

Терапевтические возможности лечения и контроля рецидивирующего течения atopического дерматита тяжелой степени тяжести

О.Б. Тамразова^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, А.С. Стадникова^{1,2}, Г.А. Новик³, А.Г. Сухотина², А.С. Воробьева², Г.Э. Баграмова¹, А.А. Безукладнова¹

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 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

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Атопический дерматит – это наследственно обусловленное воспалительное заболевание кожи, свойственным характеристикам которого присуще наличие зуда, длительное повторяющееся течение и определенная эволютивная динамика. Атопический дерматит средней и тяжелой степени тяжести рассматривается как системное заболевание, которое утяжеляет течение сопутствующих патологий, в т. ч. сердечно-сосудистых, нервно-психических и злокачественных заболеваний. В данной статье представлены основные сведения о средней и тяжелой степени тяжести atopического дерматита, подробно разобраны статистические эпидемиологические и патогенетические данные, сделаны акценты на проблемах качества жизни больных. Известно, что еще несколько лет назад терапия средней и тяжелой степени atopического дерматита проводилась системными кортикостероидами и классическими иммуносупрессантами, но они имели ограниченную эффективность и не подходили для долгосрочного лечения из-за их профиля безопасности. В статье освещены разработки новых эффективных и удобных в применении методов лечения atopического дерматита, что привело к появлению селективных ингибиторов янус-киназ. В обзоре представлены основные механизмы действия селективных ингибиторов янус-киназ и их влияние на барьерную функцию кожи. Представлены данные исследований по доказанной эффективности с высокой безопасностью при лечении самого первого препарата из группы селективных ингибиторов – упадацитиниба. В статье авторы привели собственное клиническое наблюдение применения упадацитиниба у подростков с тяжелым течением atopического дерматита. Применение препарата упадацитиниб в описанных клинических случаях привело к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов воспалительных заболеваний кожи.

Ключевые слова: atopический дерматит, селективный ингибитор янус-киназ 1-го типа, упадацитиниб, системная терапия, сопутствующие заболевания

Для цитирования: Тамразова ОБ, Стадникова АС, Новик ГА, Сухотина АГ, Воробьева АС, Баграмова ГЭ, Безукладнова АА. Терапевтические возможности лечения и контроля рецидивирующего течения atopического дерматита тяжелой степени тяжести. *Медицинский совет.* 2024;18(2):8–16. <https://doi.org/10.21518/ms2024-056>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of the treatment and control of severe recurrent atopic dermatitis

Olga B. Tamrazova^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, Antonina S. Stadnikova^{1,2}, Gennady A. Novik³, Aleksandra G. Sukhotina², Alexandra S. Vorobeveva², Gayane E. Bagramova¹, Anastasia A. Bezukladnova¹

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

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

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a hereditary inflammatory skin disease characterized by pruritus, a long recurrent course and certain evolutionary dynamics. Atopic dermatitis of moderate and severe severity is considered a systemic disease that exacerbates the course of associated pathologies, including cardiovascular, neuropsychiatric, and malignant diseases. The current paper presents the essentials about moderate and severe severity atopical dermatitis, statistical epidemiologic and pathogenetic data is thoroughly processed, the issues of the quality of life of such patients are especially accentuated. It is known that a few years ago the therapy of moderate and severe atopical dermatitis was based on systemic corticosteroids and classical immunosuppressants, but they had limited efficacy and were not suitable for long-term treatment due to their safety profile. This article highlights the development of new effective and easy-to-use therapies for atopical dermatitis, which led to the emergence of selective Janus kinase inhibitors. The review presents the way selective inhibitors of Janus kinases works and their effect on the barrier function of the skin. The paper provides the research data on the very first drug from the group of selective inhib-

itors - upadacitinib, which proved its efficacy on a par with a high degree of safety. The authors presented their own clinical observation of the use of upadacitinib in adolescents with severe atopic dermatitis. The use of upadacitinib in the described clinical cases led to a decrease in the severity of subjective and objective symptoms of inflammatory skin diseases.

Keywords: atopic dermatitis, selective Janus kinase type 1 inhibitor, upadacitinib, systemic therapy, comorbidities

For citation: Tamrazova OB, Stadnikova AS, Novik GA, Sukhotina AG, Vorobeva AS, Bagramova GE, Bezukladnova AA. Therapeutic potential of the treatment and control of severe recurrent atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-056>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – это генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, для которого характерны длительное рецидивирующее течение, наличие зуда и определенная эволютивная динамика [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].

В настоящее время АтД является глобальной проблемой здравоохранения, оказывающей значительное негативное влияние на качество жизни больных и их близких, социальные и экономические аспекты их жизнедеятельности [3, 4]. При проведении метаанализа 37 проспективных исследований с участием 4 082 детей было выявлено, что чаще всего дети с АтД страдают от ограниченного рациона питания, зуда, нарушения сна, ношения одежды, ограничения двигательной активности (в т. ч. занятия спортом, участие в подвижных играх), что оказывает негативное влияние на социализацию ребенка [5]. В исследовании P. Beattie было отмечено, что нарушения качества жизни при умеренных и тяжелых формах АтД сопоставимы с таковыми при псориазе, муковисцидозе, бронхиальной астме, заболеваниях почек и только у церебрального паралича показатель индекса качества жизни пациентов был выше [6].

По международным статистическим данным, в мире АтД страдает до 20% детей, а среди взрослых этот показатель составляет 2–8% [7]. Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост распространенности и заболеваемости АтД: ежегодно заболевание диагностируют у 17,1% взрослых и 22,6% детей, где 9,6% – это впервые выявленные случаи у детей [8]. Международные статистические данные о распространенности АтД среди детей показывают небольшое преобладание лиц мужского пола: у детей в возрасте до 1 года заболевание наблюдается у 24% девочек и 35% мальчиков, у подростков в возрасте 12–14 лет данные показатели составили: 9,64% у девочек, 17,10% у мальчиков [8].

Манифестация АтД происходит в возрасте от 3 до 6 мес. (рис. 1), поэтому около 60% случаев заболевания диагностируется в течение первого года жизни ребенка, а 90% – в течение первых 5 лет.

Несмотря на то что у большинства детей к подростковому возрасту в течении АтД наблюдается стойкая ремиссия, у 10–30% пациентов после подросткового возраста заболевание сохраняется (рис. 2) [9].

АтД может являться предшественником последовательного развития других аллергических заболеваний – компонентов «атопического марша»: астмы и аллергического ринита [10]. Прогноз формирования атопической болезни не всегда предсказуем: у некоторых пациентов с АтД с возрастом не развиваются другие аллергические заболевания, тогда как у других может появляться или астма, или аллергический ринит, или полный «атопический марш» в течение короткого периода времени [11]. L. Yang предположил, что возможные факторы риска развития «атопического марша», вероятнее всего, заложены непосредственно в особенностях течения АтД, который может оказать влияние на дальнейшую траекторию формирования аллергических заболеваний [12]. Так, ученые показали, что тяжелое течение АтД в возрасте 3 лет способствует появлению у детей сенсibilизации к аэроаллергенам и развитию аллергического ринита в более позднем детском возрасте [13]. Отмечается значимая корреляция АтД

● **Рисунок 1.** Младенческая форма атопического дерматита
● **Figure 1.** Infantile-onset atopic dermatitis



● **Рисунок 2.** Взрослая форма атопического дерматита
● **Figure 2.** Adult-onset atopic dermatitis



и пищевой аллергии. Так, в исследовании с включением 321 ребенка младенческого возраста была выявлена зависимость между АтД и сенсибилизацией к арахису [14].

Ученые отметили, что у взрослых пациентов с АтД возрастает риск развития неаллергических коморбидных состояний: сердечно-сосудистых, аутоиммунных, нервно-психических, злокачественных заболеваний, инфекций и метаболического синдрома [15]. Корреляцию сердечно-сосудистых заболеваний и АтД можно объяснить тем, что воспалительные поражения эндотелия сосудов являются проявлением Th2-иммунного ответа при тяжелом течении АтД [16]. Ученые отметили, что повышение индекса массы тела также коррелирует с АтД. При проведении британского метаанализа 33 проспективных исследований с участием 506 202 детей была выявлена прямая корреляция АтД с увеличением индекса массы тела на каждый 1 кг/м² [17]. В американском исследовании с участием 4 898 детей было отмечено, что наличие ожирения в раннем детском возрасте являлось фактором риска развития АтД у более взрослых детей [18]. При проведении эпидемиологического исследования в 2019 г. с включением 435 019 пациентов была выявлена прямая корреляция между АтД и риском инфицирования COVID-19, но с другой стороны, со сниженным риском искусственной вентиляции легких у таких пациентов [19].

АтД является многофакторным генетически детерминированным воспалительным заболеванием кожи, патогенетическую основу которого составляют дисфункция эпидермального барьера, дисрегуляция иммунной системы, а также уменьшение разнообразия микробиоты кожи [20]. В настоящий момент ученые не пришли к выводу, что первично в развитии АтД: дисфункция эпидермального барьера или дисрегуляция иммунной системы [21]. В связи с этим были предложены две теории патогенеза АтД: outside-to-inside (снаружи – внутрь) и inside-to-outside (изнутри – наружу). Первая теория outside-to-inside предполагает, что повреждение барьерной функции кожи в результате нарушения дифференцировки кератиноцитов способствует проникновению аллергенов с последующей активацией иммунной системы. С другой стороны, теория inside-to-outside рассматривает АтД как заболевание, связанное с иммунными нарушениями, при которых активация Th2-лимфоцитов и продукция ими цитокинов, включая ИЛ-4 и ИЛ-13, приводят к поражению кожи и дальнейшей стимуляции Th2-воспалительного иммунного ответа [22].

Следовательно, в острой фазе АтД преобладает инициация передачи сигналов от Th2/Th22-путей иммунного ответа, тогда как при хроническом течении отмечается переход Th2 на Th1-иммунный ответ. В поврежденной коже при АтД присутствуют высокие уровни воспалительных цитокинов, включая цитокины Th2 (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31), Th22 (ИЛ-22) и Th1 (ИФН- γ), что ухудшает барьерную функцию кожи за счет снижения экспрессии эпителиальных барьерных молекул, а именно филагрина, лорикрина, периплакина и клаудинов [23].

Еще несколько лет назад терапия тяжелых случаев АтД проводилась системными кортикостероидами и классическими иммуносуппрессантами, но они имели ограниченную эффективность и не подходили для долгосрочного

лечения из-за их профиля безопасности. Дупилумаб (ингибитор ИЛ-4/ИЛ-13) стал первым одобренным биологическим препаратом для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД [24]. В последующем продолжалась разработка новых эффективных и удобных в применении методов лечения АтД, что привело к появлению селективных ингибиторов янус-киназ (JAK). Ингибиторы янус-киназ способны блокировать несколько цитокиновых путей одним агентом [25]. 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.

Путь JAK-STAT является важным регулятором иммунной функции. JAK активирует белки STAT, которые действуют как факторы транскрипции, транспортируются в ядро и активируют различные факторы роста и провоспалительные цитокины. Семейство JAK-киназ состоит из четырех молекул: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы-2 (TYK2). Аналогично существует шесть белков STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6). Каждый белок JAK активируется разными цитокинами, а также может активировать отдельные белки STAT, создавая различные комбинации JAK-STAT, которые определяют особенности развития и функционирования иммунных клеток [26].

Ингибиторы JAK первого поколения включают тофациитиниб, руксолитиниб, барицитиниб и олацитиниб, однако они лишены специфичности и имеют повышенный риск нежелательных побочных эффектов. В результате было разработано второе поколение ингибиторов JAK, селективных в отношении белка JAK1, а именно упадацитиниб и аброцитиниб, которые были одобрены в 2021 г. Европейским агентством по лекарственным средствам, Министерством здравоохранения Канады и в 2022 г. FDA для лечения АтД средней и тяжелой степени тяжести [27].

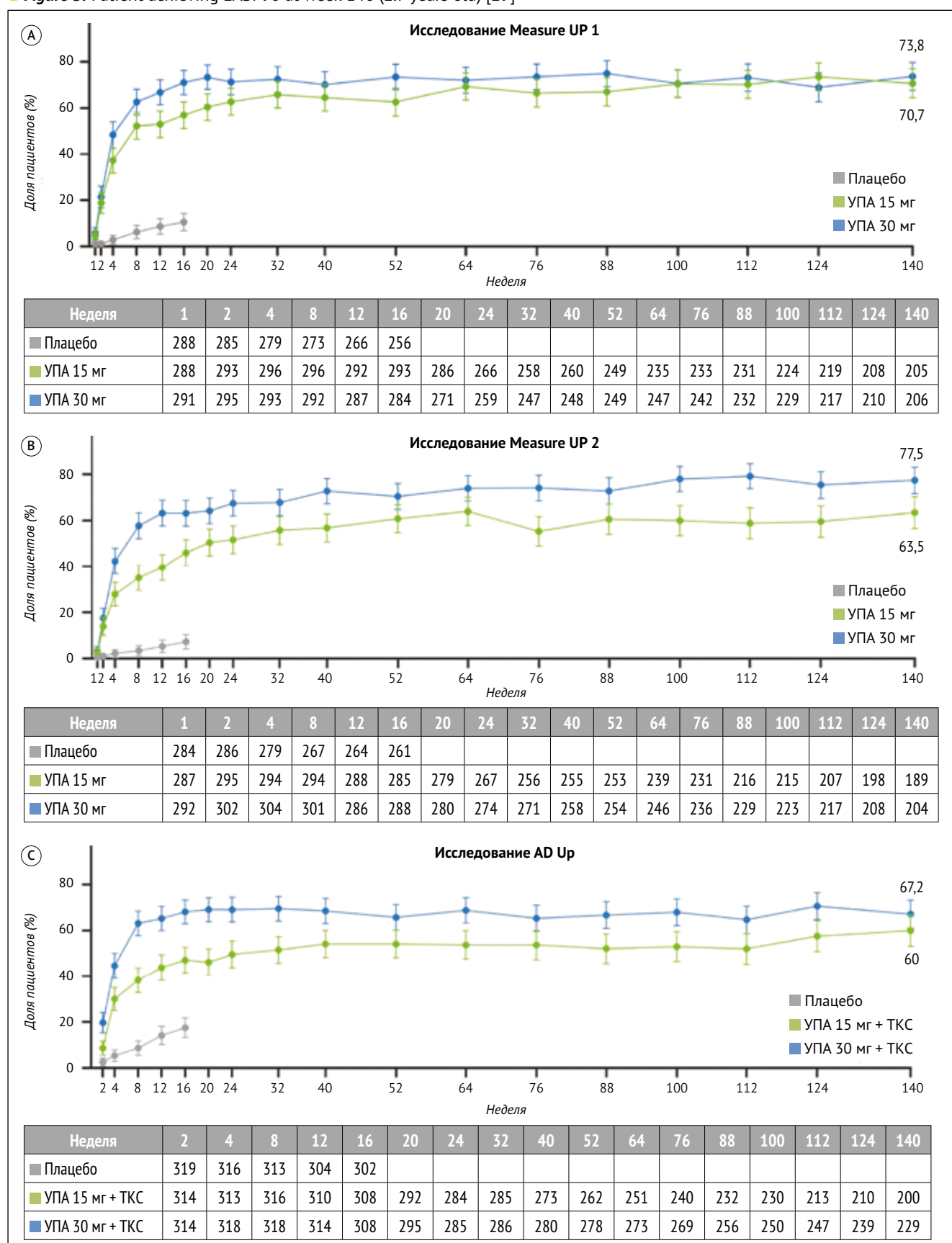
В проведенных исследованиях была продемонстрирована хорошая эффективность с высокой безопасностью при лечении АтД средней и тяжелой степени тяжести первым ингибитором JAK1 – упадацитинибом. По данным 3-й фазы клинических исследований с участием более 2 500 пациентов во всем мире (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 и AD UP) была доказана эффективность и благоприятный профиль «польза/риск» упадацитиниба как в монотерапии, так и в сочетании с ТКС у взрослых и подростков с 12 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД. По результатам исследования через 16 нед. терапии была достигнута первичная конечная точка – показатель EASI 75 среди пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг, у 70 и 80% соответственно по сравнению с 16% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$) [28].

Более длительное наблюдение пациентов, принимавших упадацитиниб, продемонстрировало достижение показателя EASI 90 в течение 140 нед. терапии (рис. 3) [29].

В многоцентровом рандомизированном прямом сравнительном исследовании фазы 3b (HEADS UP) значительно большая доля пациентов, получавших лечение упадацитинибом по сравнению с дупилумабом, достигла показателей EASI 75, EASI 90 и EASI 100 к 16-й нед. ($p < 0,01$ для всех конечных точек) [12]. Достоверные различия между двумя

● **Рисунок 3.** Достижение EASI 90 в течение 140 нед. (2,7 года) [29]

● **Figure 3.** Patient achieving EASI 90 at week 140 (2.7 years old) [29]



У пациентов из группы плацебо, повторно рандомизированных после 16-й недели в группы УПА 15 мг или 30 мг, показатели ответа на 140-й неделе были такими же, как и у пациентов, изначально получавших УПА (данные не показаны).

УПА – упадацитиниб; ТКС – топические кортикостероиды; EASI – индекс тяжести и распространенности экземы

группами лечения ($p < 0,05$) проявились уже на 1-й нед. для EASI 75 и EASI 90 и на 4-й нед. для EASI 100. Так, к 16-й нед. терапии достижение полной ремиссии (EASI 100) было достигнуто у каждого третьего пациента (28,4%) при приеме упадацитиниба в дозе 30 мг и у 7,9% пациентов при приеме дупилумаба. Также значимые различия наблюдались и по облегчению зуда – 35,5% пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 30 мг, и 16,2% пациентов, получавших дупилумаб, достигли ЧРШ зуда 0/1 балл через 16 нед. терапии [30].

Таким образом, в исследованиях фазы 3 по эффективности и безопасности упадацитиниба были продемонстрированы благоприятные результаты по соотношению «польза – риск». Приводим собственное клиническое наблюдение применения упадацитиниба у подростков с тяжелым течением АТД.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Д. 17 лет обратилась в ДГКБ им. З.А. Башляевой 10.04.2022 г. с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом. При уточнении анамнеза – проявления АТД у пациентки с раннего детского возраста. Кожный процесс носил рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений около 2 раз в год, одна из возможных причин обострения – нервно-эмоциональное перенапряжение, потливость. На протяжении последних 2 лет течение заболевания приобрело непрерывно рецидивирующий характер, устойчивый к терапии. Пациентка неоднократно проходила стационарное лечение, получала 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 пациентка получала внутрь и наружно антибактериальные препараты с кратковременным положительным эффектом.

Учитывая тяжелое рецидивирующее течение АТД, отсутствие стойкого положительного эффекта от системной противовоспалительной терапии пациентке было решено начать терапию ингибиторами янус-киназ – препаратом упадацитиниб.

При осмотре у пациентки на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы ярко-розового цвета с нечеткими границами, мелко-пластинчатым шелушением на поверхности, множественными эксфолиациями, покрытыми серозно-геморрагическими корками (рис. 4).

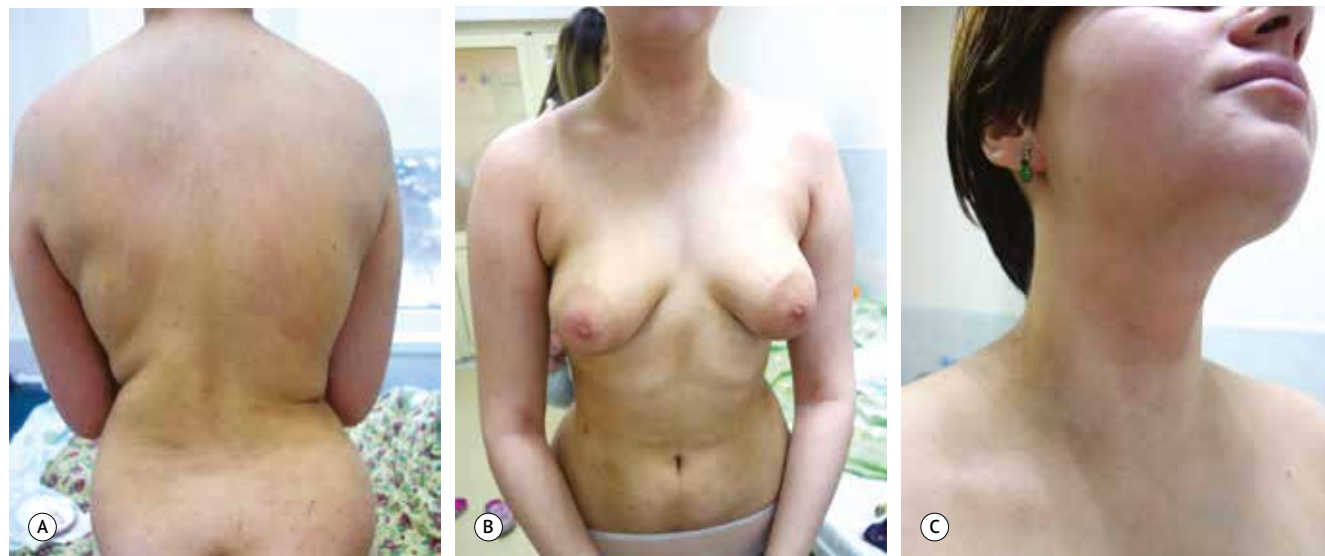
Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью с муковидным шелушением; отмечались выраженная сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, белый стойкий дермографизм, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи. Основной субъективной жалобой пациентки являлся выраженный зуд кожи туловища, оценка по шкале SCORAD составила 58 баллов. По результатам лабораторных исследований были определены следующие показатели: в клиническом анализе крови – эозинофилы 18%, IgE общий – 1500 МЕ/мл.

Пациентке был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, тяжелой степени тяжести, непрерывно-рецидивирующее течение».

Пациентке была назначена следующая терапия: препарат упадацитиниб в дозировке 15 мг/сут в сочетании со стандартной наружной терапией (комбинированные ГКС 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.

● **Рисунок 4.** Пациентка К., 17 лет. Атопический дерматит тяжелого течения, кожный процесс до начала лечения упадацитинибом (SCORAD – 58 баллов)

● **Figure 4.** A 17-year-old female patient K.: severe atopic dermatitis, skin process before initiation of upadacitinib therapy (SCORAD – 58 points)



Объективно через 5 нед. терапии препаратом упадацитиниб: на коже шеи, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы светло-розового цвета, с нечеткими границами, шелушение на поверхности отсутствовало (рис. 5).

Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью; отмечались незначительная 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 ОАК и биохимическом анализе крови – без изменений. В настоящий момент пациентка продолжает терапию препаратом упадацитиниб амбулаторно под наблюдением у дерматолога. В целом пациентка с тяжелым течением АтД, не отвечающая на стандартные методы терапии, хорошо перенесла лечение упадацитинибом, что подтверждает безопасность и высокую эффективность данного препарата.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Т. 16 лет обратилась в ДГКБ им. З.А. Башляевой 27.01.2023 г. с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом. При уточнении анамнеза пациентка больна АтД с младенческого возраста. В возрасте 3 лет у пациентки отмечалась длительная ремиссия кожного процесса с обострением в подростковом возрасте, связывает с нервно-эмоциональным перенапряжением. Пациентка неоднократно проходила стационарное лечение, получала короткие курсы системных ГКС, стандартную наружную противовоспалительную терапию, антигистаминную и десенсибилизирующую терапию с кратковременным положительным эффектом. В возрасте 6 лет у пациентки 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 системной противовоспалительной терапии, пациентке было решено начать терапию ингибиторами янус-киназ – препаратом упадацитиниб.

При осмотре у пациентки на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы ярко-розового цвета с четкими границами, мелкопластинчатым шелушением на поверхности, множественными эксфолиациями, покрытыми серозно-геморрагическими корками (рис. 6).

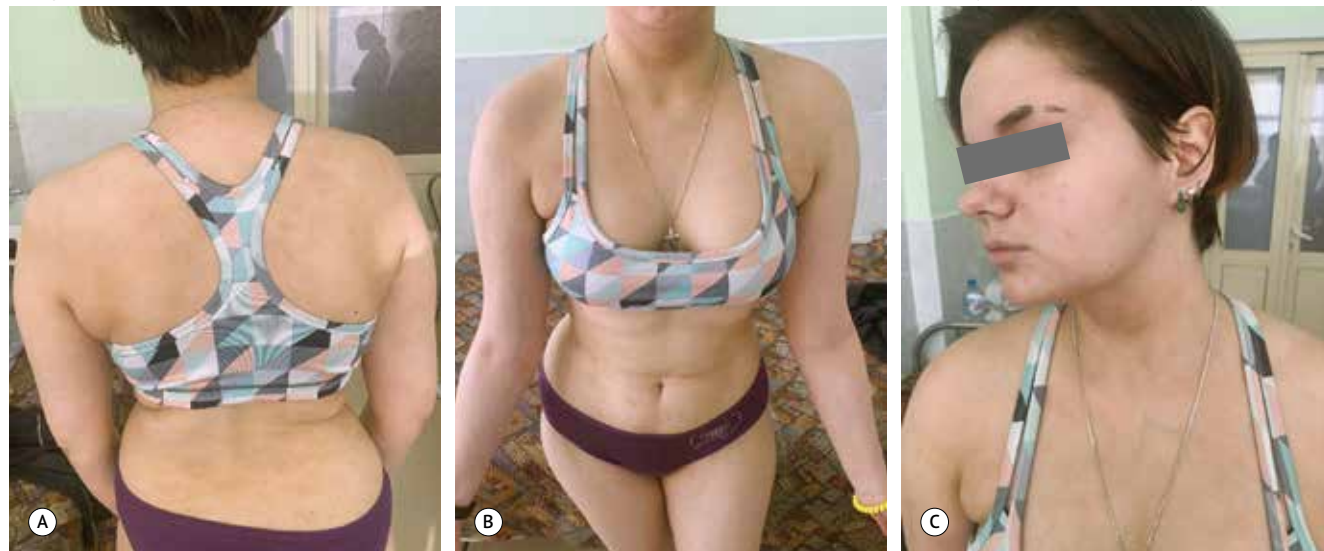
Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью с муковидным шелушением; отмечались выраженная сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, белый стойкий дермографизм, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи. Основной субъективной жалобой пациентки являлся выраженный зуд в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составила 68 баллов. По результатам лабораторных исследований были определены следующие показатели: в клиническом анализе крови – эозинофилы 18%, IgE общий – 2000,5 МЕ/мл.

Пациентке был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, тяжелой степени тяжести, вторичное инфицирование. Аллергический ринит, персистирующего течения. Бытовая, эпидермальная, пыльцевая, грибковая сенсibilизация».

Пациентке была назначена следующая терапия: препарат упадацитиниб в дозировке 15 мг/сут в сочетании со стандартной наружной терапией (комбинированные ГКС с антибактериальным и противогрибковым компонентом, эомоленты). Через пять недель после приема препарата упадацитиниб в сочетании со стандартной наружной терапией отмечался регресс высыпаний и зуда на 70–80% по сравнению с исходным состоянием.

Объективно через 5 нед. терапии препаратом упадацитиниб: на коже нижних конечностей отмечались очаги эритемы светло-розового цвета с фиолетовым оттенком,

- **Рисунок 5.** Пациентка К., 17 лет. Кожный процесс через пять недель приема препарата упадацитиниб (SCORAD – 20 баллов)
 ● **Figure 5.** A 17-year-old female patient K.: skin process after 5 weeks of upadacitinib therapy (SCORAD – 20 scores)



● **Рисунок 6.** Пациентка Т., 16 лет. Атопический дерматит тяжелого течения, кожный процесс до начала лечения упадацинибом (SCORAD – 68 баллов)

● **Figure 6.** A 16-year-old female patient T.: severe atopic dermatitis, skin process before initiation of upadacitinib therapy (SCORAD – 68 points)



с нечеткими границами, шелушение на поверхности отсутствовало (рис. 7).

Кожа век характеризовалась легкой складчатостью; отмечались сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи, оценка SCORAD составила 15 баллов. На коже лица отмечалось легкое проявление акне. В отношении лабораторных показателей отмечалось снижение содержания эозинофилов в крови до 16%, IgE общего – до 500,5 МЕ/мл, в ОАК и биохимическом анализе крови – без изменений. В настоящий момент пациентка продолжает терапию препаратом упадациниб амбулаторно под наблюдением у дерматолога. Пациентка с проявлениями сочетанных атопических заболеваний, не отвечающая на стандартные методы терапии АД, хорошо перенесла лечение упадацинибом, что демонстрирует благоприятные результаты по соотношению «польза – риск».

● **Рисунок 7.** Пациентка Т., 16 лет. Кожный процесс через пять недель приема препарата упадациниб (SCORAD – 15 баллов)

● **Figure 7.** A 16-year-old female patient T.: skin process after 5 weeks of upadacitinib therapy (SCORAD – 15 scores)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно статистическим эпидемиологическим данным, примерно 20% детей и 10% взрослых страдают atopическим дерматитом. Было установлено, что АтД ассоциируется с повышенным риском психологического дистресса и ухудшением работоспособности. У взрослых пациентов увеличивается риск развития неаллергических коморбидных состояний: сердечно-сосудистых, аутоиммунных, нервно-психических, злокачественных заболеваний, инфекций и метаболического синдрома. Все эти факторы оказывают влияние на физическое и психоэмоциональное состояние, ухудшая качество жизни, поэтому крайне

важно достижение ремиссии с целью облегчения состояния таких пациентов. Одним из современных методов лечения АтД является селективное ингибирование янус-киназы. Описанные выше клинические случаи, а также данные клинических исследований подтверждают эффективность и безопасность терапии ингибитором янус-киназы упадацинитибом пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД в долгосрочном периоде. Данная терапия является патогенетически обоснованной и оказывает многогранное воздействие на все симптомы АтД.



Поступила / Received 18.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2024
Принята в печать / Accepted 16.02.2024

Список литературы / References

1. 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>.
2. Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, Ascott A, Schmidt M, Schmidt SAI 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>.
3. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):26–30. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.012>.
4. Xu X, van Galen LS, Koh MJ, Bajpai R, Thng S, Yew YW et al. Factors influencing quality of life in children with atopic dermatitis and their caregivers: A crosssectional study. *Sci Rep*. 2019;9(1):15990. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51129-5>.
5. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Dermato-Venerologica*. 2020;100(12):331–332. <https://doi.org/10.2340/00015555-3511>.
6. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x>.
7. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part 1. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
8. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venerol*. 2020;100(12):adv00160. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>.
9. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>.
10. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):118–127. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.033>.
11. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, Dai D, Lou WY, Subbarao P et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):601–607.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>.
12. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>.
13. Schoos AM, Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Rasmussen MA, Bisgaard H. Increasing severity of early-onset atopic dermatitis, but not late-onset, associates with development of aeroallergen sensitization and allergic rhinitis in childhood. *Allergy*. 2022;77(4):1254–1262. <https://doi.org/10.1111/all.15108>.
14. Keet C, Pistiner M, Plesa M, Szegal D, Shreffler W, Wood R et al. Age and eczema severity, but not family history, are major risk factors for peanut allergy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):984–991.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.033>.
15. Roh YS, Huang AH, Sutaria N, Choi U, Wongvibulsin S, Choi J et al. Real-world comorbidities of atopic dermatitis in the US adult ambulatory population. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):835–845. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.014>.
16. Villani AP, Pavel AB, Wu J, Fernandes M, Maari C, Saint-Cyr Proulx E et al. Vascular inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis is associated with enhanced Th2 response. *Allergy*. 2021;76(10):3107–3121. <https://doi.org/10.1111/all.14859>.
17. Budu-Aggrey A, Watkins SH, Brumpton B, Løset M, Tyrrell J, Modalsli EH et al. Assessment of a causal relationship between body mass index and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):400–403. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.050>.
18. Manjunath J, Silverberg JL. Association of obesity in early childhood with atopic dermatitis in late childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):426–427. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.048>.
19. Patrick MT, Zhang H, Wasikowski R, Prens EP, Weidinger S, Gudjonsson JE et al. Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):857–869.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.006>.
20. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017;23(8):115–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978208>.
21. Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, Al-Shehhi A, Tabassum A, Ayoub MA et al. Current Insights into Immunology and Novel Therapeutics of Atopic Dermatitis. *Cells*. 2021;10(6):1392. <https://doi.org/10.3390/cells10061392>.
22. Городничев ПВ. Роль рецептора ароматических углеводородов в патогенезе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(3):11–22. <https://doi.org/10.25208/vdv4775>.
Gorodnichev PV. The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2023;99(3):11–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv4775>.
23. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(6):783–798. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00548-6>.
24. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1).
25. Rodrigues MA, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2019;1–8. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1577549>.
26. Lytvyn Y, Mufti A, Abdumula A, Sachdeva M, Maliyar K, Georgakopoulos JR, Yeung J. Efficacy and Safety of Upadacitinib for Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2452. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112452>.
27. Lytvyn Y, Mufti A, Abdumula A, Sachdeva M, Maliyar K, Georgakopoulos JR, Yeung J. Efficacy and Safety of Upadacitinib for Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2452. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112452>.
28. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, 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).
29. Silverberg J, Yassky E, Simpson E, Papp K, Blauvelt A, Chu C et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Through 140 Weeks in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase 3 Randomized Clinical Trial Results. In: *Presented at European Association of Dermatology and Venereology Congress 2023; October 11–14, 2023; Berlin, Germany*. Available at: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com/storage/eadv/abstracts_congress2023/37119.pdf.
30. Simpson EL, Costanzo A, Prajapati VH, Calimlim BM, Chu AD, Wu T, Eyerich K. 528 – Rapid skin clearance and itch improvement with upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase 3b head-to-head clinical trial (Heads Up). *Br J Derm*. 2024;190(Suppl_2):ii30–ii31. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad498.033>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Б. Тамразова, Г.А. Новик

Написание текста – А.С. Стадникова, А.С. Воробьева, А.А. Безукладнова

Сбор и обработка материала – А.С. Стадникова, Г.А. Новик, А.Г. Сухотина, А.А. Безукладнова

Перевод на английский язык – А.Г. Сухотина

Анализ материала – А.С. Стадникова, Г.А. Новик, Г.Э. Баграмова, А.С. Воробьева, А.А. Безукладнова

Редактирование – Г.А. Новик, Г.Э. Баграмова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga B. Tamrazova, Gennady A. Novik

Text development – Antonina S. Stadnikova, Alexandra S. Vorobeve, Anastasia A. Bezukladnova

Collection and processing of material – Antonina S. Stadnikova, Gennady A. Novik, Aleksandra G. Sukhotina, Anastasia A. Bezukladnova

Translation into English – Aleksandra G. Sukhotina

Material analysis – Antonina S. Stadnikova, Gennady A. Novik, Gayane E. Bagramova, Alexandra S. Vorobeve, Anastasia A. Bezukladnova

Editing – Gennady A. Novik, Gayane E. Bagramova

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; руководитель центра аллергодерматозов, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <http://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. 28; ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <http://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И.М. Воронцова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>; ega_novik@mail.ru

Сухотина Александра Геннадьевна, врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <http://orcid.org/0000-0001-7394-6575>; aleksandra170697@mail.ru

Воробьева Александра Сергеевна, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dr.alexa@bk.ru

Баграмова Гаянэ Эрнстовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <http://orcid.org/0000-0003-4615-7356>; bagramovaga@mail.ru

Безукладнова Анастасия Александровна, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7633-0338>; bezukladnova_n@mail.ru

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of Allergic Dermatoses Center, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-3261-6718>; anait_tamrazova@mail.ru

Antonina S. Stadnikova, Cand. Sci. (Med.), STD and Skin Physician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Teaching Assistant of Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

Gennady A. Novik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>; ega_novik@mail.ru

Aleksandra G. Sukhotina, STD and Skin Physician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-7394-6575>; aleksandra170697@mail.ru

Alexandra S. Vorobeve, Cand. Sci. (Med.), Head of Paediatrics Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dr.alexa@bk.ru

Gayane E. Bagramova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-4615-7356>; bagramovaga@mail.ru

Anastasia A. Bezukladnova, Clinical Resident of Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7633-0338>; bezukladnova_n@mail.ru