

Рецидивирующее течение atopического дерматита: терапевтические возможности контроля за заболеванием и продление ремиссий

О.Б. Тамразова^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, А.С. Стадникова², Е.А. Глухова², Н.Ф. Дубовец², А.С. Воробьева², Е.Р. Радченко²

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Атопический дерматит – распространенное воспалительное заболевание кожи, наиболее часто встречающееся среди детей. Заболевание характеризуется как хроническое, однако только 20% детей страдают тяжелой формой atopического дерматита, тогда как другие 80% к 8 годам достигают многолетней ремиссии. В статье представлены основные сведения об atopическом дерматите, включая статистические эпидемиологические данные, признаки тяжелого течения atopического дерматита, указаны критерии тяжести заболевания и основные аспекты ступенчатого подхода к терапии. Авторы уделили особое внимание факторам, ухудшающим течение atopического дерматита: роль аллергенов и провоцирующих факторов, вторичная инфекция, лекарственная гиперчувствительность, сочетанные заболевания, нарушение предписаний дерматолога. Несмотря на большой арсенал современных методов лечения, при длительном, упорном течении atopического дерматита может отсутствовать должный эффект от проводимой терапии, в связи с чем заболевание переходит в торпидное течение. Подобные клинические случаи требуют поиска новых терапевтических методов, в частности применения ингибиторов янус-киназ. В статье авторы описали клинический пример: пациент К. 17 лет с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом; пациент болен atopическим дерматитом с раннего детского возраста, кожный процесс носит рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений около двух раз в год. Описано успешное применение ингибитора янус-киназ, способного снизить передачу сигналов от множества цитокинов, способствующих развитию признаков и симптомов заболевания, у пациента с atopическим дерматитом тяжелого рецидивирующего течения, у которого наблюдалась недостаточная эффективность терапии стандартными методами.

Ключевые слова: atopический дерматит, подростковый возраст, системная терапия, ингибиторы янус-киназ, упадацитиниб

Для цитирования: Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Глухова Е.А., Дубовец Н.Ф., Воробьева А.С., Радченко Е.Р.

Рецидивирующее течение atopического дерматита: терапевтические возможности контроля за заболеванием и продление ремиссий. *Медицинский совет.* 2023;17(6):193–200. <https://doi.org/10.21518/ms2022-024>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The recurrent course of atopic dermatitis: therapeutic options for management of disease and prolongation of remissions

Olga B. Tamrazova^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, Antonina S. Stadnikova², Evgeniia A. Glukhova², Nataliya F. Dubovets², Alexandra S. Vorobeva², Elena R. Radchenko²

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a common inflammatory skin disease, which is most frequently occurred in children. The disease is characterized as chronic, but only 20% of children have severe atopic dermatitis, while the other 80% achieve a long-term remission by the age of 8. The article summarizes the main details about atopic dermatitis, including statistical epidemiological data, signs of a severe course of atopic dermatitis, criteria for determining the severity of the disease and the main aspects of a stepwise approach to the therapy. The authors paid special attention to the factors worsening the course of atopic dermatitis: the role of allergens and provoking factors, secondary infection, drug hypersensitivity, concomitant diseases, breach of dermatologist's prescriptions. Despite the large arsenal of modern therapeutic methods, the therapy of a long, persistent course of atopic dermatitis may not produce a proper effect, and this is the reason why the disease acquires a torpid course. Such clinical cases call for finding new therapeutic methods, in particular the use of Janus kinase inhibitors. In the article, the authors described a clinical case: a 17-year-old patient K. complained of widespread rashes on the skin of the trunk accompanied by intense itching; the patient had been suffering from atopic dermatitis since early childhood, the skin process had a recurrent character with alternating periods of remissions and exacerbations about 2 times a year. The case describes the successful use of Janus kinase inhibitor that was capable to reduce the signaling of many cytokines that contribute to the development of signs and symptoms of the disease, in a patient with severe relapsing atopic dermatitis, who showed insufficient efficacy of therapy with standard methods.

Keywords: atopic dermatitis, adolescence, systemic therapy, Janus kinase inhibitors, upadacitinib

For citation: Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Glukhova E.A., Dubovets N.F., Vorobeva A.S., Radchenko E.R. The recurrent course of atopic dermatitis: therapeutic options for management of disease and prolongation of remissions. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):193–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-024>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – это распространенное воспалительное заболевание кожи, неотъемлемыми характеристиками которого являются длительное рецидивирующее течение, наличие зуда, определенная эволютивная динамика, а также наследственная предрасположенность [1]. АтД средней и тяжелой степени рассматривается как системное заболевание, которое утяжеляет течение сопутствующих патологий, в т. ч. сердечно-сосудистых, нервно-психических и злокачественных заболеваний [2].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В клинических рекомендациях АтД описывают как хроническое заболевание, что характеризуется длительным течением с периодами обострений и ремиссий. Данные статистики свидетельствуют о том, что во всем мире АтД страдают 20% детей, а среди взрослых этот показатель составляет 2–8%¹. Результаты многолетних наблюдений показывают, что примерно 20% детей болеют АтД в средней и тяжелой форме, тогда как остальные 80% детей к 8 годам и раньше достигают многолетней ремиссии [3, 4]. К признакам тяжелого течения АтД относят: обширные поражения кожных покровов (рис. 1), наличие плотных пруригинозных папул или лихенификаций в раннем детском возрасте (рис. 2), выраженный постоянный зуд, нарушение физического или психического здоровья, которые значительно влияют на качество жизни пациента.

Для оценки степени тяжести АтД были предложены следующие шкалы: глобальная оценка исследователя (IGA), индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и индекс EASI (Eczema Area and Severity) [5]. Эти системы оценок используются в первую очередь при клинических испытаниях и редко в клинической практике, поскольку они, как правило, не предназначены для этой цели. Кроме того, индекс EASI не отражает субъективной оценки тяжести заболевания самим пациентом. Для практических целей в дополнении к шкалам, которые оценивают врачи, была разработана пациент-ориентированная оценка экземы (РОЕМ; Patient-Oriented Eczema Measure). Тест РОЕМ специально разработан для измерения тяжести АтД с точки зрения пациента и использует 7 вопросов, касающихся наличия симптомов и их частоты [6]. По данным международного исследования, в котором приняли участие около 1000 детей или их родителей из 34 стран,

среди всех симптомов пациенты и родители выделили наиболее важные, которые включают зуд, болезненность, ощущение жара или воспаления кожи, наличие трещин, кровоточивости, мокнутия, поражение открытых участков кожного покрова, площадь поражения кожи, нарушение сна и плач ребенка [7]. Национальный институт здравоохранения и улучшения качества медицинской помощи Великобритании разработал практическое руководство по клинической оценке степени тяжести АтД, которое также включает оценку влияния заболевания на качество жизни пациента и психосоциальное здоровье (табл.).

- **Рисунок 1.** Распространенный атопический дерматит, осложненный *Malassezia*-инфекцией, у подростка 15 лет
- **Figure 1.** Extended atopic dermatitis complicated by *Malassezia* infection in a 15-year-old adolescent



- **Рисунок 2.** Пруригинозные элементы и лихенификация у подростка с атопическим дерматитом в возрасте 13 лет
- **Figure 2.** Pruriginous elements and lichenification in a 13-year-old adolescent with atopic dermatitis



¹ Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. Part I. EDF-Guidelines. 2018. Available at: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>.

- **Таблица.** Клиническая оценка степени тяжести атопического дерматита*
- **Table.** Clinical assessment of the degree of severity of atopic dermatitis*

| Категория | Описание |
|-----------------|--|
| Легкая степень | Проявления АтД в виде участков сухости кожного покрова, очагов эритемы светло-розового цвета, слабый зуд; оказывает незначительное влияние на повседневную активность, сон и психосоциальное здоровье |
| Средняя степень | Проявления АтД в виде участков сухости кожного покрова, очагов эритемы ярко-розового цвета с участками утолщения кожи и/или наличия папул, с умеренными линейными или прерывистыми расчесами; оказывает умеренное влияние на повседневную активность, сон и психосоциальное здоровье |
| Тяжелая степень | Проявления АтД в виде обширных участков сухости кожного покрова, очагов эритемы темно-красного цвета с выраженным утолщением кожи и/или наличия папул, с выраженными линейными или прерывистыми следами расчесывания, с экссудацией, наличием рубцов, мокнутия, трещин, кровоточивости, изменение пигментации, сильный постоянный зуд; резкое ограничение повседневной активности, психосоциальные нарушения, бессонница |

* Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG57]. 2007.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

К факторам, ухудшающим течение АтД, относят: низкую приверженность к лечению или неправильное использование лекарственных средств, влияние провоцирующих факторов, присоединение вторичной бактериальной или вирусной инфекции, развитие аллергической реакции на наружные лекарственные препараты или другие аллергены. Перед началом системной терапии необходимо выявить и исключить возможные факторы, ухудшающие течение АтД.

Несоблюдение предписаний дерматолога. У большинства пациентов при непоследовательной терапии и неприменении средств по уходу за кожей заболевание приобретает персистирующий характер. По данным опроса, около 50% пациентов с АтД не соблюдают предписанного режима терапии [8–10]. К основным причинам отклонения от рекомендаций врача относят: неудовлетворительное материальное положение семьи, опасения по поводу возможных побочных реакций лекарственных средств, неприязнь пациентов к наружным лекарственным препаратам и недостаточная осведомленность о принципах базовой терапии колик [11]. Распространенность топической кортикостероидной фобии, проявляющейся беспокойством или страхом в отношении применения топических кортикостероидов, среди пациентов и членов их семей во всем мире доходит до 80% и является одной из основных причин неудовлетворительной приверженности лечению [12–14].

Роль аллергенов и провоцирующих факторов. Решающую роль в развитии и обострении АтД исследователи отводят пищевым раздражителям, лекарствам, стрессу, неблагоприятным метеоусловиям (холодный ветер), аэроаллергенам (домашняя пыль, плесень, перхоть и шерсть животных, бытовая химия, парфюмерия и т.д.), гипергидро-

зу при физической нагрузке и т.п. [15]. В некоторых случаях у пациентов с хроническим рецидивирующим течением АтД наблюдается недиагностированная пищевая аллергия или сенсibilизация к аллергенам окружающей среды. К лабораторным методам диагностики аллергических заболеваний относят: кожные (скарификационные, или Prik-тест), провокационные (по строгим показаниям) тесты и определение уровней специфических IgE-антител к аллергенам с помощью тест-систем Immulite или Immuno CAP. Такой подход позволяет разработать и рекомендовать наиболее безопасную и рациональную элиминационную диету с учетом спектра сенсibilизации. Необоснованная элиминация многих пищевых продуктов у детей младшего возраста с ограниченным рационом питания повышает риски развития дефицитных состояний, особенно белково-энергетической недостаточности [16].

Вторичная инфекция. У пациентов с АтД повышен риск развития тяжелых инфекционных поражений кожи (*Staphylococcus aureus*, герпес-вирусы, дерматофиты) [17, 18]. Исследователи доказали, что пораженная кожа при АтД чаще заселяется *S. aureus*, чем непораженная кожа [19]. В 2016 г. опубликован большой метаанализ 95 исследований, результаты которого доказывают, что у пациентов с АтД в 70% случаев отмечается колонизация *S. aureus* на пораженной коже, в 39% на неповрежденной коже (в сравнении с 3% здоровых пациентов, которые являются бессимптомными носителями данных микроорганизмов) [20]. Соответственно, *S. aureus* является одним из наиболее распространенных патогенов, выявляемых при вторичном инфицировании у пациентов с АтД. Характеризуется появлением гнойного отделяемого и корок медово-желтого цвета (рис. 3). Даже при отсутствии явных клинических признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции колонизация *S. aureus* может усугублять течение АтД. Сочетание простого герпеса с АтД у детей младшего возраста и подростков может привести к развитию тяжелой формы герпес-вирусной инфекции – герпетической экземы, патогномичным признаком которой является появление везикул куполообразной формы с пупковидным западением в центре и воспалительным валиком по периферии, эрозий, геморрагических корок в области хронического дерматоза (рис. 4).

Лекарственная гиперчувствительность. Реакция гиперчувствительности замедленного типа на наружные лекарственные средства или химические вещества, входящие в состав местных препаратов, является одной из возможных причин плохого ответа на лечение. Аллергический контактный дерматит может быть вызван: химическими веществами, входящими в состав смягчающих средств (например, ланолин, пропиленгликоль, ароматические добавки, консерванты), топическими иммуносупрессивными средствами (например, кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина), а также топическими антибактериальными средствами (например, бацитрацин, неомицин) [21–27]. При подозрении на наличие контактного аллергического дерматита необходимо провести аппликационный тест (патч-тест) для определения возможных контактных аллергенов.

Сочетанные заболевания. АтД может служить отправной точкой развития «атопического марша» – типичного последовательного прогрессирования аллергических заболеваний от АтД с сопутствующей в большинстве случаев пищевой аллергией до формирования в дальнейшем бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита [28]. По результатам когортного исследования, проведенного в Канаде, в состав которого вошли 2 311 детей с АтД, было выявлено, что диагностированная кожными прик-тестами аллергическая сенсibilизация в годовалом возрасте в семь раз увеличивала риск развития БА в возрасте 3 лет [29]. У пациентов с АтД отмечается повышенный риск развития не только острой крапивницы на пищевые продукты (рис. 5), но и анафилаксии [30, 31]. Исследователи показали, что проникновение пищевых аллергенов через нарушенный кожный барьер у пациентов с АтД является одним из факторов пищевой сенсibilизации с последующим развитием аллергической реакции [32, 33]. Обсервационное исследование, проведенное в Великобритании с участием 512 детей в возрасте до 3 до 15 мес. с выраженным АтД, показало, что потребление арахиса в домашних условиях, которое коррелирует с уровнем белка арахиса в домашней пыли, связано с двукратным увеличением риска сенсibilизации к арахису с последующим развитием пищевой аллергии на арахис [34]. Также пациенты с АтД имеют повышенный риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, мерцательная аритмия) и онкологических заболеваний (неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз) [35, 36]. Кроме того, среди сопутствующих заболеваний у пациентов с АтД часто встречаются психические расстройства, такие как синдром дефицита внимания, неспособность к обучению, депрессия, тревога и суицидальные мысли [37–40]. Такая закономерность может быть вызвана тяжелым течением АтД, сопровождаемого нарушением сна, интенсивным зудом и чувством стыда перед окружающими.

ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Основные принципы лечения АтД включают в себя: увлажнение кожи, применение фармакологической терапии, а также выявление и устранение аллергенов и других провоцирующих факторов. В связи со склонностью АтД к хроническому рецидивирующему течению в настоящее время сохраняется потребность в поиске новых эффективных и доступных методов лечения среднетяжелых и тяжелых форм заболевания.

Одним из актуальных направлений разработки и внедрения новых методов лечения АтД является селективное ингибирование янус-киназ. Ингибиторы янус-киназ способны снизить передачу сигналов от множества цитокинов [41]. Способность к неполному обратимому селективному ингибированию определенного JAK-пути приводит к частичному снижению активности цитокинов, что может иметь значение для протекания других важных физиологических процессов. Ингибиторы янус-киназ показали большую эффективность без ущерба для безопасности

● **Рисунок 3.** Нуммулярная (микробная) экзема у 3-летнего ребенка с атопическим дерматитом
 ● **Figure 3.** Nummular (microbial) eczema in a 3-year-old child with atopic dermatitis



● **Рисунок 4.** Герпетическая экзема у 14-летнего подростка с атопическим дерматитом
 ● **Figure 4.** Herpetic eczema in a 14-year-old adolescent with atopic dermatitis



● **Рисунок 5.** Атопический дерматит и крапивница у 8-летней девочки
 ● **Figure 5.** Atopic dermatitis and urticaria in an 8-year-old girl



в случаях резистентности к генно-инженерной биологической терапии.

Янус-киназы представляют собой группу внутриклеточных ферментов, включающую JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу-2 (TYK2), которые являются ключевыми компонентами сигнального пути JAK-STAT, передающего сигнала от цитокиновых рецепторов и приводящего к активации процессов транскрипции [42, 43]. На клеточном уровне активация сигнального пути JAK индуцирует миграцию,

дифференциацию, пролиферацию клеток, а также апоптоз. Таким образом, сигнальный путь JAK-STAT играет важную роль в осуществлении иммунологических процессов, в т.ч. регуляции нескольких иммунных путей, участвующих в патогенезе АтД: Th2, Th22, Th1 и Th17 [42, 43]. Исследователи показали повышенную выработку цитокинов и активацию сигнальных путей JAK-STAT в пораженной коже у пациентов с АтД [44, 45]. Ключевые цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31, ИЛ-22, ТСЛП), вовлеченные в патогенез АтД, используют для передачи сигнала JAK-STAT сигнальный путь и связаны с иммунными клетками, кератиноцитами и периферическими сенсорными нейронами, вызывающими воспаление и зуд [46]. Стимулируя Th2-цитокины, сигнальные пути JAK-STAT подавляют выработку структурных белков кожи, таких как филаггрин. Кроме того, пути JAK-STAT вовлечены в активацию эозинофилов, созревание В-клеток, активизацию выработки эпидермальных хемокинов и подавление антимикробных пептидов [47, 48]. Поэтому сигнальный путь JAK-STAT был признан перспективной мишенью для терапевтического воздействия и созданные ингибиторы янус-киназы в настоящее время уже применяются для лечения АтД.

Первым ингибитором янус-киназы, показавшим высокую эффективность при АтД и впоследствии одобренным FDA для лечения АтД, стал упадацитиниб, селективно и обратимо ингибирующий янус-киназу первого типа. Поскольку АтД чаще встречается в детском и молодом возрасте, важно подчеркнуть, что эффективность и безопасность применения упадацитиниба была подтверждена в крупных исследованиях с участием не только взрослых, но и подростков в возрасте 12 лет и старше [49, 50]. Так, в двух репликативных многоцентровых рандомизированных исследованиях участвовало 847 и 836 пациентов соответственно (подростки 12–17 лет и взрослые 18–75 лет с АтД от среднетяжелой до тяжелой степени), которые принимали упадацитиниб в дозе 15 и 30 мг/сут перорально или плацебо [49]. На 16-й нед. во всех терапевтических группах зарегистрировано значительно более выраженное клиническое улучшение по сравнению с плацебо. Упадацитиниб в дозе 30 мг обеспечивал максимальный клинический эффект. Так, в исследовании Measure Up 1 у 62% пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 30 мг, было достигнуто состояние «чистой или почти чистой кожи» по общей оценке исследователя [IGA] и у 80% пациентов отмечалось улучшение не менее чем на 90% по шкале EASI на 16-й нед. В обоих исследованиях количество пациентов, у которых наблюдалось клинически значимое уменьшение зуда, было больше в группах пациентов, получавших упадацитиниб, чем в группе плацебо, при этом у части пациентов улучшения наблюдались уже на следующий день в группе получавших упадацитиниб в дозе 30 мг и через день в группе получавших 15 мг. Развитие побочных реакций отмечалось достаточно редко. Из неблагоприятных явлений, возникших на фоне лечения упадацитинибом, были описаны: акне (около 17% в группе пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 30 мг по сравнению с 2% в группе плацебо), инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, повышение уровня креатинфосфокиназы и др.

В результате исследования было показано, что монотерапия упадацитинибом может быть эффективным вариантом лечения и имеет положительное соотношение пользы и риска у подростков и взрослых с АтД средней и тяжелой степени тяжести. Приводим собственное клиническое наблюдение применения упадацитиниба у подростка с тяжелым течением АтД.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К. 17 лет обратился в ДГКБ им. З.А. Башляевой 27.05.2022 г. с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом. При уточнении анамнеза пациент болен АтД с раннего детского возраста, заболевание носит рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений около двух раз в год. На протяжении последних двух лет течение АтД приобрело непрерывно рецидивирующий характер, устойчивый к терапии. Пациент неоднократно проходил стационарное лечение, получал короткие курсы системных ГКС, стандартную наружную противовоспалительную терапию, антигистаминную и десенсибилизирующую терапию с кратковременным положительным эффектом. Кроме того, периодически наблюдалось вторичное инфицирование кожных высыпаний, ввиду которого пациент получал внутрь и наружно антибактериальные препараты с кратковременным положительным эффектом. В возрасте 6 лет у пациента был дебют аллергического ринита. При обследовании у врача-аллерголога была выявлена бытовая, грибковая, эпидермальная и пыльцевая аллергия.

Учитывая тяжелое рецидивирующее течение АтД, отсутствие стойкого положительного эффекта от традиционной системной противовоспалительной терапии, пациенту было решено начать терапию ингибиторами янус-киназы – препаратом упадацитиниб.

При осмотре у пациента на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы застойно-розового цвета с четкими границами, мелко-пластинчатым шелушением на поверхности, множественными эксфолиациями, покрытыми серозно-геморрагическими корками (рис. 6А, В, С). Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью с муковидным шелушением; отмечались выраженная сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, белый стойкий дермографизм, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи. Основной субъективной жалобой пациентки являлся выраженный зуд в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составила 58 баллов. По результатам лабораторных исследований были определены следующие показатели: в клиническом анализе крови – эозинофилы 18%, IgE общий – 500,5 МЕ/мл.

Пациенту был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, тяжелой степени тяжести, непрерывно-рецидивирующее течение. Аллергический ринит, персистирующего течения. Бытовая, эпидермальная, пыльцевая, грибковая сенсibilизация».

● **Рисунок 6.** Пациент К., 17 лет, atopический дерматит тяжелого течения, кожный процесс до начала лечения упадацитинибом (SCORAD – 68 баллов)

● **Figure 6.** A 17-year-old patient K., severe atopic dermatitis, skin process before treatment with upadacitinib (SCORAD – 68 scores)



● **Рисунок 7.** Пациент К., 17 лет. Кожный процесс через пять недель приема препарата упадацитиниб (SCORAD – 25 баллов)

● **Figure 7.** A 17-year-old patient K., skin process after five-week therapy with upadacitinib (SCORAD – 25 scores)



Пациенту была назначена следующая терапия: препарат упадацитиниб в дозе 15 мг/сут в сочетании со стандартной наружной терапией (комбинированные ГК с антибактериальным и противогрибковым компонентом, эмоленты). Через пять недель после приема препарата упадацитиниб в сочетании со стандартной наружной терапией отмечался регресс высыпаний и зуда на 60–70% по сравнению с исходным состоянием.

Объективно через 5 нед. терапии препаратом упадацитиниб: на коже шеи, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы светло-розового цвета с фиолетовым оттенком, с нечеткими границами, шелушение на поверхности отсутствовало (рис. 7А, В, С). Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью; отмечались сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи, оценка SCORAD составила 25 баллов. В отношении лабораторных показателей отмечалось снижение содержания эозинофилов в крови до 16%, IgE общего – до 140,5 МЕ/мл. В настоящий момент пациент продолжает терапию препаратом упадацитиниб амбулаторно под наблюдением у дерматолога. В целом пациент с проявлениями сочетанных atopических заболеваний, не отвечающий на стандартные методы терапии АтД, хорошо перенес лечение упадацитинибом, что подтверждает хорошую безопасность и высокую эффективность данного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность упадацитиниба в терапии тяжелого АтД. За 5 нед. терапии был достигнут быстрый эффект в отношении снижения индекса SCORAD – с 58 до 25 баллов, который сохранялся в дальнейшем на протяжении всего наблюдения пациента.

Согласно статистическим эпидемиологическим данным, около 20% детей болеют АтД в средней и тяжелой форме, сопровождающимся обширным поражением кожного покрова, наличием плотных пруригинозных папул или лихенификаций, выраженным постоянным зудом, нарушением физического или психического здоровья. Несмотря на большой арсенал современных методов лечения, при длительном, упорном течении заболевания может отсутствовать должный эффект от проводимой терапии, в связи с чем приходится констатировать «торпидное» течение АтД. Подобное течение заболевания требует поиска новых эффективных и доступных методов лечения. Одним из современных методов лечения АтД является селективное ингибирование янус-киназы.



Поступила / Received 10.10.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2022
 Принята в печать / Accepted 02.12.2022

Список литературы / References

- Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–598. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211>.
- Silverwood R.J., Forbes H.J., Abuabara K., Ascott A., Schmidt M., Schmidt S.A.J. et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*. 2018;23(361):1786. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1786>.
- Mancini A.J., Kaulback K., Chamlin S.L. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x>.
- Kim J.P., Chao L.X., Simpson E.L., Silverberg J.I. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681–687. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>.
- Schmitt J., Langan S., Deckert S., Svensson A., von Kobyletzki L., Thomas K. et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1337. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.008>.
- Spuls P.I., Gerbens L.A.A., Simpson E., Apfelbacher C.J., Chalmers J.R., Thomas K.S. et al. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *Br J Dermatol*. 2017;176:979. <https://doi.org/10.1111/bjd.15179>.
- von Kobyletzki L.B., Thomas K.S., Schmitt J., Chalmers J.R., Deckert S., Aoki V. et al. What Factors are Important to Patients when Assessing Treatment Response: An International Cross-sectional Survey. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:86. <https://doi.org/10.2340/00015555-2480>.
- Beattie P.E., Lewis-Jones M.S. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(5):549. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01357.x>.
- Zuberbier T., Orlow S.J., Paller A.S., Taïeb A., Allen R., Hernanz-Hermosa J.M. et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:226. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.031>.
- Krejci-Manwaring J., Tusa M.G., Carroll C., Camacho F., Kaur M., Carr D. et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):211. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.073>.
- Ohya Y., Williams H., Steptoe A., Saito H., Iikura Y., Anderson R., Akasawa A. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2001;117:852. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01475.x>.
- Stalder J.F., Aubert H., Anthoine E., Futamura M., Marcoux D., Morren M.-A. et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: International feasibility study of the TOPICOP score. *Allergy*. 2017;72:1713. <https://doi.org/10.1111/all.13189>.
- El Hachem M., Gesualdo F., Ricci G., Diociaiuti A., Giraldi L., Ametrano O. et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Ital J Pediatr*. 2017;43:22. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0330-7>.
- Li A.W., Yin E.S., Antaya R.J. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1036. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2437>.
- Тамразова О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами atopического дерматита. *PMЖ*. 2013;(2):108. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Patogeneticheskaya_terapiya_detey_stradayuschih_tyaghelymi_formami_atopicheskogo_dermatita. Tamrazova O.B. Pathogenetic therapy of children suffering from severe forms of atopic dermatitis. *RMJ*. 2013;(2):108. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Patogeneticheskaya_terapiya_detey_stradayuschih_tyaghelymi_formami_atopicheskogo_dermatita.
- Ревякина В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д., Шавкина М.И., Мухортык В.А. Фенотипы пищевой аллергии у детей. *Вопросы питания*. 2016;85(1):75–80. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/426.html?5Sr=20013461c911ffffff27c_07e501150b1409-a84. Revyakina V.A., Larkova I.A., Kuvshinova E.D., Shavkina M.I., Mukhorlykh V.A. Phenotypes of food allergy in children. *Voprosy Pitaniya*. 2016;85(1):75–80. (In Russ.) Available at: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/426.html?5Sr=20013461c911ffffff27c_07e501150b1409-a84.
- Sun D., Ong P.Y. Infectious complications in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):75–93. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.08.01508>.
- Klünner M.D., Booster G., Copeland M., Darr J.M., Meltzer L.J., Miller M. et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):42–48. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.023>.
- Di Domenico E.G., Cavallo I., Capitanio B., Ascenzioni F., Pimpinelli F., Morrone A., Enoli F. Staphylococcus aureus and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Microorganisms*. 2019;7(9):301. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090301>.
- Totté J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., van Belkum A., van Zuuren E.J., Pasmans S.G.M.A. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695. <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>.
- Karlberg A.T., Bergström M.A., Börje A., Luthman K., Nilsson J.L.G. Allergic contact dermatitis-formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers. *Chem Res Toxicol*. 2008;21:53. <https://doi.org/10.1021/tx7002239>.
- Coloe J., Zirwas M.J. Allergens in corticosteroid vehicles. *Dermatitis*. 2008;19:38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18346395>.
- Iliev D., Wüthrich B. Occupational protein contact dermatitis with type I allergy to different kinds of meat and vegetables. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998;71:289. <https://doi.org/10.1007/s004200050283>.
- Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:771. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304110-00005>.
- Pirker C., Möslinger T., Wantke F., Götz M., Jakrisch R. Ethylmercuric chloride: the responsible agent in thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis*. 1993;29:152. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03514.x>.
- VanArsdel P.P.Jr., Larson E.B. Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease. Utility and limitations. *Ann Intern Med*. 1989;110:304. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-4-304>.
- Corazza M., Mantovani L., Maranini C., Bacilieri S., Virgili A. Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses. *Eur J Dermatol*. 2000;10(7):533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11056424>.
- Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>.
- Tran M.M., Lefebvre D.L., Dharmia C., Dai D., Lou W.Y.W., Subbarao P. et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:601. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>.
- Eigenmann P.A., Calza A.M. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(2):95. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2000.00071.x>.
- García C., El-Qutob D., Martorell A., Febrer I., Rodríguez M., Cerdá J.C., Félix R. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35:15. <https://doi.org/10.1157/13099090>.
- Bartnikas L.M., Gurish M.F., Burton O.T., Leisten S., Janssen E., Oettgen H.C. et al. Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:451. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.032>.
- Brough H.A., Simpson A., Makinson K., Hankinson J., Brown S., Douiri A. et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):867. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.011>.
- Brough H.A., Liu A.H., Sicherer S., Makinson K., Douiri A., Brown S.J. et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):164. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.007>.
- Silverwood R.J., Forbes H.J., Abuabara K., Ascott A., Schmidt M., Schmidt S.A.J. et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*. 2018;361:k1786. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1786>.
- Mansfield K.E., Schmidt S.A.J., Darvalics B., Mulick A., Abuabara K., Wong A.Y.S. et al. Association Between Atopic Eczema and Cancer in England and Denmark. *JAMA Dermatol*. 2020;156(10):1086–1097. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1948>.
- Yaghmaie P., Koudelka C.W., Simpson E.L. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):428. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.041>.
- Slattery M.J., Essex M.J., Paletz E.M., Vanness E.R., Infante M., Rogers G.M., Gern J.E. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):668. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.05.003>.
- Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x>.
- Wan J., Mitra N., Hooper S.R., Hoffstad O.J., Margolis D.J. Association of Atopic Dermatitis Severity With Learning Disability in Children. *JAMA Dermatol*. 2021;157(6):651–657. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0008>.
- Rodrigues M.A., Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(1):33–40. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1577549>.
- Howell M.D., Fitzsimons C., Smith P.A. JAK/STAT inhibitors and other small molecules cytokine antagonists for the treatment of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(4):367–375. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.02.012>.
- Stark G.R., Cheon H., Wang Y. Responses to cytokine and interferons that depend upon JAKs and STATs. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(1):a028555. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028555>.

44. Esaki H., Ewald D.A., Ungar B., Rozenblit M., Zheng X., Xu H. et al. Identification of novel immune and barrier genes in atopic dermatitis by means of laser capture microdissection. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):153–163. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.037>.
45. Suarez-Farinas M., Ungar B., Correa da Rossa J., Ewald D.A., Rozenblit M., Gonzalez J. et al. RNA sequencing atopic dermatitis transcriptome profiling provides insights into novel disease mechanisms with potential therapeutic implication. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1218–1227. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.003>.
46. Bao L., Zhang H., Chan L.S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013;2(3):e24137. <https://doi.org/10.4161/jkst.24137>.
47. Gunduz O. JAK/STAT pathway modulation: Does it work in dermatology? *Dermatology.* 2019;32(3):e12903. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964573>.
48. Howell M.D., Kuo F.I., Smith P.A. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02342>.
49. 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).
50. 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).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Глухова Е.А.

Написание текста – Тамразова О.Б., Стадникова А.С.

Сбор и обработка материала – Дубовец Н.Ф.

Обзор литературы – Воробьева А.С., Радченко Е.Р.

Перевод на английский язык – Дубовец Н.Ф.

Анализ материала – Глухова Е.А.

Статистическая обработка – Воробьева А.С., Радченко Е.Р.

Редактирование – Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Глухова Е.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Глухова Е.А., Воробьева А.С., Радченко Е.Р.

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga B. Tamrazova, Antonina S. Stadnikova, Evgeniia A. Glukhova

Text development – Olga B. Tamrazova, Antonina S. Stadnikova

Collection and processing of material – Nataliya F. Dubovets

Literature review – Alexandra S. Vorobeve, Elena R. Radchenko

Translation into English – Nataliya F. Dubovets

Material analysis – Evgeniia A. Glukhova

Statistical processing – Alexandra S. Vorobeve, Elena R. Radchenko

Editing – Olga B. Tamrazova, Antonina S. Stadnikova, Evgeniia A. Glukhova

Approval of the final version of the article – Olga B. Tamrazova, Antonina S. Stadnikova, Evgeniia A. Glukhova, Alexandra S. Vorobeve, Elena R. Radchenko

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, факультет повышения квалификации медицинских работников, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718> anait_tamrazova@mail.ru

Стадникова Антонина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

Глухова Евгения Александровна, врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>; evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Дубовец Наталия Федоровна, врач-педиатр, заведующая приемным отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>

Воробьева Александра Сергеевна, к.м.н., врач-педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>

Радченко Елена Равильевна, врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-5717-7171>; elen.radchenko@list.ru

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatovenerologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>; anait_tamrazova@mail.ru

Antonina S. Stadnikova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

Evgeniia A. Glukhova, Dermatovenerologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>; evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Nataliya F. Dubovets, Pediatrician, Head of the Emergency Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>

Alexandra S. Vorobeve, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>

Elena R. Radchenko, Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5717-7171>; elen.radchenko@list.ru