути JAK-STAT в механизмах воспаления при атопическом дерматите. В статье приведены два клинических случая успешного лечения пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения ингибитором JAK барицитинибом, у которых наблюдался недостаточный ответ на стандартную базисную противовоспалительную терапию. В первом случае было проведено лечение пациентки 32 лет, которая больна с раннего детского возраста с последующей длительной ремиссией и обострением заболевания в 2016 г., когда заболевание стало носить часто рецидивирующий характер. Во втором случае пациент 45 лет отмечал частые рецидивы заболевания с 16-летнего возраста. Быстрый и стабильный результат в обоих случаях был достигнут при лечении барицитинибом. При этом препарат показал благоприятный профиль безопасности и удовлетворительную переносимость.

Ключевые слова: атопический дерматит, системная терапия, ингибитор JAK, барицитиниб

Для цитирования: Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Евдокимов Е.Ю. Современный взгляд на патогенез и лечение атопического дерматита у взрослых. Опыт применения ингибитора JAK барицитиниба у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. *Медицинский совет.* 2022;16(6):193–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-193-201>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current views on the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis in adults. Experience with the JAK inhibitor baricitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis

Elena V. Svechnikova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

Evgenii Y. Evdokimov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2694-8900>, evdokimovevg@yandex.ru

¹ Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

³ Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a common, chronic, immunoinflammatory disease, the study of the pathogenesis of which has recently stepped forward and served as the impetus for the development of new drugs. For the last 10–15 years, in clinical practice, the choice of therapy for patients with moderate and severe atopic dermatitis, which would provide a stable positive effect and possess a favorable safety profile for patients, including those with comorbidities, has become a rather pressing problem. The main links in the pathogenesis of atopic dermatitis and an approach to the management of adult patients with moderate to severe atopic dermatitis are considered. The role of JAK and the JAK-STAT signaling pathway in the mechanisms of inflammation in atopic dermatitis is discussed. The article presents two clinical cases of successful treatment of patients with moderate to severe atopic dermatitis with the JAK inhibitor baricitinib, who had an insufficient response to standard baseline anti-inflammatory therapy. The first case involved the treatment of a 32-year-old patient, who had been ill since early childhood, followed by a long remission and exacerbation in 2016 when the disease began to have a frequent relapsing character. In the second case, a 45-year-old patient had had frequent relapses since the age of 16. Fast and stable results in both cases were achieved with treatment with baricitinib. The drug showed a favorable safety profile and satisfactory tolerability.

Keywords: atopic dermatitis, systemic therapy, inhibitor JAK, baricitinib

For citation: Svechnikova E.V., Zhufina S.E., Evdokimov E.Yu. Current views on the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis in adults. Experience with the JAK inhibitor baricitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):193–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-193-201>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – распространенное хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи с рецидивирующим течением. Порядка 20–25% пациентов с АтД являются детьми, а 7–10% приходится на долю взрослого населения. Большинство симптомов АтД появляется в течение первого года жизни, это занимает примерно 60% случаев. В 30% случаев первые симптомы АтД появятся в период между первым и пятым годами жизни и в 10% случаев после шестого года жизни [1]. Однако заболевание может проявиться уже и у взрослого. Симптомами АтД являются зудящие экзематозные высыпания в классических местах (локализация зависит от возраста пациента: щеки и разгибательные поверхности конечностей у младенцев, сгибательные поверхности конечностей у детей и взрослых, но в целом поражены могут быть любые участки кожного покрова). Зуд, сухость кожи, болезненность в области высыпаний, нарушение сна – все эти симптомы значимо влияют на качество жизни пациентов и приводят к ухудшению повседневной деятельности, сопровождаясь повышенной тревожностью и риском развития как депрессии, так и других психических расстройств, особенно при средней и тяжелой степени АтД [2]. С учетом потерянных лет здоровой жизни (DALY = годы жизни с поправкой на инвалидность) АтД представляет собой кожное заболевание с самым сильным ухудшением продолжительности жизни при хорошем здоровье. По данным Global-2010, согласно исследованию бремени болезней АтД несет в себе один из самых высоких показателей заболеваемости во всем мире, сравнимый с другими хроническими состояниями, такими как сахарный диабет и муковисцидоз [3].

АтД связан с несколькими атопическими и неатопическими коморбидными состояниями. Чаще всего сопутствующими заболеваниями являются аллергический

ринит и бронхиальная астма (диагностируются у ¼–½ пациентов с АтД) [4].

Предположительно, АтД включает в себя множество подтипов с четкими и частично совпадающими патофизиологическими механизмами с разной степенью нарушения эпидермального барьера, активации различных субпопуляций Т-клеток и дисбиозом комменсальной микробиоты кожи, которые взаимодействуют и способствуют возникновению различных клинических проявлений. Таким образом, в сложном патогенезе АтД можно выделить три основных направления: нарушение кожного барьера, иммунологических реакций и микробиоты кожи. Фенотипически АтД неоднородное заболевание и может быть спровоцировано факторами окружающей среды у генетически предрасположенных лиц с нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета [5].

Дефекты кожного барьера происходят за счет нарушения процессов ороговения, повышенной активности протеолитических ферментов, нарушения липидного состава кожного сала, мутаций в генах филаггрина, лорикрина, корнулина, репетина. Многообразие нарушений барьерных свойств кожи влечет за собой такие изменения, как увеличение проницаемости кожного барьера, повышение трансэпидермальной потери воды, снижение в роговом слое количества керамидов, и способствует более легкому проникновению аллергенов, что приводит к сенсибилизации и, в свою очередь, провоцирует ряд иммунологических реакций воспаления [6].

Еще одним фактором в поддержании хронического воспаления в коже при АтД является дисбиоз и скудное физиологическое разнообразие микробиоты кожи. Тяжесть течения АтД коррелирует с преобладанием на коже пациентов вирулентных штаммов *Staphylococcus aureus*, заражение которыми происходит вследствие недостатка антимикробных пептидов и нарушения врожденного иммунитета при АтД. Адгезированный

на коже *St. aureus* нарушает целостность эпидермального кожного барьера, активируя работу протеаз кожи и синтезируя суперантигены (SEA, SEB, SEC и токсин-1 синдрома токсического шока (TSST 1)), и тем самым обуславливает тяжесть течения и поддержание стойкого воспалительного процесса в коже. Суперантигены *St. aureus* активируют Th-лимфоциты (Th2) без предварительной презентации на поверхности антигенпредставляющих клеток и запускают выброс цитокинов (IL36, IL17, IL31, TSLP), избыток которых приводит к системной токсичности и подавлению адаптивного иммунного ответа, что выгодно для патогенных микроорганизмов и требует иммуносупрессивной терапии [7–9].

Иммунологические нарушения при АтД обусловлены дефектами в системах врожденного и адаптивного иммунного ответа. Основной патологический путь при АтД основан на активации Th2-воспалительного процесса. Хотя известно, что цитокины, активируемые Th17, Th22 и Th1, также участвуют в процессе воспаления при АтД. Преобладающий путь воспаления может зависеть от фазы заболевания, возраста пациента и этнического происхождения. Такие триггерные факторы, как механические травмы, аллергены и инвазивная микробиота, способствуют запуску и ускорению иммунных механизмов в коже больного, вызывая быструю реакцию увеличения экспрессии IL-25 и IL-33 в системе врожденного иммунитета кожи, дополнительно активируя каскад ответа лимфоцитов Th-2 в виде повышенной секреции таких цитокинов, как IL4, IL-5, IL-13 и IL-31. Вместе с тем IL-4, IL-13 и IL-22 усиливают ответ лимфоцитов Th2 и подавляют экспрессию белков рогового слоя (FLG – филаггрин, LOR – лорикрин, PPL – периплакин и клаудин) и белков защитного эпителиального барьера, а также приводят к нарушению терминальной дифференцировки кератиноцитов. IL-31, который наряду с такими медиаторами, как гистамин, триптаза и нейропептиды, участвует в формировании порочного цикла «зуд – царапина» и в больших количествах обнаруживается в очагах поражениях кожи именно в острый период АтД. IL-5, способствуя притоку эозинофилов, поддерживает воспалительный процесс.

Современные исследования показали, что в модуляции острой фазы воспаления при АтД играют роль не только лимфоциты Th2 и Th22, но и лимфоциты Th17 и ассоциированные с ними цитокины IL-17 и IL-23. Также лимфоциты Th17 могут способствовать повышенной активности IL-4 в очагах воспаления, который является одним из медиаторов, поддерживающих зуд.

Таким образом, острая фаза АтД в основном вызвана активацией лимфоцитов Th2, Th17 и Th22. В поддержании хронического течения заболевания основным компонентом являются лимфоциты Th1. Активация пути лимфоцитов Th1 связана с активацией интерферона (IFN) гамма и IL-12, которые способствуют поддержанию воспаления в хронической фазе и способствуют процессу апоптоза кератиноцитов.

Воспаление характеризуется не только Т-клетками, но и цитокинами самих кератиноцитов, такими как TSLP (стромальный лимфопозитин тимуса) и IL-17C, клетками

врожденной иммунной системы, такими как ILC2 (врожденные лимфоидные клетки типа 2) и дендритные клетки [10–13].

Реализация Т-хэлперного иммунного ответа осуществляется за счет преобразования сигналов посредством Янус-киназ (JAK), пре- и активации пути транскрипции (STAT).

JAK представляют собой семейство рецептор-ассоциированных киназ. Название «Janus kinase» основано на имени римского бога Janus, бога начала и конца, который чаще всего изображается двуглавым. Здесь можно провести параллели с двумя соседними киназными доменами JAK.

У млекопитающих выделяют четыре различных JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (тирозинкиназа-2). Функция JAK тесно связана с цитоплазматическими факторами транскрипции STAT (преобразователь сигнала и активатор транскрипции), семь из которых описаны в настоящее время (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A/5B и STAT6). Сигнальный путь JAK-STAT опосредует внеклеточные сигналы в ядро внутриклеточно и индуцирует транскрипцию широкого спектра генов. Связывание молекул с соответствующим рецептором приводит к активации соответствующих JAK, а затем к фосфорилированию тирозина в рецепторе. Активируется связывание STAT, которые также фосфорилируются JAK. Активированные STAT впоследствии индуцируют транскрипцию различных генов в ядре. Многие различные провоспалительные цитокины (включая IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31) вызывают свои патофизиологические функции через путь JAK-STAT.

TYK2, JAK2 и STAT4, которые являются компонентами пути IL-12, необходимы для дифференцировки клеток Th1. JAK1, JAK3 и STAT6, которые являются компонентами пути IL-4, имеют решающее значение для дифференцировки Th2. Однако JAK2 также играет критическую роль в активации Th2-ассоциированного рецептора IL-5. Более того, STAT3 и STAT5 играют роль в сигнальном пути IL-4. JAK коллективно участвуют в передаче сигнала более 50 цитокинов и факторов роста. Передача сигналов нескольких цитокинов, которые, как было показано, имеют патофизиологическое значение при АтД, также опосредуется через JAK-ассоциированные рецепторы, что делает JAK потенциальными терапевтическими мишенями [14].

В настоящее время терапия АтД основана на применении эмоленов, топических противовоспалительных средств (глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина), антигистаминных препаратов, по показаниям антибиотиков. Системная терапия для пациентов с АтД средней и тяжелой степени тяжести остается сложной и ограниченной по выбору препаратов. Лечение системными кортикостероидами ограничено по времени (рекомендованы короткие курсы). До недавнего времени такие препараты, как циклоспорин, метотрексат, азатиоприн и микофенолат-мофетил, были препаратами выбора для системной терапии и фототерапии, однако они имеют ограниченные эффективность и профиль безопасности при длительном применении [15].

Более глубокое понимание патогенеза АтД, особенно фокусирование на искаженной иммунной активации, привело к расширению терапевтических возможностей для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам) недавно одобрили два таргетных препарата: в 2016 г. кризаборол (местный PDE4i) и в 2017 г. дупилумаб (инъекционный ингибитор IL-4Rα). В Российской Федерации дупилумаб был зарегистрирован в апреле 2019 г. для лечения АтД средней и тяжелой степени у взрослых пациентов [16].

Прогресс в изучении патофизиологии иммуноопосредованных заболеваний (АтД, псориаз, красная волчанка, очаговая алопеция, гангренозная пиодермия, реакции «трансплантат против хозяина» и синдрома гипер-IgE) стал толчком к разработке ряда ингибиторов JAK.

В 2011 г. был одобрен первый ингибитор JAK1 и JAK2 для лечения первичного и вторичного миелофиброза – руксолитиниб. В том же году FDA одобрило второй ингибитор JAK тофациитиниб (JAK1 и JAK3) для лечения ревматоидного артрита. Оклацитиниб (селективный JAK1) для лечения АтД у собак был одобрен еще в 2013 г., после чего были одобрены барицитиниб (JAK1/JAK2) и упадациитиниб (JAK1) по ревматологическим показаниям. В ноябре 2020 г. барицитиниб стал первым ингибитором JAK, одобренным EMA для лечения АтД у людей.

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) и рекомендован для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД у взрослых. Механизм действия барицитиниба основан на обратимом селективном ингибировании АТФ-связывающего кармана JAK1 и JAK2, частично ингибируя ферментную активность JAK1 и JAK2, снижая, таким образом, фосфорилирование и активацию белков STAT в следующих звеньях сигнального пути.

Благодаря своей химической структуре и размеру барицитиниб может вводиться перорально, метаболизируясь в печени, быстро достигает максимальной концентрации в плазме ($C_{max} = 94-112$ нМ (4 мг 1 р/сут) в течение 1,5 ч после приема, выведение происходит в основном за счет почечной экскреции (в среднем 64,1% препарата выводится в неизменном виде с мочой)¹.

Барицитиниб показал высокую эффективность и хороший профиль безопасности в ряде глобальных клинических исследований.

В исследовании BREEZE-AD7 II фазы приняли участие 329 пациентов с умеренной и тяжелой степенью АтД, которые получали барицитиниб в дозе 4 мг/сут в комбинации с топическими кортикостероидами, у 48% пациентов было зарегистрировано достижение ответа EASI75 к 16-й нед. (снижение площади и тяжести кожных поражений как минимум на 75% к 16-й нед. лечения) и у 43% пациентов при терапии 2 мг барицитиниба в сутки.

У 44% пациентов было зарегистрировано существенное клинически значимое снижение выраженности зуда к 16-й нед., что оценивали на основании процента пациентов, у которых регистрировали улучшение результата оценки выраженности зуда по шкале NRS на ≥ 4 балла. Уменьшение зуда отмечалось уже на первой неделе, а именно на 2-й день лечения. Снижение выраженности болезненности кожи по шкале NRS отмечалось уже на 2-й день лечения барицитинибом в сочетании с топическими кортикостероидами и на 7-й день лечения снизилось на 36 и 42% в группах, получавших 2 и 4 мг барицитиниба соответственно. Уменьшение зуда и болезненности привело к нормализации сна – по результатам оценки пункта 2 шкалы ADSS пациенты отмечали снижение количества ночных пробуждений уже в течение 1-й нед. лечения. Частота пробуждений снизилась на 58 и 68% в группах, принимающих 2 и 4 мг барицитиниба соответственно. У 73 и 61% пациентов (получавших 2 и 4 мг барицитиниба) к 16-й нед. лечения отмечалось улучшение результата по опроснику DLQI на ≥ 4 балла, т. е. значительное повышение уровня качества жизни [17, 18].

Результаты двух независимых многоцентровых двойных слепых исследований III фазы (BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2) были опубликованы в январе 2020 г. Целью исследований было оценить эффективность барицитиниба у пациентов с АтД средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с неадекватным ответом на стандартную топическую терапию. Барицитиниб в различных дозах (1, 2, 4 мг) или плацебо в течение 16 нед. получали 1 239 пациентов. Первичная конечная точка была определена с помощью глобальной оценки исследователя (IGA) от 0 до 1, что эквивалентно полному или почти полному заживлению, с улучшением на 2 или более балла по сравнению с оценками базовых посещений. Таким образом, больше пациентов, получавших 4 или 2 мг в день, достигли первичной конечной точки, чем в группе плацебо (при дозе 4 мг в группе BREEZE-AD1 16,8% по сравнению с плацебо – 4,8%, а в группе BREEZE-AD2 13,8% по сравнению с плацебо – 4,5%). Другие вторичные конечные точки включали EASI-75 и EASI-90, уменьшение зуда и боли, улучшение ночного сна и повышение качества жизни. Все вышеперечисленные вторичные конечные точки были значительно улучшены в группах пациентов, получавших 4 мг. В частности, в обоих исследованиях наблюдалось быстрое облегчение зуда, которое было очевидным при приеме 4 мг по сравнению с группой плацебо всего через 1 нед. Кроме того, была показана лучшая эффективность при дозировке 4 мг по сравнению с дозировками 1 и 2 мг. Это привело к утвержденной дозировке 4 мг. Дозировка 2 мг рекомендуется особенно для пациентов старше 75 лет, для пациентов, страдающих рецидивирующими инфекциями или с нарушениями функции почек² [17].

Метаанализ восьми исследований, опубликованных в 2021 г., показал хороший общий профиль безопасности барицитиниба. Наиболее частыми побочными явлениями

¹ European Medicines Agency. Olumiant. Updated 2020. Date of access: April 9, 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>.

² Olumiant. Prescribing information. Eli Lilly and Company; 2018. Reference ID: 4271150. Accessed March 28, 2020.

● **Рисунок 1.** Пациентка К. Клиническая картина до начала лечения барицитинибом
 ● **Figure 1.** Patient K. Clinical picture before baricitinib treatment



были инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит) и вируса простого герпеса легкой и средней степени тяжести, инфекции мочевыводящих путей и головные боли, которые значительно чаще встречались в группе активного агента, независимо от дозы. Герпетическая экзема наблюдалась у 4 из 743 (0,5%) пациентов в группе плацебо и у 32 из 2 531 (1,4%) пациента в группах барицитиниба. При рассмотрении различных доз барицитиниба повышенный риск герпетической экземы наблюдался только в группе принимавших 4 мг. При анализе лабораторных исследований отмечено повышение уровня креатинкиназы (4 мг барицитиниба: 23,8%; 2 мг барицитиниба: 19,3% по сравнению с плацебо: 10,3%), которые были клинически бессимптомными, а также повышение уровня липидов в крови. Повышенного риска тромбоэмболических осложнений, МАСЕ или перфорации органов ЖКТ при применении барицитиниба 2 или 4 мг не отмечено³ [14].

Преимуществами терапии барицитинибом являются удобный пероральный способ приема и быстрое начало действия, включая облегчение зуда и болезненности, улучшение качества сна и жизни. Кроме того, барицитиниб является альтернативой другим системным препаратам для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД в случае потери эффективности или непереносимости лечения.

В данной статье представлен успешный опыт лечения АтД препаратом барицитиниб пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка К., 32 года, больна АтД с раннего детского возраста с последующей длительной ремиссией и обострением заболевания в 2016 г., которое отметила после контакта с кошкой. С данного момента заболевание стало носить хронический, часто рецидивирующий характер. Пациентка регулярно наблюдалась у дерматолога и аллерголога с диагнозом «атопический дерматит, среднетяжелое течение» и получала наружную базисную противовоспалительную терапию, антигистаминные пре-

параты, курсы системных ГКС (дексаметазон, метипред), циклоспорин А, дупилумаб. Лечение базисными препаратами сопровождалось кратковременным положительным эффектом и приводило к коротким периодам ремиссии, а на введение дупилумаба не было получено стойкого положительного эффекта. У пациентки выявлены сопутствующие заболевания: НЭРБ, хронический поверхностный гастрит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, ДГР, ДЖВП по гипомоторному типу, соматоформная дисфункция ВНС, сенсibilизация к бытовым, эпидермальным (перхоть лошади) аллергенам, пенициллинам.

На момент осмотра кожный процесс носил распространенный хронический воспалительный характер, локализовался на коже верхних и нижних конечностей, туловища. Кожный покров сухой, с мелкопластинчатым шелушением, явлениями лихенификации. На коже живота, поясницы, передней поверхности грудной клетки, ягодиц, задней поверхности голени эритематозно-сквамозные и мелкопапулезные высыпания розового и красного цвета, местами склонные к слиянию, эскориации с геморрагическими корочками. Кожа ладоней сухая, гиперемизированная, инфильтрирована, с подчеркнутым кожным рисунком, с мелкопластинчатым шелушением, линейными, болезненными трещинами и мелкопапулезными розоватыми элементами (рис. 1). Субъективно беспокоит выраженный зуд, болезненность, особенно в области ладоней. Объективная оценка степени тяжести АтД: SCORAD: 38, BSA: ≥ 10 . Субъективная оценка степени тяжести АтД пациентом: DLQI: 10, оценка зуда NRS (БАШ): 4–6. При лабораторном обследовании выявлена эозинофилия 8%, повышение общего Ig E до 192,9 IU/ml. Полученные данные осмотра и обследований соответствуют atopическому дерматиту среднетяжелого течения. Учитывая тяжесть заболевания, часто рецидивирующее течение, отсутствие стойкого положительного эффекта от проводимой ранее БПВТ препаратом Циклоспорин, отсутствие эффекта от терапии препаратом дупилумаб, было принято решение начать лечение препаратом из группы ингибиторов JAK барицитинибом в дозировке 4 мг 1 раз в сутки.

Перед началом применения барицитиниба было проведено обследование на туберкулез, гепатиты В и С, ана-

³ Olumiant. Prescribing information. Eli Lilly and Company; 2018. Reference ID: 4271150. Accessed March 28, 2020.

лизы на абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ), абсолютное число нейтрофилов (АЧН), уровень гемоглобина и печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ). Противопоказаний для начала лечения выявлено не было.

Через 1 нед. после начала лечения количество высыпаний значительно сократилось, на коже поясницы и ягодиц сохранялись единичные эритематозно-сквамозные элементы бледно-розового цвета, на коже ладоней уменьшилась инфильтрация и гиперемия, значительно сократилось шелушение, отмечается заживление трещин, сохраняется выраженный кожный рисунок, умеренная инфильтрация и гиперемия, легкое шелушение в области кончиков пальцев и запястья (рис. 2). Субъективно значительно уменьшились зуд и болезненность. Объективная оценка степени тяжести АтД спустя 1 нед. лечения: SCORAD: 32, BSA: ≤ 10 . Субъективная оценка степени тяжести АтД пациентом: DLQI: 6, оценка зуда NRS (БАШ): 2–3.

Спустя 4 нед. лечения барицитинибом новых высыпаний нет, сохраняются немногочисленные высыпания на коже в области передней поверхности грудной клетки и на коже ладоней, остальные высыпания разрешились. Снижение сухости и шелушения, отсутствие эксфолиаций. Кожа ладоней несколько инфильтрирована, бледно-

розовато-фиолетового цвета, в области пальцев кожа бледно-розового цвета, трещин нет, легкое отрубевидное шелушение (рис. 3). Субъективно: объективная оценка степени тяжести АтД спустя 4 нед. лечения: SCORAD: 17, BSA: ≤ 10 . Субъективная оценка степени тяжести АтД пациентом: DLQI: 2, оценка зуда NRS (БАШ): 0.

Объективно отследить динамику кожного процесса на фоне лечения позволяют индексы оценки тяжести заболевания (рис. 4). Спустя месяц лечения индекс SCORAD снизился на 55%, зуд по оценке индекса NRS спустя 1 нед. лечения уменьшился на 50% и был полностью купирован через 1 мес. лечения. После лечения в течение месяца у пациентки снизилось значение индекса оценки качества жизни DLQI на 80%, что говорит об уменьшении негативного влияния АтД на повседневную деятельность.

Заболевание перешло в стадию ремиссии. Отмечается хорошая переносимость терапии барицитинибом, нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем не отмечалось. Целевые значения АД, ЧСС – без отрицательно динамики. Лабораторный контроль не показал каких-либо отклонений.

● **Рисунок 2.** Пациентка К. Клиническая картина спустя 1 нед. после начала лечения барицитинибом

● **Figure 2.** Patient K. Clinical picture 1 week after starting baricitinib treatment



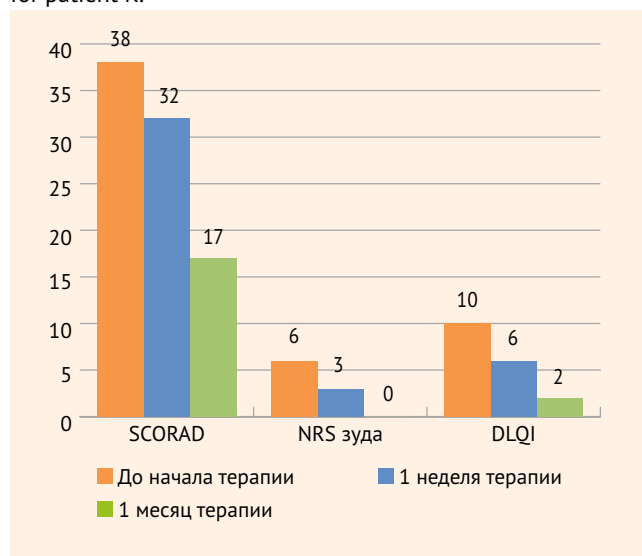
● **Рисунок 3.** Пациентка К. Клиническая картина спустя 4 нед. после начала лечения барицитинибом

● **Figure 3.** Patient K. Clinical picture 4 weeks after the start of baricitinib treatment



● **Рисунок 4.** Динамика индексов оценки тяжести течения atopического дерматита пациентки К.

● **Figure 4.** The dynamics of atopic dermatitis severity indices for patient K.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Т. 1977 года рождения, диагноз «АтД» установлен в раннем детском возрасте, регулярно наблюдался у дерматолога по месту жительства, с 16-летнего возраста заболевание носит часто рецидивирующий характер. Семейный анамнез отягощен – дедушка по линии матери болел АтД. С 1996 г. страдает инсулинозависимым сахарным диабетом I типа, получает инсулин 40 ЕД два раза в день. За весь период болезни пациент получал наружную терапию в виде топических ГКС, ингибиторов кальциневрина, смягчающих средств, системная терапия представляла собой курсы десенсибилизирующей терапии, системных ГКС (дексаметазон, при обострении), иммуносупрессоров (тимопрепрессин). Данное лечение с временным положительным, нестойким эффектом. Обратился в отделение дерматовенерологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ для подбора терапии. При первичном осмотре: патологический кожный процесс носит распространенный хронический воспалительный характер, локализуется на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Кожный покров сухой, с мелкопластинчатым шелушением, с выраженной лихенификацией в области складок и над крупными суставами, на коже лба, шеи, передней поверхности грудной клетки, живота, спины, ладоней сливающиеся папулезно-сквамозные элементы размером до 0,5 см, застойно-красного и розового цвета, расположенные на гиперемизованном, отечном фоне, эксфолиации с геморрагическими корочками (рис. 5). Субъективно беспокоит выраженный зуд и болезненность кожного покрова в области высыпаний. Объективная оценка степени тяжести АтД: SCORAD – 91, EASI – 55,8, BSA – 75. Субъективная оценка степени тяжести АтД пациентом: DLQI – 27, оценка зуда NRS (ВАШ) – 9–10. При лабораторном обследовании выявлены следующие патологические

● **Рисунок 5.** Пациент Т. Клиническая картина до начала лечения барицитинибом

● **Figure 5.** Patient T. Clinical picture before baricitinib treatment



изменения: в общем анализе мочи обнаружен белок 0,05 г/л, при иммунологическом обследовании повышенный уровень IgE общ. 5572 КЕ/л, в биохимическом анализе крови отмечается некоторое повышение трансаминаз АСТ 38,5 Ед/л, АЛТ 31,4 Ед/л и повышение уровня глюкозы крови 10,2 ммоль/л. На основе осмотра и обследований выставлен диагноз «атопический дерматит, генерализованная форма, тяжелое течение». Учитывая тяжесть течения АтД и отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии, назначен препарат барицитиниб 4 мг/сут.

Перед началом лечения барицитинибом было проведено стандартное рекомендованное обследование для данной группы препаратов: исключены туберкулез, гепатиты В и С, определили абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ) и абсолютное число нейтрофилов (АЧН), уровень гемоглобина и печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ). Противопоказаний для начала лечения выявлено не было.

На осмотре спустя 1 нед. от начала лечения барицитинибом отмечается сокращение площади высыпаний, уменьшение отека и гиперемии, улучшение общего состояния кожи, пациент отмечает ослабление зуда на 80% (рис. 6).

Спустя 4 нед. лечения барицитинибом отмечена значительная положительная динамика со стороны кожного покрова, постепенное разрешение папулосквамозных элементов с вторичной гипо- и гиперпигментацией, уменьшение шелушения, отечности и инфильтрации. Пациент отмечает улучшение общего самочувствия за счет купирования зуда на 90% и отсутствия болезненности кожного покрова (рис. 7).

Динамика индексов оценки тяжести течения АтД представлена на рис. 8. Оценивая динамику индекса SCORAD, можно сделать вывод, что через неделю индекс снизился на 40%, а через 1 мес. – на 75%, т. е. удалось добиться значения SCORAD75, который говорит о высокой эффективности лечения. Индекс EASI спустя 1 нед. лечения

● **Рисунок 6.** Пациент Т. Клиническая картина спустя 1 нед. после начала лечения барицитинибом

● **Figure 6.** Patient T. Clinical picture 1 week after treatment with baricitinib



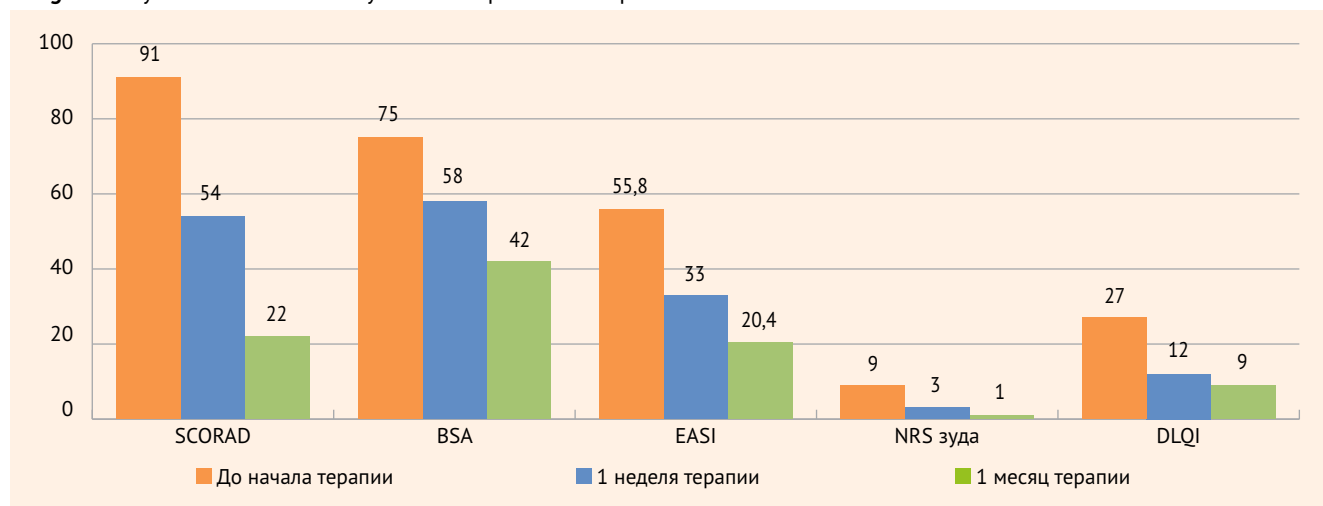
● **Рисунок 7.** Пациент Т. Клиническая картина спустя 4 нед. после начала лечения барицитинибом

● **Figure 7.** Patient T. Clinical picture 4 weeks after starting baricitinib treatment



● **Рисунок 8.** Динамика индексов оценки тяжести течения atopического дерматита пациента Т.

● **Figure 8.** Dynamics of the severity indices of patient T. atopical dermatitis



барицитинибом снизился на 60%, спустя месяц лечения барицитинибом сохранялся результат снижения на 63%.

Отмечается хорошая переносимость терапии барицитинибом, нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной и дыхательной систем не отмечалось. Целевые значения АД, ЧСС – без отрицательной динамики. Лабораторный контроль не показал каких-либо отклонений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность препарата барицитиниб в терапии АД среднетяжелого и тяжелого течения. За 1-й мес. терапии достигнут быстрый результат в отношении снижения индекса SCORAD и EASI. Лечение барицитинибом привело к быстрому и стабильному положительному

результату, пациенты отмечали уменьшение зуда и болезненности уже на первой неделе лечения, что значительно улучшает качество жизни пациента и нормализует сон. При выборе препарата для терапии АД у взрослых пациентов важным моментом является профиль безопасности и возможность назначать его пациентам с сопутствующими заболеваниями без риска тяжелых осложнений.

Спустя месяц лечения барицитинибом у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, язвенная болезнь 12-перстной кишки, осложнений выявлено не было, лечение АД барицитинибом не оказало отрицательного влияния на течение сопутствующих заболеваний и не вызвало их декомпенсации и обострения.



Поступила / Received 18.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2022
Принята в печать / Accepted 11.02.2022

Список литературы / References

- Melo A., Carrascosa J., Torres T. Baricitinib for the treatment of atopic dermatitis. *J Derm Treatment*. 2021;1–10. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1967268>.
- Yang Ting-Lin B., Kim B.S. Clinical Review: Pruritus in Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(2):353–360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.016>.
- Hay RJ., Johns N.E., Williams H.C., Bolliger I.W., Dellavalle R.P., Margolis D.J. et al. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1527–1534. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.446>.
- Barbarot S., Auziere S., Gadkari A., Girolomoni G., Puig L., Simpson E.L. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284–1293. <https://doi.org/10.1111/all.13401>.
- Werfel T., Allam J.P., Biedermann T., Eyerich K., Gilles S., Guttman-Yassky E. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:336–349. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.010>.
- Rodrigues M., Torres T. The Changing Landscape of Atopic Dermatitis – Focusing on JAK Inhibitors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(1):45–48. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.120>.
- Damsky W., King B. 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>.
- Gonzales A.J., Bowman J.W., Fici G.J., Zhang M., Mann D.W., Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL(R)) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(4):317–324. <https://doi.org/10.1111/jvp.12101>.
- Тихомиров Т.А., Федорова Н.И., Короткий В.Н., Тихомиров А.А., Дмитренко О.А. Микробиологические особенности воспалительного процесса в различных экотопах у детей, страдающих atopическим дерматитом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;3(3):43–47. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615343-47>.
- Tikhomirov T.A., Fedorova N.I., Korotkiy V.N., Tikhomirov A.A., Dmitrenko O.A. Microbiological features of inflammatory process in various ecotopes in children with atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2016;3(3):43–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615343-47>.
- Szalas K., Trzeciak M., Nowicki R. JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results. *Microorganisms*. 2020;8(11):1743. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111743>.
- Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Ушакова Д.В., Ойоткинова О.Ш. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(6):768–775. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061768>.
- Svechnikova E.V., Marshani Z.B., Ushakova D.V., Ojnotkinova O.Sh. Dupilumab in the clinical practice: Clinical case of severe atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(6):768–775. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061768>.
- Silverberg J.L., Gelfand J.M., Margolis D.J., Boguniewicz M., Fonacier L., Grayson M.H. et al. Atopic dermatitis in US adults: from population to health care utilization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1524–1532.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.005>.
- Boguniewicz M., Fonacier L., Guttman-Yassky E., Ong P.Y., Silverberg J., Farrar J.R. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):10–22.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>.
- Traidl S., Freimooser S., Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergologie Select*. 2021;5(1):293–304. <https://doi.org/10.5414/ALX02272E>.
- Politiek K., van der Schaft J., Coenraads P.J., de Bruin-Weller M.S., Schuttelaar M.L.A. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):201–203. <https://doi.org/10.1111/bjd.13961>.
- Eichenfield L., Stein Gold L. Addressing the Immunopathogenesis of Atopic Dermatitis: Advances in Topical and Systemic Treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):45–48. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2017.012>.
- Reich K., Kabashima K., Peris K., Silverberg J., Eichenfield L., Bieber T. et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1–11. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3260>.
- Reich K. Long-term safety of guselkumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Integrated data through Week 156 of the Phase 3 VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. Abstract FC02.01. EADV Congress, 9–13 October, 2019. *EMJ Dermatol*. 2019;7(10 Suppl):10–16. Available at: <https://www.emjreviews.com/dermatology/symposium/latest-highlights-from-guselkumab-in-psoriasis-from-eadv-2019>.

Информация об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры, заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; elene-elene@bk.ru

Жуфина Светлана Евгеньевна, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; svetlanagufina@gmail.com

Евдокимов Евгений Юрьевич, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; evdokimovevg@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administration of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina, Dermatovenereologist, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administration of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; svetlanagufina@gmail.com

Evgeniy Yu. Evdokimov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Clinical Department of the Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Dermatovenereologist, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administration of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; evdokimovevg@yandex.ru