

Ингибиторы янус-киназ в терапии коморбидных заболеваний – атопического дерматита и гнездной алопеции: обзор литературы и опыт клинической практики

Н.Н. Потекаев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Г.П. Терещенко^{1,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

А.Г. Гаджигороева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, aida2010@mail.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В настоящее время атопический дерматит (АтД) рассматривается как системное заболевание в связи с тем что нарушения врожденного и адаптивного иммунного ответа, особенно выраженные при тяжелом течении, проявляются не только в воспалении на коже, но и могут реализоваться в развитии других хронических заболеваний, в т. ч. аутоиммунного профиля. Одним из аутоиммунных коморбидных заболеваний при АтД является гнездная алопеция (ГА), что подтверждается эпидемиологическими данными, а также клиническими особенностями и выявлением общих иммунных звеньев патогенеза при ассоциации этих заболеваний. Ингибиторы янус-киназ (JAK), которые представляют собой новый класс таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, в настоящее время являются основным патогенетическим методом лечения тяжелых форм АтД и ГА. Воздействуя на несколько иммунных осей, эти препараты избирательно и обратимо модулируют сигнальную активность ключевых воспалительных цитокинов, что делает их наиболее перспективной стратегией системной терапии указанных дерматозов, в т. ч. в случаях их сочетания. В статье представлен обзор патофизиологии и применения ингибиторов JAK первого и второго поколения при АтД и ГА, проанализированы данные об их эффективности при одновременном наличии этих патологических состояний. Представлены собственные наблюдения двух пациентов с тяжелыми коморбидными заболеваниями АтД и ГА, получающих лечение JAK-ингибиторами аброцитинибом и упадацитинибом. В данных примерах подтверждается эффективность ингибиторов янус-киназ при АтД и ГА в реальной клинической практике, описывается опыт перехода с одного JAK-ингибитора первого поколения на другой селективный JAK-ингибитор, а также эффект влияния этих препаратов на течение обеих патологий. Учитывая необходимость длительного применения ингибиторов JAK, сохраняет актуальность дальнейшее изучение их долгосрочной эффективности и безопасности.

Ключевые слова: атопический дерматит, гнездная алопеция, ингибиторы янус-киназ, JAK-STAT, цитокины, коморбидность

Для цитирования: Потекаев НН, Терещенко ГП, Гаджигороева АГ. Ингибиторы янус-киназ в терапии коморбидных заболеваний – атопического дерматита и гнездной алопеции: обзор литературы и опыт клинической практики. *Медицинский совет.* 2024;18(2):44–53. <https://doi.org/10.21518/ms2024-055>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

JAK-inhibitors in the therapy of comorbid diseases – atopic dermatitis and alopecia areata: literature review and experience of clinical practice

Nikolay N. Potekaev^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko^{1,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Aida G. Gadzhigoroeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, aida2010@mail.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Atopic dermatitis (AtD) is currently considered as a systemic disease due to the fact, that disorders of innate and adaptive immune response, especially pronounced in severe course, are manifested not only in skin inflammation, but also can be realized in the development of other chronic diseases, including autoimmune profile. One of the autoimmune comorbid diseases in AtD is alopecia areata (AA), which is confirmed by epidemiologic data, clinical features and identification of common immune links of pathogenesis

in the case of association of these diseases. Janus-kinase inhibitors, which represent a new class of targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs, are currently the main pathogenetic treatments for severe forms of AtD and AA. Acting on several immune axes, these drugs selectively and reversibly modulate the signaling activity of key inflammatory cytokines, which makes them the most promising strategy for systemic therapy of these dermatoses, including in cases of their combination. The article covers the review of pathophysiology and application of first and second generation JAK-inhibitors in AtD and AA, including the analysis of their efficacy in the simultaneous presence of these pathological conditions. We present own observations of two patients with severe comorbid conditions AtD and AA, treated with the JAK-inhibitors abrocitinib and upadacitinib. These examples confirm the efficacy of Janus-kinase inhibitors in AtD and AA in real clinical practice and describe the experience of switching from one JAK-inhibitor of the first generation to another, selective JAK-inhibitor, as well as the effect of these drugs on the course of both pathologies. Taking into account the necessity of long-term use of JAK-inhibitors, further study of their long-term efficacy and safety remains relevant.

Keywords: atopic dermatitis, alopecia areata, janus-kinase inhibitors, JAK-STAT, cytokines, comorbidity

For citation: Potekaev NN, Tereshchenko GP, Gadzhigoroeva AG. JAK-inhibitors in the therapy of comorbid diseases – atopic dermatitis and alopecia areata: literature review and experience of clinical practice. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(2):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-055>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования о механизмах активации иммунной системы при различных заболеваниях привели к разработке методов лечения, которые прицельно воздействуют на определенные иммунные пути, блокируя ключевые молекулы воспалительного процесса или подавляя механизмы передачи сигналов для выработки воспалительных факторов. Цитокины являются одними из основных гуморальных факторов системы иммунитета, которые опосредуют межклеточные и межсистемные взаимодействия как в физиологических, так и в патологических процессах: инфекционных, аллергических, аутоиммунных, лимфо-пролиферативных и пр. [1]. Свои биологические функции цитокины осуществляют путем взаимодействия со специфическими рецепторами на мембранах клеток с помощью сигнальных систем, инициирующих транскрипцию генов и синтез различных иммунных медиаторов. Продукты транскрипции зависят не только от цитокинов, связывающих мембранные рецепторы, но и от типа клеток и их дифференцировки [2]. Сигнальные пути JAK-STAT широко распространены в системах врожденного и адаптивного иммунного ответа и играют важную роль в передаче сигналов от более чем 60 воспалительных цитокинов, гормонов и факторов роста, включая интерлейкины (ИЛ) и интерфероны (ИФН) [3]. Система JAK-STAT состоит из трех основных компонентов: рецептора, ферментов семейства тирозинкиназ – янус-киназ (JAK) и преобразователя сигналов и активатора транскрипции белка STAT. Рецептор на поверхности клетки связывается со специфическими лигандами, что приводит к активации JAK и фосфорилированию STAT, который, в свою очередь, димеризуется и перемещается в ядро для транскрипции определенного участка ДНК и экспрессии гена. В настоящее время идентифицированы четыре типа JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2), которые работают в парах, связывая рецепторные цепи, и семь членов семейства STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6). Пары янус-киназ формируют 6 комбинаций, которые регулируют различные продукты транскрипции [4, 5]. Функциональные эффекты передачи сигналов зависят от конкретной пары и преимущественной активации того или иного

типа JAK, обеспечивая специфичность тем, что каждая субъединица цитокинового рецептора селективно взаимодействует с одной или несколькими определенными изоформами, активируя определенный тип белков STAT [6, 7]. Так, например, дифференцировка наивных Т-хелперов (Th0) в субпопуляцию Th1 опосредуется ИФН- γ -зависимой активацией JAK1 и фосфорилированием белков STAT1/4; цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 взаимодействуют с JAK1/3 и активируют STAT6, запуская транскрипцию определенного гена-мишени и инициируя дифференцировку Th2-лимфоцитов [8].

Понимание значимости JAK-опосредованного пути в фундаментальных процессах передачи сигналов позволило создать фармакологические ингибиторы JAK для лечения определенных иммуноопосредованных заболеваний. Ингибиторы янус-киназ относятся к группе таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов и представляют собой малые молекулы, которые конкурентно связываются с фрагментом АТФ в молекуле янус-киназы, предотвращая фосфорилирование фермента и последующую передачу сигнала к ядру клетки [9]. В отличие от биологических препаратов, полностью блокирующих отдельные цитокины или их рецепторы, ингибиторы янус-киназ не выключают JAK-путь, а лишь обратимо снижают активность одного или нескольких изоферментов.

Таким образом, применение ингибиторов JAK позволяет одним агентом воздействовать на несколько цитокиновых путей, участвующих в патомеханизмах заболеваний. Иммуномодулирующий эффект этих препаратов связывают преимущественно с подавлением изоформы JAK1, которая присутствует практически в любой паре янус-киназ и опосредует передачу сигналов от основных медиаторов при иммуновоспалительных заболеваниях. Ингибиторы янус-киназ первого поколения, применяемые с 2011 г., из-за сходства в структуре участков связывания АТФ подавляют более чем одну изоформу JAK. Это, с одной стороны, усиливает противовоспалительный эффект, но, с другой стороны, повышает риск развития определенных побочных эффектов, опосредованных иммуносупрессивным воздействием [10, 11]. Ингибиторами JAK первого поколения являются руксолитиниб, применяемый для лечения миелофиброза и подавляющий JAK1 и JAK2,

тофацитиниб – пан-ингибитор JAK1, JAK2 и JAK3, который показан при ревматоидном артрите и псориазе, и барицитиниб, обладающий наибольшей активностью в отношении JAK1 и JAK2 и применяемый для лечения ревматоидного артрита, атопического дерматита и гнездной алопеции [12]. Для более избирательного воздействия на отдельные подтипы янус-киназы и повышения безопасности лечения были разработаны ингибиторы JAK второго поколения, такие как упадацитиниб, аброцитиниб, связывающие изоформу JAK1, и селективный JAK3-ингибитор ритлецитиниб. Селективные ингибиторы JAK2, снижающие эффекты гиперпродукции гемопоэтических факторов роста, преимущественно используются в лечении гематологических заболеваний. Важно учитывать, что избирательность JAK-ингибиторов второго поколения в отношении отдельных янус-киназ является относительной и зависит от их концентрации в крови, обусловленной дозой препарата и особенностями фармакокинетики у каждого конкретного пациента [13, 14].

В настоящее время ингибиторы янус-киназы зарегистрированы для лечения ряда заболеваний, в том числе дерматологического профиля, таких как атопический дерматит, гнездная алопеция и псориаз, а также успешно находят применение при витилиго. Отличительными особенностями ингибиторов JAK от генно-инженерных биологических препаратов является отсутствие иммуногенности и короткий период полувыведения, что может быть важно при показаниях к срочному прерыванию терапии. Большинство применяемых в настоящее время ингибиторов янус-киназы относятся к препаратам для перорального приема, что обеспечивает их максимальную эффективность, учитывая, что иммунные нарушения при заболеваниях, указанных в показаниях, носят системный характер. Активно изучаются ингибиторы JAK для местного применения. Так, топический руксолитиниб был зарегистрирован для лечения АтД и витилиго, другие местные JAK-ингибиторы, например, топический тофацитиниб, проходят клинические исследования для оценки их эффективности при определенных нозологиях [15].

Побочные эффекты, возникающие на фоне системной терапии всеми ингибиторами JAK, включают в себя, в основном инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей, акне, тошноту, головную боль, а также изменения биохимических лабораторных показателей: повышение уровня креатинкиназы, холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и др. В редких случаях были отмечены более тяжелые нежелательные явления, такие как опоясывающий герпес, туберкулез, пневмония, сепсис и возникновение немеланомного рака кожи [16, 17]. Тем не менее в сентябре 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выпустило предупреждение о так называемом «черном ящике» для некоторых JAK-ингибиторов. Установлено, что при применении этих препаратов существует повышенная вероятность развития злокачественных опухолей и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая инсульты, тромбозы и венозную тромбоэмболию. Эти предостережения, прежде всего, относятся к лицам старше 65 лет, с риском сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов, курьезам, а также к пациентам, имеющим в анамнезе или

в настоящее время злокачественные новообразования¹. Одним из важных факторов применения ингибиторов JAK при всех хронических заболеваниях, указанных в показаниях, является их «текущий» терапевтический эффект, характеризующийся сохранением результата в период лечения и высокой вероятностью возникновения рецидивов после прекращения терапии. Это подразумевает необходимость длительного приема ингибиторов JAK, что требует взвешенного подхода к их назначению и проведение дальнейших исследований их отдаленного профиля безопасности.

БИОХИМИЯ ИНГИБИТОРОВ JAK ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Атопический дерматит (АтД) – хроническое заболевание, проявляющееся интенсивным зудом и рецидивирующими кожными высыпаниями с определенными возрастными клинико-морфологическими особенностями, которое обусловлено гетерогенным иммунным воспалением системного характера [18]. Согласно современным представлениям, в патогенезе АтД ключевую роль играют наследственно детерминированные дефекты барьерных и структурных белков эпидермиса и нарушения иммунного ответа с преимущественной активацией клеток Th2-профиля и участия широкого спектра провоспалительных медиаторов. Th2-ассоциированные цитокины, такие как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31 и др., формируя сеть взаимодействий, опосредуют основные патофизиологические процессы при АтД: способствуют поддержанию хронического воспаления, ослабляют барьерные функции кожи, стимулируют повышенную выработку IgE, часть из которых являются аутореактивными [19]. Помимо повышенной экспрессии Th2-медиаторов, патомеханизмы АтД связаны с другими фенотипами лимфоцитов (Th1, Th17, Th22) и иммунокомпетентных клеток, таких как врожденные лимфоидные клетки, дендритные клетки и кератиноциты [20]. Одним из ведущих цитокинов, являющимся промоутером атопического воспаления, считается тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Этот секреторный белок, вырабатываемый поврежденными кератиноцитами, усиливает экспрессию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 врожденными лимфоидными клетками, активирует пролиферацию Th2-лимфоцитов, способствует хемотаксису эозинофилов и участвует в развитии сенсibilизации [21, 22]. Кроме этого, TSLP, как и ИЛ-31, рассматриваются как основные «зудящие» молекулы, которые оказывают влияние на сенсорные нейроны кожи и опосредуют формирование хронического зуда при АтД [23]. Другим воспалительным медиатором, играющим важную роль в патогенезе АтД, является ИЛ-22. С ним связывают развитие гиперплазии эпидермиса, дисфункцию эпидермального барьера и высвобождение пруритогенных нейропептидов в коже [24, 25]. Аномальный цитокиновый профиль при АтД наблюдается и в отношении Th1/ИФН-гамма и Th17/ИЛ-17-пептидных молекул, активность которых зависит от стадии и эндофенотипа заболевания [26]. Все

¹ FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. FDA Drug Safety Podcast. 2022. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>.

вышеперечисленные цитокины для передачи сигналов в клетки и реализации своих биологических эффектов используют систему JAK-STAT, что подтверждается успешными результатами применения ингибиторов JAK при АтД.

В настоящее время в России для системной терапии среднетяжелого и тяжелого АтД зарегистрированы пероральные ингибиторы JAK – упадацитиниб, барицитиниб и аброцитиниб [27]. Эти селективные иммуносупрессоры показали высокую эффективность в отношении быстрого уменьшения выраженности клинических проявлений поражения кожи и контроля зуда. Благоприятный профиль «польза/риск» этих препаратов в качестве монотерапии и в комбинации с другими методами лечения был подтвержден в различных крупных рандомизированных клинических исследованиях с высоким уровнем достоверности, таких как Measure Up 1 и 2, AD Up для упадацитиниба [28, 29], BREEZE-AD1, BREEZE-AD2, BREEZE-AD7, BREEZE-AD4 для барицитиниба [30, 31], JADE MONO-1 и MONO-2, JADE TEEN, JADE COMPARE, JADE DARE и JADE REGIMEN для аброцитиниба [32–35]. Аброцитиниб является единственным представителем JAK-ингибиторов, который был разработан именно для лечения АтД и прошел крупномасштабную программу клинических исследований с участием более 3850 взрослых и подростков. В исследованиях JADE MONO-1 и MONO-2 монотерапия аброцитинибом в дозе 200 мг и 100 мг значительно улучшила симптомы АтД у подростков и взрослых, что выражалось высокими объективными критериями показателей ответа IGA0/1 и EASI-75 на 12-й нед. в сравнении с группой плацебо. Значительное, быстрое облегчение зуда по шкале PP-NRS4 наблюдалось при применении обеих доз аброцитиниба начиная уже со 2-го дня лечения и в течение всего периода приема препарата согласно оценкам вторичных конечных точек на 2-, 4- и 12-й нед. [32]. Сравнительные исследования аброцитиниба и дупилумаба в комбинации с топической терапией JADE COMPARE и JADE DARE показали превосходство аброцитиниба по скорости наступления ответа относительно уменьшения зуда и очищения кожи. Особенно выраженный и быстрый эффект аброцитиниба наблюдался в отношении снижения интенсивности зуда. Так, медиана времени до получения ответа по шкале PP-NRS4 составляла в среднем 2 нед. для аброцитиниба в дозировке 200 мг и 4 нед. – для дупилумаба [36, 37]. Долгосрочные исследования безопасности и эффективности аброцитиниба, направленные на оценку применения препарата у взрослых и подростков старше 12 лет с тяжелым течением АтД, в настоящее время активно продолжаются [38]. Возрастные ограничения позволяют применять упадацитиниб и аброцитиниб у пациентов с АтД с 12 лет, в то время как барицитиниб разрешен к применению с 18 лет [27].

БИОХИМИЯ ИНГИБИТОРОВ JAK ПРИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Гнездная алопеция (ГА) – хроническое нерубцовое заболевание волосяных фолликулов, характеризующееся рецидивирующим очаговым выпадением волос с вероятностью полной потери волос на голове и/или на туловище

в тяжелых случаях. В настоящее время ведущую роль в патофизиологии ГА отводят тканеспецифическому аутоиммунному воспалению, возникающему в результате утраты иммунной привилегии волосяного фолликула [39]. Локальное повышение уровня ИФН- γ , ИЛ-6, нейропептида субстанции P и других маркеров воспаления под действием различных провоцирующих факторов (стресс, инфекции, травмы) приводит к потере естественной иммунной толерантности к внутрифолликулярным аутоантигенам и индукции воспаления, обусловленного аутореактивными Т-лимфоцитами [40]. Апоптоз клеток волосяного фолликула преимущественно связан с активацией эффекторных NKG2D⁺ CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, запускающих механизмы цитолиза путем генерации перфоринов и гранзимов. Выделяемый активированными CD8⁺ Т-клетками ИФН- γ связывается с рецепторами на фолликулярных эпителиальных клетках, которые экспрессируют ИЛ-15. Этот цитокин, в свою очередь, связывается с NKG2D⁺ CD8⁺ Т-клетками и стимулирует их пролиферацию и синтез ИФН- γ , создавая петлю обратной связи и поддерживая воспаление [41, 42]. В недавних исследованиях в патогенезе ГА показана потенциальная роль других субпопуляций Т-лимфоцитов и цитокинов, таких как Т-хелперы 2-го типа (Th2), Th17, ИЛ-23, ИЛ-32 [43–45]. Вклад каждой из этих иммунных осей в патомеханизмы развития ГА требует уточнения с помощью оценки влияния на течение заболевания таргетного блокирования соответствующих медиаторов. Так, установлено, что блокатор альфа-рецептора ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумаб, который применяется для лечения Т2-зависимых atopических заболеваний, может оказывать выраженное положительное влияние на восстановление волос у пациентов с сопутствующей ГА, что является подтверждением участия Th2-типа иммунного ответа в патогенезе алопеции [46, 47]. Таким образом, все больше данных свидетельствуют о том, что, как и АтД, ГА характеризуется молекулярной неоднородностью и может иметь несколько эндотипов, зависящих, в том числе от сопутствующих иммунозависимых состояний.

Цитокины, играющие основную роль в развитии и поддержании воспаления при ГА, осуществляют свои иммунорегуляторные функции с помощью сигнальной системы JAK-STAT: ИФН- γ связывается с JAK1/2, а ИЛ-15 – с JAK1/3. ИЛ-15, как и ряд других цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-7), уровень которых повышен при ГА, относится к группе секреторных молекул, имеющих в структуре общую g-цепь, специфически взаимодействующую с сигнальной молекулой JAK3 [48]. Эти данные подтверждают патогенетическую обоснованность применения молекулярных ингибиторов JAK в лечении ГА [49], и уже в 2014 г. были опубликованы первые успешные результаты клинических исследований [50, 51]. Учитывая, что эпоха ингибиторов JAK начиналась с создания и клинических испытаний малых молекул неселективного действия, представлено большое количество результатов лечения ГА препаратами первого поколения, такими как тофацитиниб, барицитиниб и руксолитиниб. Их точками приложения являются JAK1-, JAK2- и JAK3-изотипы янус-киназ, что приводит к ингибированию передачи сигналов от многих цитокинов семейства g-цепи, участвующих в патогенезе ГА [48].

Тофацитиниб, применяемый для лечения ревматологических заболеваний, является самым упоминаемым ингибитором JAK в контексте лечения ГА off-label. Его положительное влияние на отрастание волос у пациентов с разными формами ГА, включая тотальную и универсальную формы, было описано во многих клинических отчетах с участием взрослых и детей [52, 53]. Согласно результатам метаанализа с включением шести клинических и восьми обсервационных исследований, показатель полного/клинически значимого отрастания волос при применении тофацитиниба составил в среднем 54%, а общий показатель частичного ответа – 26,1% [54].

Барицитиниб, относящийся к пан-ингибиторам JAK с преимущественным влиянием на JAK1/JAK2 изоформы, с июня 2022 г. стал первым официально разрешенным препаратом из группы ингибиторов JAK для лечения тяжелых форм ГА у взрослых, получив одобрение FDA и позже – Европейского агентства лекарственных средств (EMA) и других ведущих организаций. В двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы BRAVE AA1 и BRAVE AA2 проводилась оценка ежедневного перорального приема барицитиниба в дозе 2 и 4 мг у пациентов с тяжелой ГА (SALT \geq 50 баллов). Первичную конечную точку в виде достижения показателя SALT \leq 20 баллов к 36-й нед. приема 4 мг препарата достигли 35,9% и 38,8% пациентов в первом и втором исследовании соответственно. В исследовании BRAVE AA1 доля пациентов, достигших конечной точки при приеме 2 мг барицитиниба, составила 19,4%, плацебо – 3,3%; в BRAVE AA2 эти показатели были 22,8% в группе 2 мг и 6,2% в группе плацебо. К 52-й нед. показатель SALT \leq 20 был достигнут у 40,9% пациентов, принимавших 4 мг барицитиниба, и 21,2% – 2 мг [55].

Еще одним препаратом из группы ингибиторов JAK, совсем недавно официально одобренным для лечения ГА, стал ритлцитиниб, который является селективным ингибитором изоформы JAK3 и тирозинкиназ из семейства киназ, экспрессируемых в гепатоцеллюлярной карциноме (ТЕС). Его избирательность в отношении JAK3 позволяет воздействовать на передачу сигналов основных цитокинов с общей g-цепью, участвующих в воспалительном каскаде реакций при ГА, при этом сохраняя активность других иммунорегуляторных цитокинов, влияющих на многие важные биологические функции, которые оказывают сигнальную трансдукцию через JAK1, JAK2 и TYK2 [56]. Посредством ингибирования членов семейства ТЕС-киназ ритлцитиниб подавляет цитолитическую активность и выработку ИФН- γ в NK-клетках и CD8+ Т-лимфоцитах [57]. Прием ритлцитиниба был достоверно связан с клинически значимой и устойчивой долгосрочной эффективностью у пациентов с 50% и более выпадением волос на голове по шкале SALT, согласно объединенным данным исследований ALLEGRO-2b/3 и ALLEGRO-LT [58]. Значимым является факт, что это первый препарат, разрешенный для лечения тяжелой гнездовой алопеции с 12-летнего возраста.

Исследования по изучению эффективности препарата руксолитиниб для лечения ГА проводились в основном на небольших когортах пациентов. У большинства пациентов отмечалось отрастание волос более чем на

50% и последующее уменьшение показателей SALT спустя 3–6 мес. перорального приема руксолитиниба [59, 60]. В настоящее время активно изучается эффективность при ГА препарата деуроксолитиниб (СТР-543), который представляет собой дейтериево-модифицированную форму руксолитиниба. По результатам первого клинического исследования THRIVE-AA1 с участием 706 пациентов, 41,5% человек, получавших СТР-543 по 12 мг 2 раза в день, и 29,6% пациентов, получавших СТР-543 в дозе 8 мг 2 раза в день, достигли показателя SALT \leq 20% к 24-й нед. лечения в сравнении 0,8% пациентов группы плацебо². Значительные показатели эффективности деуроксолитиниба для лечения ГА подтверждены и во втором крупном клиническом исследовании THRIVE-AA2, что делает этот препарат следующим перспективным лечебным средством из группы ингибиторов JAK для лечения тяжелых форм ГА³ [61].

Выбор метода лечения ГА зависит прежде всего от возраста пациента и тяжести заболевания, которая определяется площадью потери волос на скальпе (шкала SALT) и/или других участках кожного покрова. Системная терапия показана при площади потери волос на голове свыше 50%, а также в случае сочетания с полным или частичным отсутствием волос на других участках кожного покрова [62]. Следует ожидать, что успешное внедрение в практику новых противовоспалительных препаратов с высоким коэффициентом «эффективность/безопасность» постепенно отодвинет традиционные системные иммунодепрессанты с позиций первой линии терапии тяжелых форм ГА. Применение неспецифических низкомолекулярных иммуносупрессивных препаратов и разработка узких антагонистов определенных иммунных путей являются основными тенденциями современной концепции лечения ГА.

ИНГИБИТОРЫ JAK ПРИ КОМОРБИДНОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

В настоящее время появляется все больше данных о том, что АтД является системным заболеванием в связи с тем, что иммунологические изменения и нарушения врожденного и адаптивного иммунного ответа выражаются не только в воспалении на коже, но и могут реализовываться в развитии тех или иных хронических заболеваний аллергического и неаллергического профиля [63, 64]. Развитие так называемого «иммунологического марша» при АтД характеризуется возникновением коморбидных иммуновоспалительных заболеваний, что обусловлено формированием аутореактивности и длительным персистированием воспалительного процесса, приводящим к иммунному дисбалансу и гиперсекреции широкого спектра провоспалительных медиаторов. Эти изменения наблюдаются преимущественно у пациентов с ранним началом и тяжелым/среднетяжелым течением заболевания [65, 66]. У пациентов с АтД доказана выраженная

² Concert pharmaceuticals reports positive topline results for first CTP-543 phase 3 clinical trial in alopecia areata. Lexington, MA, US: Concert Pharmaceuticals, Inc.; 2022. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20220523005329/en/Concert-Pharmaceuticals-Reports-Positive-Topline-Results-for-First-CTP-543-Phase-3-Clinical-Trial-in-Alopecia-Areata>.

³ Там же.

ассоциация с аутоиммунными заболеваниями, что послужило основанием для выделения «аутоиммунного» типа АтД. АтД связан с более чем 18 болезнями аутоиммунной природы, включая кожные, эндокринные, гематологические заболевания, а также болезни желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата [67, 68]. Одной из наиболее распространенных аутоиммунных патологий при АтД является ГА [69]. Риск развития ГА почти в 10 раз выше у пациентов с АтД, в то же время среди пациентов с ГА болезни атопического круга являются наиболее распространенными сопутствующими патологиями, имеющими прогностически неблагоприятное значение [67]. Выявлена положительная корреляция между наличием атопических заболеваний и тяжелым течением ГА, характеризующимся ранним началом, частыми длительными эпизодами с переходом в тотальную/универсальную форму до 75% случаев [70, 71].

При наличии коморбидных патологий важной задачей является определение их патогенетических механизмов с целью подбора терапии, позволяющей воздействовать на ключевые иммунные процессы и медиаторы этих заболеваний. Ингибиторы JAK нацелены на широкий спектр внутриклеточного каскада воспалительных реакций, что может быть успешно использовано при лечении заболеваний, опосредованных Th1- и Th2-иммунным ответом [72]. Успешное применение ингибиторов JAK при одновременном наличии у пациентов ГА и АтД описано во многих клинических отчетах. В большинстве из них ингибиторы янус-киназ были назначены по показаниям для лечения тяжелого АтД, при этом было отмечено выраженное положительное влияние на течение ГА, даже в случаях длительно протекающих распространенных форм алопеции, торпидных к ранее проводимой терапии [73–77].

В 2021 г. A. Gambardella et al. описали двух пациентов с ГА и АтД, которые достигли ремиссии по обоим заболеваниям при приеме упадацитиниба [73]. Авторы из Италии представили клинический случай 24-летнего пациента с атопическим дерматитом и сопутствующей гнездовой алопецией, длящейся в течение 10 лет, у которого применение местных и системных методов лечения, включающих кортикостероиды и циклоспорин, было малоэффективно. У пациента наблюдалось тяжелое течение обеих коморбидных патологий: индекс тяжести АтД EASI был равен 45,1, индекс тяжести ГА SALT составлял 89,2%. На фоне предшествующей терапии дупилумабом отмечалось развитие нежелательных реакций, в связи с чем пациенту был назначен упадацитиниб в дозе 30 мг/сут; после 3-х месяцев терапии наблюдалось улучшение течения АтД и значительный рост волос [74].

Эффективность аброцитиниба при сочетанных АтД и ГА также была отмечена в нескольких клинических отчетах. В одном сообщении у 14-летней девочки с АтД и трехлетней историей универсальной алопеции ежедневный прием аброцитиниба 200 мг/сут продемонстрировал выраженное улучшение течения АтД и очаговое отрастание терминальных волос на голове и туловище к 12-й нед. лечения; через 52 нед. у пациентки наблюдалось полное восстановление волос, которое сохранялось включительно к моменту

публикации материалов [75]. В другом отчете представлены клинические случаи двух пациентов, включенных в исследование по применению аброцитиниба при АтД, у которых была сопутствующая универсальная форма ГА. На фоне терапии у этих пациентов наблюдалась не только ремиссия АтД, но и полный регресс алопеции: у одного пациента полное восстановление волос было отмечено к 34 неделе лечения, у другого – к 36-й нед. [76]. Также представлены данные по применению барицитиниба при коморбидных АтД и ГА. В одном из первых клинических отчетов описывается 43-летняя женщина с тяжелым течением АтД и многоочаговой формой ГА, у которой спустя три месяца приема барицитиниба в дозе 4 мг/сут на фоне значительного улучшения атопических проявлений кожного процесса наблюдалось полное восстановление волос в очагах алопеции [77].

Таким образом, ингибиторы янус-киназ позволяют воздействовать на несколько иммунных осей, частично и обратимо модулируя сигнальную активность множества цитокинов, что обеспечивает быстрый и стабильный эффект и делает их перспективными для использования в различных клинических ситуациях, в т. ч. и при сочетанных иммуннозависимых заболеваниях.

Представляем собственные клинические наблюдения пациентов с коморбидными заболеваниями АтД и ГА в процессе таргетной противовоспалительной терапии JAK-ингибиторами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Р., 38 лет, находится под наблюдением с диагнозами «Атопический дерматит L 20.8, алопеция универсальная L63.1». По данным анамнеза страдает АтД с 5-летнего возраста, на протяжении последнего года отмечается выраженное обострение кожного процесса. В 33 года впервые появился одиночный очаг выпадения волос в затылочной области, в дальнейшем отмечались неоднократные рецидивы ГА с увеличением площади облысения, и в декабре 2020 г. после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентки развилась универсальная ГА. Пациентка дважды получала системную иммуносупрессивную терапию метилпреднизолоном 12 мг/сут в комбинации с циклоспорином 200 мг/сут в течение 3 мес. с последующей постепенной отменой. В процессе лечения отмечалось улучшение течения АтД, однако эффект на восстановление волос был мало значимым: наблюдалось очаговое отрастание волос на голове, которые выпадали в течение месяца после прекращения терапии. После отмены системной терапии также наблюдались эпизоды сильных обострений АтД, которые полностью купировались топической терапией. После клинико-лабораторного обследования в декабре 2022 г. пациентке была назначена терапия off label неселективным ингибитором янус-киназ тофацитинибом в дозировке 5 мг 2 раза в день под контролем лабораторных показателей. Через 5 мес. терапии тофацитинибом у пациентки наблюдался клинический эффект в виде оживления фолликулярного аппарата на голове, возобновления роста волос бровей и ресниц; за этот период несколько раз отмечалось обострение АтД (рис. 1). Спустя 11 мес. приема тофацитиниба отмечалось

- **Рисунок 1.** Пациентка Р., 38 лет, через 5 мес. приема тофацитиниба; SCORAD 25,8 балла, SALT 92,5%
- **Figure 1.** Patient R., 38-years old, after 5 month of tofacitinib therapy, SCORAD 25,8 score, SALT 92,5%



заращение терминальными пигментированными волосами большей поверхности скальпа, за исключением единичного очага в теменной области (SALT – 10%), однако течение АтД приняло тяжелый непрерывно-рецидивирующий характер, индекс SCORAD был равен 59,7 баллов (рис. 2), в связи с чем было принято решение заменить препарат тофацитиниб на селективный ингибитор янус-киназ 1-го типа аброцитиниб в дозировке 100 мг 2 раза в день. На фоне недельного прерывания терапии тофацитинибом появилось активное выпадение волос на голове с расширением площади очага алопеции в теменной области и образованием еще одного очага алопеции с зоной расшатанных волос. Через 7 дней после начала приема аброцитиниба у пациентки

- **Рисунок 2.** Пациентка Р., 11 мес. приема тофацитиниба; SCORAD 59,7 балла, SALT 10%
- **Figure 2.** Patient R., after 11 month of tofacitinib therapy, SCORAD 59,7 score, SALT 10%



- **Рисунок 3.** Пациентка Р., 2 нед. приема аброцитиниба; SCORAD 9,8 балла, SALT 22,3%
- **Figure 3.** Patient R., after 2 weeks of abricitinib therapy, SCORAD 9,8 score, SALT 22,3%



был отмечен очевидный положительный эффект в виде значительного уменьшения зуда и эритемы; на 2-й нед. терапии высыпания на коже туловища и конечностей практически полностью разрешились, сохранились незначительно выраженные явления ксероза, перестали выпадать волосы; SCORAD 9,8 баллов, SALT 22,3% (рис. 3). В настоящее время пациентка продолжает терапию аброцитинибом под клиничко-лабораторным контролем с выраженной положительной динамикой как со стороны контроля над АтД, так и в отношении течения ГА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Г., 18 лет, наблюдается с диагнозами «Атопический дерматит L 20.8, гнездная алопеция, субтотальная форма L63.8». Больна АтД с 2-летнего возраста; в связи с тяжелым течением заболевания неоднократно получала стационарное лечение, физиотерапию, короткие курсы системных глюкокортикостероидов (ГКС). В 14 лет на фоне стресса произошла манифестация ГА в виде нескольких очагов в височных и затылочной областях, которые постепенно расширялись и сливались между собой. Проводилась стандартная терапия ГА (топические ГКС, раствор миноксидила, поливитаминные комплексы для приема внутрь), однако клинически значимого отрастания волос не наблюдалось. При первичном обращении индекс тяжести АтД SCORAD составлял 57,6 баллов, индекс тяжести ГА SALT – 76,4% (рис. 4). Учитывая тяжесть АтД и резистентность к проводимой терапии пациентке была инициирована таргетная



- **Рисунок 4.** Пациентка Г., 18 лет, до начала терапии упадацитинибом; SCORAD 57,6 балла, SALT 76,4%
- **Figure 4.** Patient G., 18-years old, before upadacitinib therapy, SCORAD 57,6 score, SALT 76,4%



терапия селективным JAK1-ингибитором второго поколения упадацитинибом в дозе 15 мг/сут. Через 3 нед. от начала приема упадацитиниба наблюдалось объективное улучшение кожного процесса и практически полное прекращение зуда (SCORAD – 12,2 балла), а также повсеместное оживление фолликулярного аппарата и неравномерный рост пушковых волос в очагах алопеции. Через 16 нед. терапии упадацитинибом было отмечено зарастание терминальными волосами большей части кожи головы, индекс SALT составил 9,6%, SCORAD 8,7 (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие сопутствующей патологии имеет не только прогностическое значение, но и является существенным фактором в выборе лечения, особенно в случаях тяжело протекающих хронических заболеваний, требующих системной терапии. Возможности современной терапии, позволяющей избирательно воздействовать на механизмы воспалительного процесса, изменили парадигму лечения многих иммуновоспалительных заболеваний. Полагаем, что препараты группы ингибиторов янус-киназ в настоящее время можно рассматривать как основной метод терапии АтД и ГА, влияющий на ключевые звенья патогенеза этих заболеваний, которые, в случае их сочетания у пациента, оказывают коморбидный эффект в отношении друг друга. Это подтверждается многочисленными крупными исследованиями и опытом реальной

- **Рисунок 5.** Пациентка Г., через 16 нед. приема упадацитиниба; SCORAD 8,7 балла, SALT 9,6%
- **Figure 5.** Patient G., after 16 weeks of upadacitinib therapy, SCORAD 8,7 score, SALT 9,6%



клинической практики по применению ингибиторов JAK при этих заболеваниях. Учитывая наличие общих молекулярных механизмов развития коморбидных заболеваний, своевременное назначение патогенетической терапии, позволяющее регулировать патологические иммунные реакции, может помочь модулировать течение иммунопатологических процессов, влиять на риск их развития и значительно оптимизировать лечение.

Поступила / Received 12.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2024
Принята в печать / Accepted 14.02.2024

Список литературы / References

1. Арсентьева НА, Любимова НЕ, Бацунов ОК, Семенов АВ, Тотолян АА. Особенности цитокинового профиля плазмы крови здоровых жителей Гвинейской Республики. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):765–778. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AOB-2073>.
2. Arsentieva NA, Lyubimova NE, Batsunov OK, Semenov AV, Totolian AA. Analysis of blood plasma cytokine profile in healthy residents of the Republic of Guinea. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(4):765–778. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AOB-2073>.
3. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521–546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>.
4. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02342>.
5. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>.
6. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McClines IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015;66:311–328. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>.
7. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol*. 2017;18(4):374–384. <https://doi.org/10.1038/ni.3691>.
8. Stark GR, Cheon H, Wang Y. Responses to Cytokines and Interferons that Depend upon JAKs and STATs. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(1):a028555. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028555>.
9. Maldonado RA, Soriano MA, Perdomo LC, Sigris K, Irvine DJ, Decker T, Glimcher LH. Control of T helper cell differentiation through cytokine receptor inclusion in the immunological synapse. *J Exp Med*. 2009;206(4):877–892. <https://doi.org/10.1084/jem.20082900>.
10. Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs*. 2013;27(5):431–438. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0040-7>.
11. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–862. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.201>.

11. T Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15–32. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w>.
12. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1964-1>.
13. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):953–962. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key339>.
14. Новиков ПИ, Шевцова ТП, Щеголева ЕМ, Моисеев СВ. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(1):51–60. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.
Novikov PI, Shevtsova TP, Shchegoleva EM, Moiseev SV. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(1):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.
15. Dogra S, Sharma A, Mehta H, Sarkar R. Emerging role of topical Janus kinase inhibitors in dermatological disorders: a review. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48(10):1102–1112. <https://doi.org/10.1093/ced/ldad188>.
16. Gilhar A, Keren A, Paus R. JAK inhibitors and alopecia areata. *Lancet*. 2019;393(10169):318–319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32987-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32987-8).
17. Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S, Mahevas M, El Karoui K, Roy L et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci Rep*. 2022;12(1):7140. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10777-w>.
18. Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хайтов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарчян ЭТ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.: 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
19. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):756–768. <https://doi.org/10.1111/exd.13911>.
20. Klasa B, Cichocka-Jarosz E. Atopic Dermatitis - Current State of Research on Biological Treatment. *J Mother Child*. 2020;24(1):53–66. <https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010>.
21. Leyva-Castillo JM, Hener P, Jiang H, Li M. TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):154–163. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.239>.
22. Wong CK, Hu S, Cheung PF, Lam CW. Thymic stromal lymphopoietin induces chemotactic and pro-survival effects in eosinophils: implications in allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(3):305–315. <https://doi.org/10.1165/ajrccm.2009-0168OC>.
23. Klonowska J, Gleń J, Nowicki R, Trzeciak M. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3086. <https://doi.org/10.3390/ijms19103086>.
24. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–1354. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.012>.
25. Lou H, Lu J, Choi EB, Oh MH, Jeong M, Barmettler S et al. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway. *J Immunol*. 2017;198(7):2543–2555. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600126>.
26. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S65–S76. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.011>.
27. Алексеева АА, Амбарчян ЭТ, Артемьева СИ, Астафьева НГ, Бакулев АЛ, Бобко СИ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.: 2023. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/100.html.
28. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):404–413. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0029>.
29. Reich K, Teixeira HD, 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).
30. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):476–485. <https://doi.org/10.1111/jdv.16948>.
31. Thyssen JP, Buhl T, Fernández-Peñas P, Kabashima K, Chen S, Lu N et al. Baricitinib Rapidly Improves Skin Pain Resulting in Improved Quality of Life for Patients with Atopic Dermatitis: Analyses from BREEZE-AD1, 2, and 7. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(5):1599–1611. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00577-x>.
32. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255–266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30732-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30732-7).
33. Yosipovitch G, Gooderham MJ, Ständer S, Fonacier L, Szepletowski JC, Deleuran M et al. Interpreting the Relationship Among Itch, Sleep, and Work Productivity in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of JADE MONO-2. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(1):127–138. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00810-7>.
34. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):104–112. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.05.075>.
35. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1165–1173. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2830>.
36. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101–1112. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019380>.
37. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10348):273–282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01199-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01199-0).
38. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):351–358. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.04.009>.
39. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):703–725. <https://doi.org/10.1111/exd.14155>.
40. Paus R, Bulfone-Paus S, Bertolini M. Hair Follicle Immune Privilege Revisited: The Key to Alopecia Areata Management. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2018;19(1):S12–S17. <https://doi.org/10.1016/j.jisps.2017.10.014>.
41. Ito T, Kageyama R, Nakazawa S, Honda T. Understanding the significance of cytokines and chemokines in the pathogenesis of alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):726–732. <https://doi.org/10.1111/exd.14129>.
42. Ebrahim AA, Salem RM, El Fallah AA, Younis ET. Serum Interleukin-15 is a Marker of Alopecia Areata Severity. *Int J Trichology*. 2019;11(1):26–30. https://doi.org/10.4103/ijtr.ijtr_80_18.
43. Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, Shroff A, Mansouri Y, Fuentes-Duculan J et al. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1277–1287. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.032>.
44. Glickman JW, Dubin C, Dahabreh D, Han J, Del Duca E, Estrada YD et al. An integrated scalp and blood biomarker approach suggests the systemic nature of alopecia areata. *Allergy*. 2021;76(10):3053–3065. <https://doi.org/10.1111/all.14814>.
45. Glickman JW, Dubin C, Renert-Yuval Y, Dahabreh D, Kimmel GW, Auyeung K et al. Cross-sectional study of blood biomarkers of patients with moderate to severe alopecia areata reveals systemic immune and cardiovascular biomarker dysregulation. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):370–380. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.138>.
46. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, Chima M, Hawkes JE, Gilleaudeau P et al. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients. *Allergy*. 2022;77(3):897–906. <https://doi.org/10.1111/all.15071>.
47. Renert-Yuval Y, Pavel AB, Del Duca E, Facheris P, Pagan AD, Bose S et al. Scalp biomarkers during dupilumab treatment support Th2 pathway pathogenicity in alopecia areata. *Allergy*. 2023;78(4):1047–1059. <https://doi.org/10.1111/all.15561>.
48. Lensing M, Jabbari A. An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata. *Front Immunol*. 2022;13:955035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.955035>.
49. Wang EHC, Sallee BN, Tejada CI, Christiano AM. JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1911–1916. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.027>.
50. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20(9):1043–1049. <https://doi.org/10.1038/nm.3645>.
51. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(12):2988–2990. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.260>.
52. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89776. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89776>.
53. Jerjen R, Meah N, Trindade de Carvalho L, Wall D, Eisman S, Sinclair R. Treatment of alopecia areata in pre-adolescent children with oral tofacitinib: A retrospective study. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(1):103–108. <https://doi.org/10.1111/pde.14422>.

54. Guo L, Feng S, Sun B, Jiang X, Liu Y. Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):192–201. <https://doi.org/10.1111/jdv.15937>.
55. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1687–1699. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110343>.
56. Ramirez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:363–374. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S334727>.
57. Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, Lin TH, Sharif MN, Xue L et al. PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol*. 2019;14(6):1235–1242. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00188>.
58. King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*. 2023;401(10387):1518–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00222-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00222-2).
59. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89790. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89790>.
60. Liu LY, King BA. Ruxolitinib for the treatment of severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):566–568. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.040>.
61. King B, Mesinkovska N, Mirmirani P, Bruce S, Kempers S, Guttman-Yassky E et al. Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus Kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):306–313. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.03.045>.
62. Гаджигороева АГ, Потехаев НН. Лечение пациентов с гнездной алопецией с учетом степени активности процесса и площади потери волос. М.; 2019. 24 с. Режим доступа: https://www.mosderm.ru/uploads/pages/method_rec/5e41c4f616f7.pdf.
63. Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(3):250–258. <https://doi.org/10.1684/ejd.2019.3557>.
64. Itamura M, Sawada Y. Involvement of Atopic Dermatitis in the Development of Systemic Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13445. <https://doi.org/10.3390/ijms232113445>.
65. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821–838. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0383-4>.
66. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017;66(3):398–403. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>.
67. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JL. Comorbidities of atopic dermatitis—what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.002>.
68. Narla S, Silverberg JL. Association between atopic dermatitis and autoimmune disorders in US adults and children: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):382–389. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.025>.
69. Mohan GC, Silverberg JL. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):522–528. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3324>.
70. Sun R, Kong D. Bilateral Association Between Atopic Dermatitis and Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatitis*. 2023. <https://doi.org/10.1089/derm.2023.0114>.
71. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica*. 1965;131(6):421–445. <https://doi.org/10.1159/000254503>.
72. Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, Ianhez M, Talhari C, Ramos PM. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2023;98(5):656–677. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.001>.
73. Gambardella A, Licata G, Calabrese G, De Rosa A, Alfano R, Argenziano G. Dual Efficacy of Upadacitinib in 2 Patients With Concomitant Severe Atopic Dermatitis and Alopecia Areata. *Dermatitis*. 2021;32(15):e85–e86. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000780>.
74. Cantelli M, Martora F, Patrino C, Nappa P, Fabbrocini G, Napolitano M. Upadacitinib improved alopecia areata in a patient with atopic dermatitis: A case report. *Dermatol Ther*. 2022;35(4):e15346. <https://doi.org/10.1111/dth.15346>.
75. Zhao J, Liu L. A case of atopic dermatitis with alopecia universalis in a patient treated with abrocitinib. *JAAD Case Rep*. 2022;22:99–100. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2022.02.027>.
76. Bennett M, Moussa A, Sinclair R. Successful treatment of chronic severe alopecia areata with abrocitinib. *Australas J Dermatol*. 2022;63(2):274–276. <https://doi.org/10.1111/ajd.13836>.
77. Uchida H, Kamata M, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A et al. Baricitinib improved alopecia areata concomitant with atopic dermatitis: A case report. *J Dermatol*. 2021;48(9):e472–e473. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16024>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Н.Н. Потехаев, Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева

Написание текста – Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева

Сбор и обработка материала – Г.П. Терещенко

Редактирование – Н.Н. Потехаев, А.Г. Гаджигороева

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Nikolay N. Potekaev, Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroewa

Collection and processing of material – Galina P. Tereshchenko

Text development – Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroewa

Editing – Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigoroewa

Информация об авторах:

Потехаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@mail.ru

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Макля, д. 6; gala_ter@mail.ru

Гаджигороева Аида Гусейхановна, д.м.н., руководитель научного отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; aida2010@mail.ru

Information about the authors:

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Further Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia; gala_ter@mail.ru

Aida G. Gadzhigoroewa, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; aida2010@mail.ru