

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. НОВЫЕ ПАРАДИГМЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОИСКА

УДК 616.5-002-02-085
3.1.23 — дерматовенерология
Поступила 02.02.2023

М. Б. Дрождина¹, В. А. Бобро¹, Е. В. Сулова²

¹ ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Киров;

² КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр», Киров

Проведен анализ современных научных данных об эпидемических особенностях atopического дерматита, о влиянии экспосом-факторов на его развитие. Рассмотрены основные и дополнительные патогенетические механизмы формирования патологического процесса при данном заболевании на основании авторитетных многоцентровых рандомизированных клинических и научных исследований по всему миру. Последовательно описаны новейшие разработки и подходы к терапии atopического дерматита на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрена последовательность назначения основных групп лекарственных препаратов как топического, так и системного действия, применяемых для лечения atopического дерматита на современном этапе, даны рекомендации по назначению тех или иных групп препаратов в зависимости от степени тяжести, распространенности заболевания и осложнений. Представлены современные экспериментальные методики и препараты, которые только что зарегистрированы или проходят в настоящее время клинические исследования и демонстрируют многообещающие результаты.

Ключевые слова: atopический дерматит; кожный зуд; генетические и эпигенетические факторы; экспосом-факторы; врожденный и приобретенный иммунный ответ; микробиом; филагрин; алармины; ингибиторы янус-киназ.

ATOPIC DERMATITIS. NEW PARADIGMS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC SEARCH

M. B. Drozhdina¹, V. A. Bobro¹, E. V. Suslova²

¹ Kirov State Medical University, Kirov;

² Children's Clinical Consultative and Diagnostic Center of the Kirov Region, Kirov

The analysis of modern scientific data on the epidemic features of atopic dermatitis and the influence of exposome factors on its development was carried out. The main and additional pathogenetic mechanisms of the formation of the pathological process in this disease are considered on the basis of authoritative multicenter randomized clinical and scientific global studies. The latest developments and approaches to the treatment of atopic dermatitis based on the principles of evidence-based medicine are consistently described. The sequence of prescribing the main groups of drugs, both topical and systemic used for the treatment of atopic dermatitis at the present stage is considered, some recommendations are given for prescribing certain groups of drugs depending on the severity, prevalence of the disease and its complications. Modern experimental methods and drugs that have just been registered or are currently undergoing clinical trials and show promising results are presented.

Key words: atopic dermatitis; skin itching; genetic and epigenetic factors; exposome factors; innate and acquired immune response; microbiome; filaggrin; alarmins; the Janus kinase inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) — хронически рецидивирующее, генетически обусловленное, воспалительное заболевание кожи, в основе которого лежат иммунологические механизмы и провоцирующие экспосом-факторы. АД — гетерогенное заболевание с широким спектром фенотипа, зависящего от возраста, степени тяжести и этнического происхождения. АД несет серьезное социально-экономическое бремя со средними годовыми общими (прямыми и косвенными) затратами на пациента порядка 15 000 евро [1].

В зарубежной литературе зачастую можно увидеть взаимозаменяемость терминов «экзема» и «атопический дерматит», хотя стоит отметить, что эти патологические процессы не эквивалентны. Экзема является паттерном реакции с различными причинами, наиболее распространенной из которых в педиатрической практике стал атопический дерматит. Другие проявления экзематозных реакций — аллергический контактный дерматит, себорейный дерматит, сенсибилизация на микробные токсины. Экзематозные реакции могут быть классифицированы как острые, подострые или хронические, в зависимости от анамнестических и клинических характеристик.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Атопический дерматит встречается примерно у 10–20% детей и 2% взрослых. У детей с сопутствующей бронхиальной астмой заболеваемость атопическим дерматитом составляет 30–50% [2]. Показа-

тели распространенности данного заболевания у детей до 1 года колебались от 2% в Иране и Китае до примерно 20% в Австралии, Великобритании и Скандинавии [3].

Интересно, что группы населения, мигрирующие из районов с низкой распространенностью атопического дерматита в районы с более высокой распространенностью, продемонстрировали рост заболеваемости атопическим дерматитом, что поддерживает идею сильного влияния окружающей среды на развитие этого дерматоза.

Распространенность атопического дерматита у детей, родившихся в семье, где данным заболеванием страдает только один из родителей, составляет 60% и возрастает почти до 80% у детей в семьях с двумя болеющими родителями. Кроме того, почти 40% пациентов с недавно диагностированными случаями сообщают о положительном анамнезе атопического дерматита в семье, по крайней мере, у одного родственника первой линии. Дети родителей с атопическим дерматитом имеют повышенный риск развития данного заболевания к 3 годам [4]. Распространенность атопического дерматита остается достаточно высокой, несмотря на многочисленные меры по его предотвращению и устранению.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Атопический дерматит может возникнуть у людей любого возраста, но чаще наблюдается у детей 2–6 мес. У порядка 90% пациентов с атопическим

дерматитом заболевание начинается в возрасте до 5 лет [5]. Заметное улучшение кожного патологического процесса демонстрируют 75% больных в возрасте около 14 лет; однако у оставшихся 25% отмечаются последующие частые рецидивы, и их количество с возрастом не снижается.

Согласно данным педиатрического регистра по экземе (США), в проспективном исследовании 7157 детей и подростков с АД было установлено, что большинство представителей данной когорты, страдающих легкой и среднетяжелой формами заболевания в детстве, сохраняли те или иные симптомы заболевания на протяжении всей жизни [4]. Примерно две трети пациентов оставались под наблюдением не менее 2 лет, остальные — не менее 5 лет. В период с 2 до 26 лет более чем 80% пациентов сообщили, что симптомы заболевания продолжают, несмотря на сравнительно эффективный контроль над заболеванием при постоянном применении лекарственных препаратов. К 20 годам примерно половина пациентов пережила по крайней мере один 6-месячный период без симптомов и лечения [4].

В настоящее время наметилась тенденция к изучению отдельных когорт пациентов с АД, включая пожилых. Так, в Великобритании когортное исследование, результаты которого были опубликованы в 2021 г., охватило 9 154 936 человек в возрасте 0–99 лет, зарегистрированных в The Health Improvement Network с 1994 по 2013 г., и выявило 894 454 человека с АД. Из них — 18,3% детей (0–17 лет), 7,7% взрослых (18–74 года) и 11,6% пожилых людей (75–99 лет) [5]. Опубликован-

ное в 2021 г. популяционное исследование финских авторов выявило, что уровень заболеваемости АД снижается с возрастом: 0–2 года — 54%, 3–12 лет — 22,5%, 13–29 лет — 12,3%, 30–39 лет — 15,4%, но даже у пожилых пациентов (старше 70 лет) составляет не менее 14,2% [6].

Исследователи из Германии в 2021 г. показали, что по сравнению с детьми в возрасте 0–17 лет и взрослыми 18–74 лет у пожилых людей атопический дерматит имел более активное и тяжелое течение [7].

Многие авторитетные исследователи определяют в последние годы АД пожилых в качестве 4-го подтипа атопического дерматита [8, 9]. Выделены основные клинические характеристики и особенности АД у пожилых, которые значительно отличаются от других возрастных групп пациентов [7, 10]. В конце 2022 г. опубликованы Европейские клинические рекомендации по лечению взрослых пациентов с АД, версия 2.0 (Euroguiderm Guideline on ATOPIC ECZEMA Stepped-care plan for adults with atopic eczema), которые регламентируют новые возможности ведения взрослых и пожилых пациентов с АД [11].

АД пожилых характеризуется наличием нескольких моделей начала и клинического течения заболевания. Выделяют три формы дебюта АД у пожилых: сенильное начало (непрерывная форма), сенильный рецидив с анамнезом классического детского АД (форма нарастание-рецидив), а также продолжение и/или рецидив подросткового/взрослого АД (непрерывная форма).



Рис. 1. Пойкилодермическая пигментация (грязная шея) у пациента с атопическим дерматитом

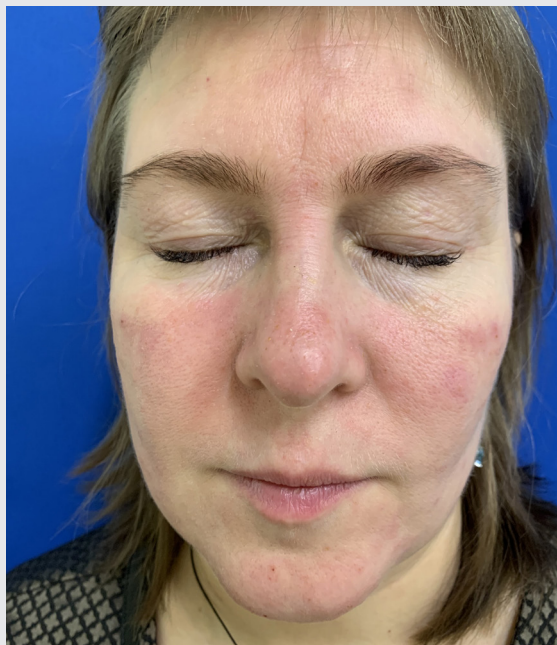


Рис. 2. Атопическое красное лицо



Рис. 3. Локализация атопического дерматита в области ягодиц

Кроме того, выделяют IgE-зависимый (внешний) тип (общий IgE в сыворотке >200 МЕ/л); IgE-опосредованный с сенсибилизацией к аллергенам окружающей среды; IgE-независимый (внутренний) тип с нормальным уровнем общего IgE в сыворотке и отсутствием сенсибилизации к аллергенам окружающей среды; неопределенный аллергический тип с нормальными уровнями общего IgE в сыворотке и положительной реакцией на аллерген-специфические IgE [12, 13].

Для пожилых пациентов с АД характерны непораженные коленные и локтевые сгибы (около 60% случаев), лихенификация на разгибательных и сгибательных поверхностях вокруг коленей и локтей, папулезная сыпь шеи с ретикулярной, волнистой или койлодермической пигментацией (грязная шея — рис. 1), рефрактерная эритема лица (атопическое красное лицо — рис. 2), латеральное выпадение бровей (симптом Гертоге), дополнительная складка под нижним веком (симптом Денни–Моргана), частая локализация в области ягодиц (рис. 3) и гениталий. Может наблюдаться нумулярная экзема (рис. 4), пруригинозная (рис. 5) и эритродермическая сыпь [9].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

В результате молекулярно-генетических исследований у пациентов с атопическим дерматитом были выявлены не только мутации генов белка филагрина (FLG), лорикрина, энволюкрина, ведущие к нарушению барьерной функции кожи, но и мутации, способ-

ствующие сверхэкспрессии генов аллергического воспаления [1]. Мутации гена филагрина были связаны с более тяжелым фенотипом атопического дерматита, более ранним началом заболевания, повышенным уровнем чувствительности к аллергенам и более высокой долей пациентов с атопическим дерматитом, у которых в итоге развивается бронхиальная астма [8]. Кроме того, специфическая нулевая мутация с потерей функции R501x в гене филагрина, по-видимому, создает более высокий риск развития герпетической экземы, что становится редким, но достаточно серьезным осложнением и требует лечения противовирусными препаратами в условиях специализированного стационара [9, 14, 15]. Дефицит филагрина наблюдается примерно у 50% пациентов с атопическим дерматитом.

Доказана непосредственная взаимосвязь главного комплекса гистосовместимости HLA с развитием многих заболеваний, включая атопический дерматит и другие дерматозы. Мутации в гене SPINK5 способствуют возникновению аллерген-независимого неспецифического воспаления посредством аларминов (TLSP, IL-25, IL-33), дисбалансу Т-хелперов 1-го и 2-го типов [16–22].

ЭКСПОСОМ-ФАКТОРЫ, ФАКТОРЫ РИСКА, КОМОРБИДНОСТИ

Пренатальные факторы риска развития атопического дерматита находятся в стадии изучения. У доношенных детей, матери которых во время беремен-



Рис. 4. Нодулярная экзема



Рис. 5. Пруригинозная экзема

ности страдали гестационным диабетом, распространенность атопического дерматита к 6 годам почти в 8 раз превышала распространенность данного заболевания по сравнению с детьми контрольной группы. Интересно, что эта связь не возникала у недоношенных детей матерей с гестационным диабетом. Причины такого несоответствия в настоящий момент еще изучаются [23].

Ретроспективное исследование 414 детей и подростков с атопическим дерматитом показало, что ожирение в раннем детстве может быть фактором риска развития атопического дерматита. Это исследование подтвердило концепцию, что контроль и профилактика избыточного веса могут способствовать предотвращению формирования и оптимизации результатов лечения атопического дерматита у детей [24, 25].

Атопический дерматит является результатом сложного, многомерного взаимодействия между экспосом-факторами (провоцирующие обострения триггеры), микробиомом кожи, эпидермальным барьером, иммунными и воспалительными реакциями. Эти взаимодействия развиваются на генетическом и эпигенетическом фоне [16]. Все эти взаимодействия инициируют так называемый атопический марш, а воспалительные реакции вторично вовлекают другие органы. Многомерная модель атопического дерматита (рис. 6) демонстрирует развитие «атопического марша»: бессимптомная доклиническая фаза, постепенная активация врожденного иммунитета кожи (фаза 1), вовлечение адаптивного иммунного ответа (фаза 2), проявляющегося активацией Т-хелперов 2-го типа, сопровождае-

мого сенсibilизацией IgE к аллергенам окружающей среды и расширением адаптивного иммунного ответа с Th1, Th17 и Th22 [16].

Как видно из данной схемы, расширение иммунного ответа открывает путь для развития атопических и не-атопических сопутствующих заболеваний (фаза 3).

В настоящее время разрабатываются препараты как системного, так и местного действия, позволяющие воздействовать на патогенетические механизмы в любой фазе заболевания, реализовывать возможности для профилактики и терапии, включая модификацию болезни. В этом сценарии состав микробиома кожи и цикл «зуд — царапина» потенциально играют решающую роль в управлении адаптивным иммунитетом и развитии сенсibilизации к собственным белкам, атопическим и неатопическим сопутствующим заболеваниям [16, 25].

ТЕРАПИЯ

До недавнего времени в терапии АД базисным подходом 1-й линии рассматривалась местные противовоспалительные препараты. Спектр топических средств традиционно включает эмоленты, местные кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, а в последнее время — ингибитор фосфодиэстеразы-4, кризаборол, который на территории России не зарегистрирован.

Следующим этапом терапии для более тяжелых форм АД, помимо использования ультрафиолетового света, назначаются циклоспорин А, метотрексат,

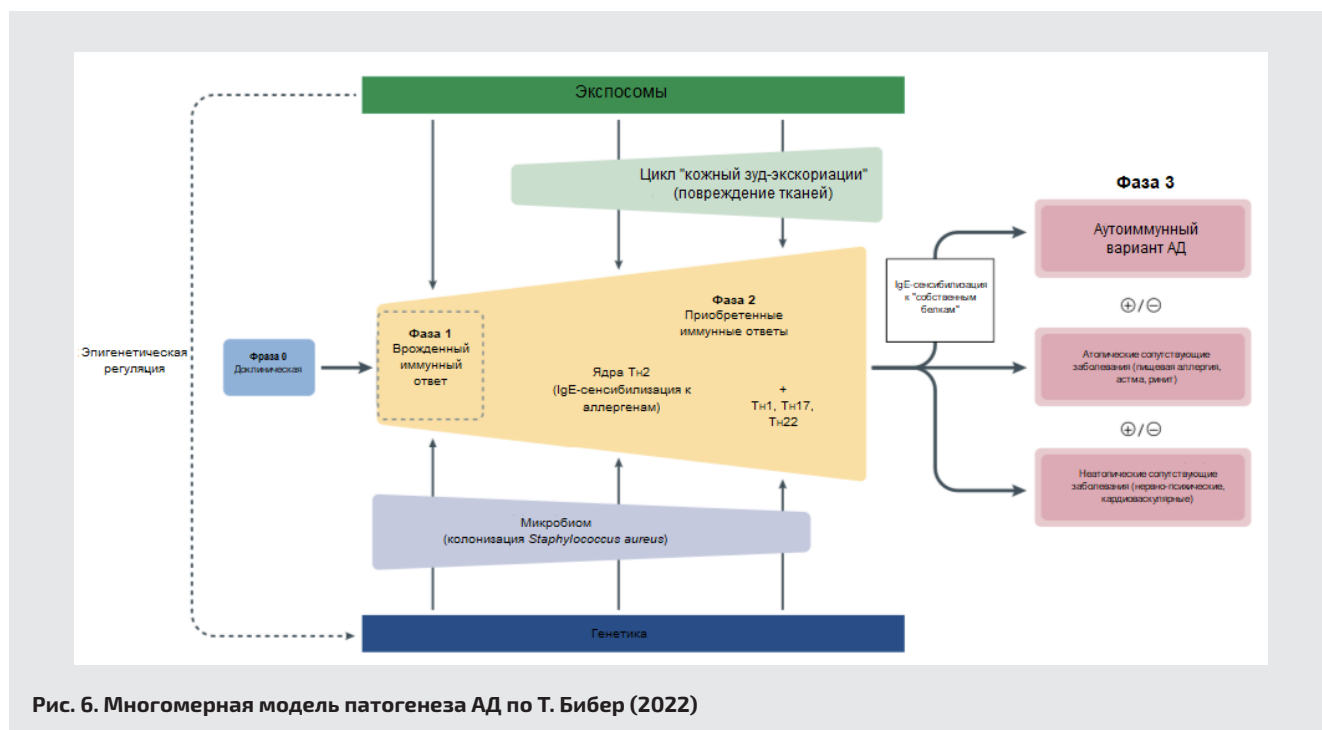


Рис. 6. Многомерная модель патогенеза АД по Т. Бибер (2022)

азатиоприн и микофенолата мофетил. Как известно, данные препараты, помимо выраженного клинического эффекта, обладают и немалым количеством серьезных побочных эффектов, что в значительной степени ограничивает масштабы их применения.

Поскольку иммунный ответ Т-хелперов 2-го типа считается в настоящее время основным путем, ведущим к кожному воспалению при АД, разработка лекарственных препаратов, подавляющих IL-4, IL-5 и IL-13 или их соответствующие рецепторы, находится в центре внимания исследователей всего мира. Отлично зарекомендовавший себя препарат из данной группы — дупилумаб является препаратом таргетной биологической терапии при atopическом дерматите, ингибирует эффекты IL-4 и IL-13 посредством блокировки IL-4Rα. Препарат продемонстрировал высокую эффективность в клинических испытаниях и активно применяется для лечения трудно поддающихся терапии случаев atopического дерматита, как у взрослых, так и у детей старше 6 лет [26–29]. В настоящее время ведутся клинические исследования для сбора доказательной базы об эффективности и безопасности дупилумаба для лечения АД у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет. Многочисленные исследования препаратов из данной группы ведутся с молекулами CBP-201, AK120 (антитела, направленные против IL-4Rα); ASLAN004 (антитело, направленное на блокирование IL-13Rα1, препятствуя связыванию IL-4 и IL-13 с рецептором типа II), однако убедительных данных об эффективности и безопасности этих препаратов пока не опубликовано [15].

В настоящее время клинические рекомендации по лечению АД пополняются новыми препаратами, в том числе и высокоэффективными. Но, несмотря на это, до сих пор не существует методов лечения, позволяющих разрешить проблему atopического дерматита полностью. Многочисленные клинические исследования по всему миру, посвященные поиску современных препаратов, продолжают сбор данных о новых методиках лечения АД. В настоящее время по всему миру проводится более 70 клинических исследований, тестирующих новые лекарственные препараты для обеспечения профилактики и более эффективного долгосрочного контроля над этим заболеванием.

Другими препаратами из группы воздействия на приобретенный иммунный ответ при АД являются лебрикизумаб, тралокинумаб (ингибиторы IL-13 и IL-4); бенрализумаб (блокирует рецептор IL-5), бранебрутиниб, фезакинумаб (блокирует IL-22), омализумаб (блокирует IgE).

Ингибиторы янус-киназ — обширнейшая группа препаратов, которые в настоящее время активно применяются для лечения АД и продолжают изучаться в многочисленных исследованиях. Янус-киназы (JAK) — семейство внутриклеточных тирозинкиназ, состоящих из четырех составляющих (JAK-1,-2,-3 и тирозинкиназа-2, TYK-2). JAK вместе с белками преобразователя сигнала и активатора транскрипции (STAT) (STAT-1,-2,-3,-4,-5a,-5b и -6) и трансмембранными рецепторами являются тремя основными частями пути JAK-STAT [30].

Ингибиторы JAK для лечения атопического дерматита (по Т. Бибер с изм., 2022)

Название	Селективность	Фаза	Возраст	Степень тяжести	Режим дозирования
Делгоцитиниб	пан-JAK	Одобрено (Япония)	Одобен для детей 2–15 лет, взрослых старше 16 лет	Средней и тяжелой степени	Мазь: 0,25% дети, 0,5% взрослые
Руксолитиниб	JAK-1, -2	Одобрено (США)	Одобен для лиц старше 12 лет; в испытании для детей 2–12 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь 1,5%
Тофациитиниб	JAK-1, -3	II фаза	18–60 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь 2%, 4 нед
Брепоцитиниб	JAK-1, TYK-2	II фаза	12–75 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь, 0,1, 0,3, 1, 3%, 6 нед
Ифиданцитиниб	JAK-1, -3	II фаза	Для лиц старше 18 лет	От средней до тяжелой степени	Мазь 0,46%, 4 нед
Джактиниб	пан-JAK	II фаза	18–65 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь, 0,5, 1,5, 2,5%, ежедневно
Ивармацитиниб	JAK-1	III фаза	Для лиц старше 12 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь, 0,5, 1, 2%

Янус-киназы усиливают ответ Th2, активируют эозинофилы, подавляют регуляторные Т-клетки, активируют эпидермальные хемокины, провоспалительные цитокины. По причине многообразия точек приложения действия янус-киназ их ингибирование является многообещающим в плане разработки новых стратегий терапии.

В настоящее время насчитывается более 90 запатентованных ингибиторов JAK, многие из которых находятся в стадии клинической разработки для различных показаний, таких как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника. Недавно ингибиторы JAK были успешно использованы для лечения цитокинового шторма, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [16, 31].

Наиболее изученным препаратом, ингибирующим янус-киназы, в настоящее время является барицитиниб, первый в своем классе пероральный ингибитор JAK, направленный против JAK-1/JAK-2, одобренный в Европе в 2020 г. для взрослых пациентов с АД средней и тяжелой степени. Помимо барицитиниба, активно изучаются и другие ингибиторы янус-киназ: делгоцитиниб, яктиниб, цердулатиниб (подавляют все 4 янус-киназы); руксолитиниб (ингибирует JAK-1,-2); упадацитиниб и аброцитиниб (ингибируют JAK-2) и брепоцитиниб (ингибирует JAK-1 и TYK-2). Часть из них исследуется в виде топической формы, другие — для энтерального применения. В таблице систематизированы данные, которые приводятся Томасом Бибером по исследуемым в настоящее время ингибиторам JAK в рамках терапии АД [16].

Препараты, действие которых направлено на врожденный иммунный ответ при АД, составляют обширную группу, включающую в себя модуляторы микробиома кожи (Тапинароф), тазепелумаб (воз-

действующий на тимический стромальный лимфопоэтин), этокимаб и астегилимаб (блокаторы IL-33), бермекимаб (подавляет IL-1 α), спесолимаб (подавляет рецептор IL-36). В настоящее время предложено несколько стратегий для восстановления или модуляции состава микробиома кожи. Трансплантация микробиома и бактериальная замена исследуются с помощью нескольких продуктов для местного применения, находящихся в клинической разработке (MSB-01, DB-001), но результаты исследований пока недоступны [31].

Еще одна важная группа препаратов, которая тоже показала высокую эффективность при лечении АД в рамках воздействия на зуд, включает в себя как зарегистрированные препараты (немолизумаб), так и находящиеся в стадии клинических исследований (виксарелимаб). Эффект немолизумаба и виксарелимаба связан с противозудным действием в результате подавления рецептора IL-31. Серлопитант и традипитант подавляют рецептор NK-1 [32].

Весь спектр направлений терапевтического воздействия при АД представлен на рисунке 7 [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит — чрезвычайно распространенный дерматоз, оказывающий выраженное влияние на качество жизни пациентов всех возрастов. «Атопический марш», присоединяющаяся сопутствующая патология внутренних органов, повышенный риск депрессивных, психических, метаболических расстройств, бактериальные и вирусные инфекции, задержка роста, сопровождающие течение атопического дерматита, диктуют необходимость поиска новых векторов диагностики и терапии

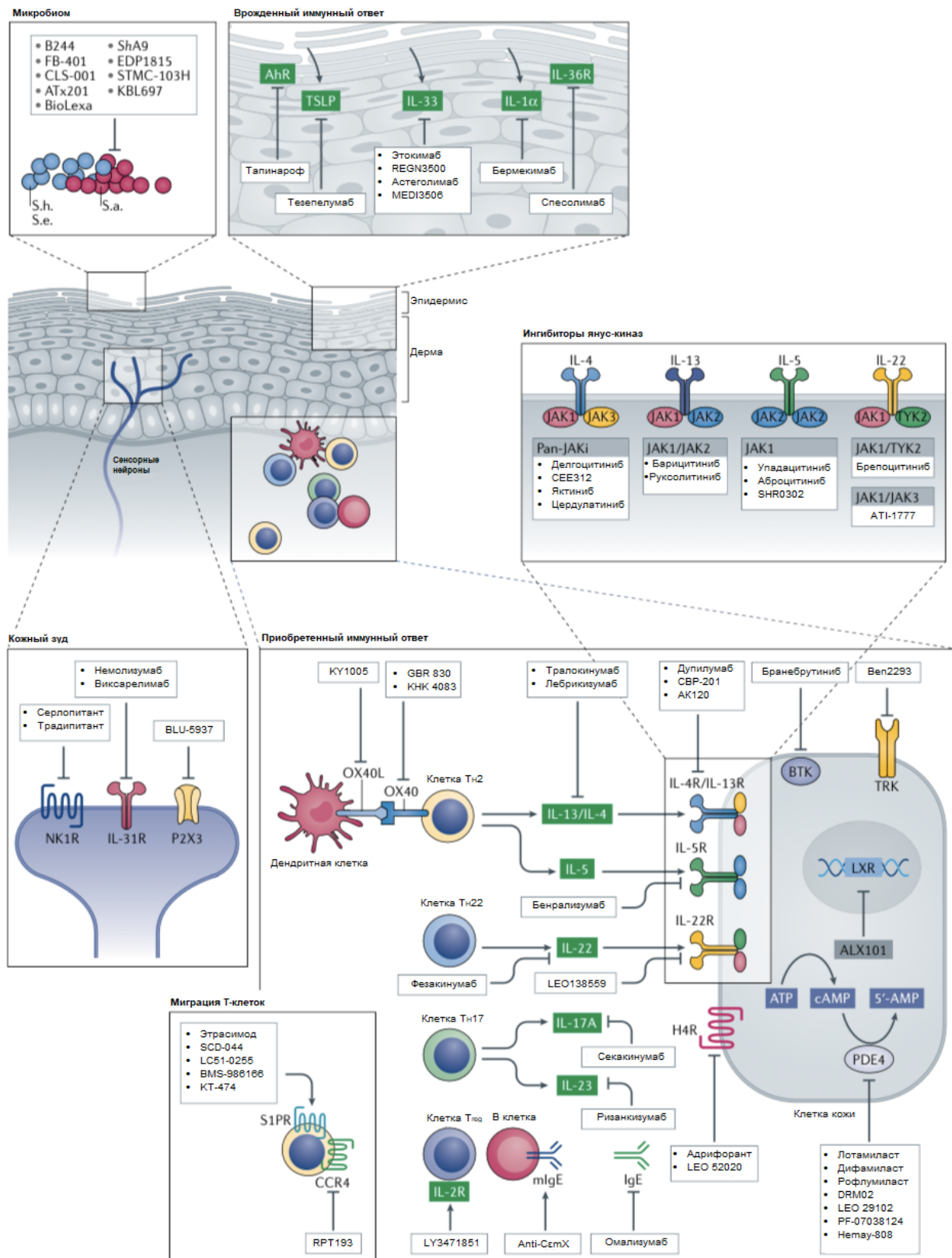


Рис. 7. Терапевтические стратегии при atopическом дерматите по Т. Бибер (2022)

данного заболевания. Дальнейшее изучение патофизиологии атопического дерматита, путей воспалительного процесса и различных точек приложения терапевтической тактики дают оптимистичный прогноз для пациентов с данной патологией.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Langan S.M., Irvine A.D., 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).
- Eichenfield L.F., Stripling S., Fung S., Cha A., O'Brien A., Schachner L.A. Recent developments and advances in atopic dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatr Drugs* 2022; 24(4): 293–305, <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>.
- Lobefaro F., Gualdi G., Di Nuzzo S., Amerio P. Atopic dermatitis: clinical aspects and unmet needs. *Biomedicines* 2022; 10(11): 2927, <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112927>.
- Margolis J.S., Abuabara K., Bilker W., Hoffstad O., Margolis D.J. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014; 150(6): 593–600, <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.10271>.
- Chan L.N., Magyari A., Ye M., Al-Alusi N.A., Langan S.M., Margolis D., McCulloch C.E., Abuabara K. The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: a population-based study in the United Kingdom. *PLoS One* 2021; 16(10): e0258219, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258219>.
- Kiiski V., Salava A., Susitaival P., Barnhill S., Remitz A., Heiovaara M. Atopic dermatitis in adults: a population-based study in Finland. *Int J Dermatol* 2022; 61(3): 324–330, <https://doi.org/10.1111/ijd.15912>.
- Silverberg J.I., Barbarot S., Gadkari A., Simpson E.L., Weidinger S., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Saba G., Guillemin I., Fenton M.C., Auziere S., Eckert L. Atopic dermatitis in the pediatric population: a cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126(4): 417–428.e2, <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>.
- Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., Traidl-Hoffmann C., Lauener R., Schäppi G., Schmid-Grendelmeier P. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(4S): S58–S64, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008>.
- Tanei R. Atopic dermatitis in older adults: a review of treatment options. *Drugs Aging* 2020; 37(3): 149–160, <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00750-5>.
- Zhou L., Leonard A., Pavel A.B., Malik K., Raja A., Glickman J., Estrada Y.D., Peng X., Del Duca E., Sanz-Cabanillas J., Ruano J., Xu H., Zhang N., Wen H.C., Gonzalez J., Garcet S., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Age-specific changes in the molecular phenotype of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(1): 144–156, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.015>.
- Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., Aszodi N., Avila Valle G., Barbarot S., Bieber T., Brough H.A., Calzavara Pinton P., Christen-Zäch S., Deleuran M., Dittmann M., Dressler C., Fink-Wagner A.H., Fosse N., Gaspar K., Gerbens L., Gieler U., Girolomoni G., Gregoriou S., Mortz C.G., Nast A., Nygaard U., Redding M., Rehbinder E.M., Ring J., Rossi M., Serra-Baldrich E., Simon D., Szalai Z.Z., Szepletowski J.C., Torrelo A., Werfel T., Flohr C. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema — part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(11): 1904–1926, <https://doi.org/10.1111/jdv.18345>.
- Kim M., Kim J. Phenotypes and endotypes of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Respir Dis* 2020; 8(1): 9–14, <https://doi.org/10.4168/aard.2020.8.1.9>.
- Tanei R. Clinical characteristics, treatments, and prognosis of atopic eczema in the elderly. *J Clin Med* 2015; 4(5): 979–997, <https://doi.org/10.3390/jcm4050979>.
- Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В., Юновидова А.А., Зелянина М.И., Машука Д.М., Стародубцева Д.А., Шиманская М.Л., Зяблова Д.Д., Хамнагдаева А.С. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей. *Вестник дерматологии и венерологии* 2021; 97(5): 52–65, <https://doi.org/10.25208/vdv1255>.
- Zaslavsky D.V., Sobolev A.V., Skrek S.V., Yunovidova A.A., Zelianina M.I., Mashuka D.M., Starodubceva D.A., Shimanskaya M.L., Zablova D.D., Khamnagdaeva A.S. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2021; 97(5): 52–65, <https://doi.org/10.25208/vdv1255>.
- Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадникова А.С., Таганов А.В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих атопическим дерматитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(6): 15–22, <https://doi.org/10.21508/1027-40652018-63-5-15-22>.
- Tamrazova O.B., Chebotareva T.A., Stadnikova A.S., Taganov A.V. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(6): 15–22, <https://doi.org/10.21508/1027-40652018-63-5-15-22>.
- Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21(1): 21–40, <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00266-6>.
- Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми формами акне. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2017; 3: 75–78, <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.75>.
- Ryabova V.V., Koshkin S.V., Zaitseva G.A., Evseeva A.L. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2017; 3: 75–78, <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.75>.
- Дрождина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. *Вестник дерматологии и венерологии* 2019; 95(4): 79–86, <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86>.
- Drozhdina M.B. Fulminant acne. Modern solution of the problem. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2019; 95(4): 79–86, <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86>.
- Дрождина М.Б. Систематический обзор исследования проблемы серорезистентности после перенесенной сифилитической

инфекции на современном этапе. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2019; 3: 43–47, <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.3.43>. Drozhkina M.B. Systematic review of current studies of the problem of serological nonresponsiveness after treatment of syphilitic infection. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2019; 3: 43–47, <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.3.43>.

20. Дрожжина М.Б. Клинико-иммуногенетическая характеристика больных с замедленной серонегативацией после лечения сифилитической инфекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2009. Drozhkina M.B. *Kliniko-immunogeneticheskaya kharakteristika bol'nykh s zamedlennoy seronegativatsiey posle lecheniya sifiliticheskoy infektsii*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Clinical and immunogenetic characteristics of patients with delayed seronegotivation after treatment of syphilitic infection. PhD Thesis]. Moscow; 2009.

21. Дрожжина М.Б., Бобро В.А., Сенникова Ю.А. Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии* 2021; 97(1): 16–26, <https://doi.org/10.25208/vdv1185>. Drozhkina M.B., Bobro V.A., Sennikova Y.A. Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2021; 97(1): 16–26, <https://doi.org/10.25208/vdv1185>.

22. Дрожжина М.Б., Колеватых Е.П., Трубникова М.А., Кряжева П.А. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспосом акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни. *Вестник дерматологии и венерологии* 2020; 96(4): 32–42, <https://doi.org/10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42>. Drozhkina M.B., Kolvevatikh E.P., Trubnikova M.A., Kriazheva P.A. Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposom at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2020; 96(4): 32–42, <https://doi.org/10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42>.

23. Ali Z., Suppli Ulrik C., Agner T., Thomsen S.F. Is atopic dermatitis associated with obesity? A systematic review of observational studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(8): 1246–1255, <https://doi.org/10.1111/jdv.14879>.

24. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. *Атопический дерматит. Монография*. Киров; 2018; 136 с. Drozhkina M.B., Koshkin S.V. *Atopicheskiy dermatit. Monografiya* [Atopic dermatitis. Monograph]. Kirov; 2018; 136 p.

25. Дрожжина М.Б., Сулова Е.В. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля. *Медицинская иммунология* 2021; 23(2): 237–244, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IRI-2138>. Drozhkina M.B., Suslova E.V. Immune response in atopic dermatitis: main pathogenetic mechanisms and stage dependent correlations with age in regard to dermatological and non-dermatological systemic processes. *Meditinskaya immunologiya* 2021; 23(2): 237–244, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IRI-2138>.

26. Faiz S., Giovannelli J., Podevin C., Jachiet M., Bouaziz J.-D., Reguiai Z., Nosbaum A., Lasek A., Ferrier le Bouedec M.-C., Du Thanh A., Raison-Peyron N., Tetart F., Duval-Modeste A.B., Misery L., Aubin F., Dompmartin A., Morice C., Droitcourt C., Soria A., Arnault J.P., Delaunay J., Mahe E., Richard M.A., Schoeffler A., Lacour J.P., Begon E.,

Walter-Lepage A., Dillies A.S., Rappelle-Duruy S., Barete S., Belton N., Beneton N., Valois A., Barbarot S., Synychal J., Staumont-Salle D. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(1): 143–151, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.053>.

27. Abraham S., Haufe E., Harder I., Heratizadeh A., Kleinheinz A., Wollenberg A., Weisshaar E., Augustin M., Wiemers F., Zink A., Biederer T., von Kiedrowski R., Hilgers M., Worm M., Pawlak M., Sticherling M., Fell I., Handrick C., Schäkel K., Staubach P., Asmussen A., Schwarz B., Bell M., Neubert K., Effendy I., Bieber T., Homey B., Gerlach B., Tchitcherina E., Stahl M., Schwichtenberg U., Rossbacher J., Buck P., Mempel M., Beissert S., Werfel T., Weidinger S., Schmitt J. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATGermany. *Br J Dermatol* 2020; 183(2): 382–384, <https://doi.org/10.1111/bjd.18958>.

28. Deleuran M., Thaci D., Beck L.A., de Bruin-Weller M., Blauvelt A., Forman S., Bissonnette R., Reich K., Soong W., Hussain I., Foley P., Hide M., Bouaziz J.D., Gelfand J.M., Sher L., Schuttelaar M.L.A., Wang C., Chen Z., Akinlade B., Gadkari A., Eckert L., Davis J.D., Rajadhyaksha M., Staudinger H., Graham N.M.H., Pirozzi G., Ardeleanu M. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(2): 377–388, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.074>.

29. Thaci D., Simpson E.L., Beck L.A., Bieber T., Blauvelt A., Papp K., Soong W., Worm M., Szepletowski J.C., Sofen H., Kawashima M., Wu R., Weinstein S.P., Graham N.M., Pirozzi G., Teper A., Sutherland E.R., Mastey V., Stahl N., Yancopoulos G.D., Ardeleanu M. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016; 387(10013): 40–52, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00388-8).

30. Aittomäki S., Pesu M. Therapeutic targeting of the JAK/STAT pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114(1): 18–23, <https://doi.org/10.1111/bcpt.12164>.

31. Walz L., Cohen A.J., Rebaza A.P., Vanchieri J., Slade M.D., Dela Cruz C.S., Sharma L. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 47, <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05730-z>.

32. Sideris N., Paschou E., Bakirtzi K., Kiritsi D., Papadimitriou I., Tsentemidou A., Sotiriou E., Vakirlis E. New and upcoming topical treatments for atopic dermatitis: a review of the literature. *J Clin Med* 2022; 11(17): 4974, <https://doi.org/10.3390/jcm11174974>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

М.Б. Дрожжина, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Киров;

В.А. Бобро, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Киров;

Е.В. Сулова, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр», Киров.

Для контактов: Дрожжина Марианна Борисовна, e-mail: drozhkina@yandex.ru