

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv81397>

Научный обзор



Современные подходы к лечению атопического дерматита: обзор литературы

Е.В. Бакуров

Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Стандартные методы лечения атопического дерматита (АтД) — одного из самых распространённых воспалительных заболеваний кожи — ограничены или имеют кратковременный эффект. АтД, представляя собой сложное заболевание, характеризуется многообразием молекулярных механизмов/эндотипов и фенотипов патологического процесса. Эта неоднородность, возможно, определяет недостаточную эффективность терапевтических подходов, которые до сих пор используются в лечении АтД.

С использованием международных баз данных PubMed и eLibrary выполнен информационно-аналитический поиск научных работ, касающихся современных подходов к терапии АтД и опубликованных в период с 2015 по 2021 г.

В качестве иммунологических мишеней при разработке новых терапевтических подходов представлены основные патогенетические механизмы, которые имеют многообещающие перспективы в лечении данного заболевания. В обзоре проанализированы и структурированы современные данные о системных препаратах, таких как дупилумаб, и ряде других биологических препаратов и ингибиторов JAK-киназ, блокирующих внутриклеточную передачу сигналов воспалительных цитокинов, уже внедрённых в клиническую практику или находящихся на разных этапах исследования их эффективности и безопасности. Отдельно выделены новые препараты для топической терапии АтД, к числу которых относятся ингибиторы JAK-киназ, блокаторы 4-фосфодиэстеразы и модуляторы AHR-рецепторов.

Терапия, нацеленная на различные оси цитокинов и другие механизмы, участвующие в патогенезе заболевания, расширит возможности контроля АтД, в том числе его рефрактерных форм. Последние результаты исследований клинико-иммунологической вариабельности АтД и различных эндотипов патологического процесса указывают на то, что в основу контроля данного заболевания должны быть заложены патогенетические подходы, а в их реализацию — принципы индивидуализированной терапии.

Ключевые слова: атопический дерматит; лечение; генно-инженерная биологическая терапия; моноклональные антитела; ингибиторы JAK-киназ; обзор.

Для цитирования:

Бакуров Е.В. Современные подходы к лечению атопического дерматита: обзор литературы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 375–385. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv81397>

Рукопись получена: 29.09.2021

Рукопись одобрена: 17.11.2021

Опубликована: 15.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv81397>

Review article

Current approaches to the treatment of atopic dermatitis: a review of the literature

Evgenii V. Bakurov

Ural Research Institute for Dermatovenerology and Immunopatology, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AtD) — one of the most common inflammatory skin diseases often characterized by limited or short-time efficacy of traditional treatment options.

The PubMed and eLibrary databases were searched for full text articles and reviews about novel approaches to the treatment of this skin disorder published between 2015 and 2021.

This review aims to provide an overview of the recent pathogenetic pathways which are considered as main immunologic targets in the development of novel therapeutic strategies and discovering of future opportunities in the treatment of AtD. There are analysed and systematized novel data about systemic medications such as Dupilumab and a number of other monoclonal antibodies and JAK-inhibitors recently implemented in the practice and currently are clinical expertising in the different phases of trials of their efficacy and safety. Novel topical medications are considered separately including JAK-inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitor and aryl hydrocarbon receptor modulator. AtD is a complex disease characterized by different underlying molecular mechanisms/endotypes and phenotypes. This heterogeneity advocates against the traditional “one-size-fits-all” therapeutic approaches still used to manage AtD.

Therapies targeting different cytokine axes and other mechanisms involved in disease pathogenesis will expand our ability of control of AtD including his therapy-refractory cases. Recent research advancements about clinical and immunological disease’s variability and different endotypes indicate that control of this disorder must be based on pathogenetic approaches and therefore on the concept of individualized therapy.

Keywords: atopic dermatitis; treatment; biological treatment; monoclonal antibodies; JAK-inhibitors; review.

For citation:

Bakurov EV. Current approaches to the treatment of atopic dermatitis: a review of the literature. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4):375–385. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv81397>

Received: 29.09.2021

Accepted: 17.11.2021

Published: 15.12.2021

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакториальное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1].

Этиопатогенез АтД до сих пор остаётся предметом изучения. Первоначально АтД рассматривался как аллергическое заболевание кожи, тогда как в настоящее время считается мультифакториальной патологией и интерпретируется в контексте сложного взаимодействия генетической предрасположенности, дисфункции эпидермального барьера и/или липидного состава, дисбаланса вегетативной нервной системы, изменений микробиома кожи, дефектов иммунной системы с аномальной стимуляцией Th2-клеток и гиперпродукцией провоспалительных медиаторов. АтД характеризуется гиперчувствительностью к аллергенам и неспецифическим раздражителям в результате воздействия вредных факторов окружающей среды [2]. Следовательно, аллергия, предположительно, является эпифеноменом нарушения кожной барьерной функции у лиц с атопией. Сенсibilизация аллергеном может быть связана с обострением заболевания и иметь устойчивый характер [3–5].

АтД является стойким рецидивирующим кожным заболеванием не только среди детей, но и у взрослых, и тяжёлые рефрактерные случаи представляют собой сложную проблему как для клиницистов, так и для пациентов. Примерно у 20% больных АтД наблюдаются умеренные и тяжёлые формы патологии, а применяемые варианты лечения имеют ограниченную или кратковременную эффективность [6].

В основе патогенеза АтД доказанным является дисбаланс Th1/Th2-хелперов и связанных с ними цитокинов [7]. АтД иммунологически характеризуется сверхэкспрессией цитокинов Th2-хелперов, включая интерлейкины (IL) 4, 5 и 13; хемокиновых лигандов (CCL) 17, 18 и 22; IL-22, Th22-лимфоцитов [8–10].

IL-4 и IL-13 являются центральными цитокинами в патогенезе АтД [8, 9]. IL-4 и IL-13 могут активировать и способствовать выживанию Th2-клеток, индукции дифференцировки и активации миелоидных и атопических дендритных клеток, активации В-клеток, стимуляции переключения класса иммуноглобулинов E (IgE) и пополнению пула эозинофилов. Концентрации IL-4 и IL-13 коррелируют с активностью АтД. В результате активации цитокинового синтеза и реализации их

провоспалительного действия возникают многочисленные изменения кожи:

- 1) ингибирование белков терминальной дифференцировки, таких как филаггрин, лорикрин и инволюкрин;
- 2) супрессия антимикробных пептидов;
- 3) индукция эпидермальной гиперплазии;
- 4) подавление синтеза липидов;
- 5) индукция спонгиоза [5].

Кроме цитокинов IL-4 и IL-13, как один из важных в патофизиологии АтД дополнительно определён также IL-31. Считается, что IL-31 играет роль в передаче ощущения зуда в центральную нервную систему, а блокирование активности IL-31 у пациентов с АтД уменьшает его интенсивность [11, 12].

Некоторые исследователи сообщили о возможном участии Th17-клеток в патогенезе АтД и показали преобладающий иммунный Th17-паттерн у азиатских пациентов [13].

В то же время для активации Th17-клеток как ключевых эффекторов воспаления и повреждения тканей необходим IL-23. Кроме того, в экспериментальных моделях на мышах IL-23 вызывает подобное АтД воспаление, а уровень IL-23 в сыворотке положительно коррелирует с тяжестью заболевания у детей с АтД [14]. Другой цитокин — IL-22 — способствует гиперплазии эпидермиса и дисфункции кожного барьера при АтД [2].

По мнению J. Klonowska и соавт. [15], IL-17, IL-19, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) как новые и недостаточно изученные цитокины дают дополнительное направление в области изучения патогенеза АтД и поиска среди них потенциальных генетических/молекулярных/биологических маркеров заболевания. Кальцийзависимое высвобождение TSLP кератиноцитами активирует как первичные афферентные нейроны, вызывая устойчивый зуд, так и иммунные клетки, способствуя воспалительным реакциям в коже и дыхательных путях [16].

Недавние успехи в понимании аллергических механизмов воспаления подчеркнули роль IgE в передаче сигналов в тучных клетках. Одной из наиболее важных киназ в сигнальном пути IgE является тирозинкиназа селезёнки (spleen tyrosine kinase, SYK), которая выполняет решающую функцию на ранних этапах сигнального каскада после связывания аллергена с IgE [17].

Янус-киназы (JAK-киназы) — группа молекул, внутриклеточных модуляторов активации провоспалительных цитокинов, состоящая из JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы-2 (TYK2), которые являются ключевыми компонентами в процессе преобразования и активации иммунных сигналов на этапе транскрипции, где передача рецепторам происходит с помощью цитокинов. JAK-киназы играют основную роль в патогенезе множественных иммунных состояний, в том числе и АтД [18], в частности JAK1 участвует в экспрессии IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31, связанных с провоспалительными сигнальными путями АтД [19].

ЦЕЛЕВЫЕ МЕТОДЫ: ИННОВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Новые патогенетические механизмы, участвующие в развитии АТД, позволили предложить новые терапевтические подходы, разработанные для контроля воспалительного процесса, путём нейтрализации медиаторов, цитокинов и их рецепторов. Современные данные о патогенетических механизмах развития АТД способствовали появлению различных инновационных целевых методов лечения, таких как дупилумаб и другие биологические препараты и «малые молекулы» [7].

Применяемые в лечении других заболеваний некоторые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые представляют собой моноклональные анти-IgE антитела (омализумаб), анти-TNF (инфликсимаб), антиактиваторы Т-клеток (эфализумаб, алефасепт), анти-IL-4/13 (питракинра), анти-IL-5 (меполизумаб) и анти-CD20 (ритуксимаб), показали свою ограниченную эффективность у пациентов с АТД [2].

Из большого спектра ГИБП дупилумаб является единственным моноклональным антителом, одобренным в настоящее время для лечения АТД средней и тяжёлой степени тяжести у взрослых и детей с 6 лет при неэффективности стандартной терапии. Безопасность и эффективность препарата у детей, подростков и взрослых были сопоставимы [20–22].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов IL-4 и IL-13 путём специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13 [23]. Было показано, что блокирование нижестоящей передачи сигналов IL-4 и IL-13 изменяет транскриптом АТД в зависимости от дозы. В результате введения дупилумаба значительно снижается экспрессия генов, участвующих в воспалении 2-го типа (IL13, IL31, CCL17, CCL18 и CCL26), эпидермальной гиперплазии [кератин 16 (K16) и МКi67], дендритных клеток (ICOS, CD11c и CTLA4) и активность TNF17/TN22 (IL17A, IL-22 и S100As), одновременно повышается экспрессия генов эпидермального барьера и метаболизма липидов (филаггрин, лорикрин, клаудины и ELOVL3) [24]. По данным D. Thaci и соавт. [25], 82,5% пациентов к 16-й нед. применения дупилумаба в дозе 300 мг еженедельно имели снижение индекса EASI (Eczema Area and Severity Index — *площадь экземы и индекс тяжести*) на 50%, а 60,3 и 36,5% больных достигли EASI 75 и EASI 90 соответственно.

В недавнем клиническом исследовании (фаза II) была проведена оценка эффективности и безопасности дупилумаба среди 40 детей (из них 20 в возрасте

от ≥ 2 до < 6 лет, 20 — от ≥ 6 мес до < 2 лет). Поскольку большинство пациентов использовали сопутствующую терапию топическими глюкокортикостероидами (ГКС), то результаты эффективности свидетельствуют о комплексном воздействии как дупилумаба, так и топических ГКС. Дупилумаб в целом хорошо переносился этой педиатрической группой, а профиль безопасности препарата был аналогичен таковому у взрослых, подростков и детей старше 6 лет [26].

Активно изучается широкий спектр других моноклональных антител, которые могут быть перспективны в блокировании различных воспалительных механизмов, участвующих в патогенезе АТД: анти-TSLP (тезепелумаб), анти-IL-31RA (немолизумаб), анти-IL-13 (тралокинумаб и лебрикизумаб), анти-IL-17A (секукинумаб), анти-IL22 (фезакинумаб), анти-IL-12/IL-23p40 (устекинумаб), анти-IL-23p19 (ризанкузимаб), анти-IL-19 и анти-IL-33 [7, 8, 15, 27, 28].

Исследования по применению устекинумаба в лечении АТД не принесли убедительных результатов: так, в нескольких отчётах о клинических случаях указывалась эффективность препарата при тяжёлой форме АТД, в других работах — умеренный эффект или его отсутствие [29, 30]. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности применения устекинумаба в лечении АТД [13].

Все начальные клинические испытания моноклональных антител против IL-13 и IL-31A выглядят многообещающими, хотя данные о долгосрочной безопасности и эффективности пока отсутствуют. Тем не менее эти препараты, вероятно, будут играть важную роль в лечении АТД от умеренной до тяжёлой степени тяжести. Начальные клинические испытания тралокинумаба и лебрикизумаба указывают, что эти препараты, вероятно, будут играть значимую роль в лечении рефрактерных форм АТД [12].

Исследование E. Guttman-Yassky и соавт. [31] раскрывает новую терапевтическую парадигму для АТД, и особенно его тяжёлой формы. Фезакинумаб, который блокирует IL-22, продемонстрировал благоприятный профиль безопасности с контролируемыми побочными эффектами (фаза IIa). Авторы подчеркивают, что фезакинумаб может быть избран как альтернативный анти-TN22/IL-22 путь лечения пациентов с АТД, демонстрирующих недостаточный клинический ответ на терапию дупилумабом.

Немолизумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело против IL-31A. T. Ruzicka и соавт. [32] во II фазе исследования отметили значительное клиническое улучшение у взрослых пациентов с рефрактерной формой АТД от умеренной до тяжёлой степени по сравнению с группой плацебо. Продолжительность исследования (всего 12 нед.) ограничивает достоверность данных. В другом исследовании

немолизумаба [33] пациенты находились под наблюдением в течение 64 нед. Авторы указывают на высокую эффективность и удовлетворительную переносимость препарата. В группах с разными схемами применения препарата EASI75 достигли 66–74% больных. На следующем этапе необходимы дальнейшие исследования для подтверждения профиля долгосрочной эффективности и безопасности немолизумаба.

Недавно полученные данные об иммунологических эффектах IL-19 и IL-33 указывают на потенциальную роль этих цитокинов в качестве новых мишеней в лечении пациентов с АтД [7, 15, 34].

Тезепелумаб — ещё один потенциальный агент в терапии АтД — представляет собой антитело, направленное против циркулирующего TSLP. По данным последних публикаций, препарат находится в фазе исследования IIa на группе из 113 взрослых с умеренной и тяжёлой формой АтД. Окончательные результаты ещё не опубликованы [35].

В настоящее время изучается терапевтическая ценность ряда так называемых «малых молекул» в лечении средней и тяжёлой форм АтД: анти-JAK 1,2 (барицитиниб), анти-JAK 1 (ABT494, упадацитиниб), анти-NK1R (традипитант, серлопитант) [7].

В то время как АтД в первую очередь связан с Th2-лимфоцитами, клиническая и молекулярная гетерогенность эндотипов АтД подчёркивает потребность в эффективных терапевтических вариантах, нацеленных более чем на одну иммунную ось и безопасных для длительного применения. Ингибиторы JAK, воздействующие на различные комбинации киназ, имеют перекрёстные, но разные механизмы действия и профили безопасности [36]. Ингибирование JAK-киназ представляет собой многообещающий терапевтический путь для снижения активации множества провоспалительных медиаторов, участвующих в патогенезе АтД [37].

Ингибиторы JAK-киназ аброцитиниб, барицитиниб и упадацитиниб в лечении АтД показали многообещающие результаты среди подростков и взрослых. Низкая частота побочных реакций, быстрое купирование кожного зуда и клинических признаков АтД делают эти агенты рациональным дополнением к привычному набору терапевтических возможностей и позволяют справиться с этим тяжёлым состоянием [38–42].

Недавно в показаниях к применению селективного иммунодепрессанта упадацитиниба появились среднетяжёлые и тяжёлые формы АтД [43]. Исследование эффективности и безопасности упадацитиниба проходило в трёх крупномасштабных исследованиях (Measure Up1 и Measure Up2, AD Up, HEADs Up). В Measure Up1 и Measure Up2 [44] участвовали 847 пациентов (подростки 12–17 лет и взрослые в возрасте 18–75 лет) с АтД. Оценка эффективности препарата проводилась

на 16-й нед. исследования: в первой группе пациентов, принимающих упадацитиниб по 15 мг/сут, EASI75 достигли 70% больных, во второй группе с суточной дозой 30 мг — 80%, в группе плацебо — 16%. Результаты этих исследований демонстрируют возможность применения упадацитиниба в качестве монотерапии. Этот новый терапевтический подход может потенциально изменить стандарты лечения пациентов с АтД средней и тяжёлой степени.

В другое исследование (AD Up) [45] был включён 901 пациент по аналогичным клиническим и возрастным критериям, где к суточным дозировкам 15 и 30 мг упадацитиниба каждая группа больных дополнительно применяла топические ГКС. На 16-й нед. доля пациентов, достигших EASI75, в первой группе составила 65%, во второй — 77%, в группе плацебо — 26%. Была показана сопоставимая эффективность монотерапии упадацитинибом и его комбинации с топическими ГКС. Авторы отмечают, что необходимы дальнейшие исследования по целесообразности применения упадацитиниба совместно с топическими ГКС.

В исследовании Heads Up [46] участвовало 692 взрослых пациента со среднетяжёлым и тяжёлым АтД, рандомизированных на 2 группы и получавших в течение 24 нед. упадацитиниб в дозе 30 мг/сут или дупилумаб по 300 мг еженедельно. На 16-й нед. EASI75 был достигнут у 71 и 61,1% пациентов соответственно. Приём упадацитиниба значительно снизил интенсивность зуда уже на первой неделе лечения у 31,4% пациентов, тогда как дупилумаб — только у 8,1%.

Клиническое исследование (фаза III) эффективности монотерапии другим пероральным селективным ингибитором JAK1-киназы (аброцитиниб) включало взрослых пациентов и детей от 12 лет с диагнозом АтД умеренного и тяжёлого течения ($n=391$). На 12-й нед. доля пациентов, достигших EASI75, составила 61 и 44,5% среди принимавших препарат в суточной дозе 200 и 100 мг соответственно, и только 10,4% в группе плацебо [47]. Другое исследование эффективности аброцитиниба в лечении АтД (Jade mono-1, фаза III) на выборке из 387 пациентов также показало высокую эффективность и хорошую переносимость препарата [48].

Перспективный препарат из группы селективных ингибиторов JAK1,2-киназ барицитиниб прошёл оценку эффективности и безопасности на группе взрослых пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением АтД в двух независимых исследованиях III фазы: BREEZE-AD1 ($n=624$) и BREEZE-AD2 ($n=615$). Монотерапия барицитинибом проводилась в суточной дозе 1 мг; 2 мг или 4 мг в течение 16 нед. Препарат показал быстрое снижение интенсивности зуда, уменьшение клинических проявлений и высокий профиль безопасности [49].

Гусацитиниб (ASN002) представляет собой пероральный ингибитор сигнальных путей JAK/SYK-киназы,

нацеленный на несколько осей цитокинов (TH2/TH22/TH17/TH1) и эпидермальную дифференцировку. ASN002 значительно подавлял ключевые воспалительные пути АтД, что приводило к клинической эффективности лечения. ASN002 может быть новым эффективным терапевтическим средством для лечения АтД средней и тяжёлой степени [50].

Несмотря на ограниченное применение антагонистов гистаминовых рецепторов в лечении АтД, продолжают исследования и в этом направлении. Рецептор гистамина H4 (H4R), член семейства рецепторов, связанных с G-белком, рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень для лечения АтД. Открыто большое количество антагонистов H4R, но ещё не разработаны эффективные агенты, контролируемые как зуд, так и воспаление при АтД. К. Ко и соавт. [51] обнаружили новый класс орально доступных антагонистов H4R, демонстрирующих сильную противозудную и противовоспалительную активность вместе с высокой селективностью. Эта молекула является многообещающим клиническим кандидатом для лечения АтД.

Недавно в США был одобрен местный нестероидный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (кризаборол) для лечения лёгкой и средней степени тяжести заболевания [52]. Исследование кризаборола показало его эффективность и хорошую переносимость у пациентов с 3-месячного возраста [53].

Поскольку ингибиторы JAK представляют собой небольшие молекулы, помимо перорального применения они могут быть использованы в виде топической терапии АтД лёгкой и средней степени тяжести [54].

Местное применение ингибитора JAK-киназ тофацитиниба у пациентов с АтД продемонстрировало значительное улучшение показателей EASI на 4-й нед., а уменьшение зуда — уже на 2-й день лечения [55]. Крем руксолитиниб на 4-й нед. терапии показал значительное улучшение по шкале EASI и был сравним с эффектом триамцинолона. Интересно, что значительное уменьшение зуда было отмечено уже через 1 день от начала терапии [54, 56]. Исследование топического применения дельгоцитиниба показало эффективность и высокий профиль безопасности препарата у взрослых пациентов с АтД в сроки до 52 нед. [57].

Топический сердулатиниб — перспективный экспериментальный ингибитор киназ с активностью против JAK и SYK в виде 0,37% геля проходит Ib фазу исследования на группе пациентов с АтД лёгкой и средней степени тяжести [58].

Тапинароф в виде 1% крема представляет собой новую стратегию лечения АтД с использованием модуляторов ариловых углеводородных рецепторов (aryl hydrocarbon receptor, AHR) и ингибиторов JAK. Тапинароф является первым в своём классе низкомолекулярным местным

терапевтическим агентом и находится в стадии клинической разработки для лечения псориаза и АтД [59]. Фармакологический эффект тапинарофа опосредован в первую очередь агонизмом AHR, цитозольного лиганд-активированного рецептора, который влияет на экспрессию цитокинов Th2 и генов кератиноцитов эпидермального барьера [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложный патогенез АтД диктует необходимость индивидуального подхода к лечению заболевания, что позволяет повысить эффективность терапии. Новые научные данные способствуют появлению всё более эффективных избирательных методов лечения АтД, действующих на определённую иммунологическую мишень и блокирующих конкретные иммуновоспалительные механизмы развития заболевания. В то же время дальнейшие исследования и клинические наблюдения должны позволить разделить пациентов на клинико-иммунологические фенотипы в соответствии с релевантностью различным медиаторам и воспалительным клеткам, что позволит сделать терапию больных АтД детей, подростков и взрослых более индивидуализированной. Имеющиеся в арсенале специалистов новые и разрабатываемые таргетные препараты свидетельствуют о вступлении терапии АтД в эру персонализированной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Author contribution. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *J EADV*. 2018. Vol. 32, N 4. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
2. Montes-Torres A., Llamas-Velasco M., Pérez-Plaza A., et al. Biological treatments in atopic dermatitis // *J Clin Med*. 2015. Vol. 4, N 4. P. 593–613. doi: 10.3390/jcm4040593
3. Kim J.E., Kim J.S., Cho D.N. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17, N 8. P. 1234–1237. doi: 10.3390/ijms17081234
4. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis // *Sci Transl Med*. 2017. Vol. 9, N 378. P. eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
5. Rerknimitr P., Otsuka A., Nakashima C., Kabashima K. The etio-pathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement and pruritus // *Inflamm Regen*. 2017. Vol. 37. P. 14–16. doi: 10.1186/s41232-017-0044-7
6. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 7. P. 836–845. doi: 10.1111/all.12619
7. Sanchez-Borgez M., Capriles-Hulett A., Ortega-Martell J.A., Zubeldia I.A. New and potential treatments for atopic dermatitis: biologicals and small molecules // *Current Allergy and Asthma Reports*. 2019. Vol. 19, N 3. P. 18. doi: 10.1007/s11882-019-0849-3
8. Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 4. P. 65–76. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.011
9. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases // *Expert Rev Clin Immunol*. 2017. Vol. 13, N 5. P. 425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443
10. Van de Veen W., Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic diseases // *J Clin Invest*. 2019. Vol. 129, N 4. P. 1452–1462. doi: 10.1016/j.jci.2018.06.026
11. Bang C.H., Song J.Y., Song Y.M., et al. Production of IL-31 in CD45RO(+)CLA(+)H4R(+) T cells in atopic dermatitis // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 9. P. 1976. doi: 10.3390/jcm10091976
12. Hamann C.R., Thyssen J.P. Monoclonal antibodies against interleukin 13 and interleukin 31RA in development for atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, N 3, Suppl 1. P. 37–42. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.018
13. Noda S., Suárez-Fariñas M., Ungar B., et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 5. P. 1254–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015
14. Topal F.A., Zuberbier T., Makris M.P., Hofmann M. The role of IL-17, IL-23 and IL-31, IL-33 in allergic skin diseases // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 20, N 4. P. 367–373. doi: 10.1097/ACI.0000000000000658
15. Klonowska J., Gleń J., Nowicki R.J., Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis—new therapeutic targets // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, N 10. P. 3086. doi: 10.3390/ijms19103086
16. Adhikary P.P., Tan Z., Page B.D., Hedtrich S. TSLP as druggable target — a silver-lining for atopic diseases? // *Pharmacol Ther*. 2021. Vol. 217. P. 107648. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107648
17. Shao Y., Zhang S., Zhang Y., Liu Z. Recent advance of spleen tyrosine kinase in diseases and drugs // *Int Immunopharmacol*. 2021. Vol. 90. P. 107168. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107168
18. Nezamololama N., Fieldhouse K., Metzger K., Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib // *Drugs Context*. 2020. Vol. 16, N 9. P. 8–5. doi: 10.7573/dic.2020-8-5
19. Haugh I.M., Watson I.T., Menter M.A. Successful treatment of atopic dermatitis with the JAK1 inhibitor oclacitinib // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018. Vol. 31, N 4. P. 524–525. doi: 10.1080/08998280.2018.1480246
20. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 6, N 5. P. 1477–1487. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.031
21. Paller A.S., Siegfried E.C., Thaci D., et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 83, N 5. P. 1282–1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054
22. Cork M.J., Thaci D., Eichenfield L.F., et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, N 5. P. 857–870. doi: 10.1111/bjd.19460
23. Melinda J., Gooderham M.D., Hong C. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, N 3, Suppl 1. P. 28–36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022
24. Guttman-Yassky E., Bissonnette R., Ungar B., et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 1. P. 155–172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
25. Thaci D., Simpson E.L., Beck L.A., et al. 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. Vol. 387, N 10013. P. 40–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8
26. Paller A.S., Siegfried E.C., Simpson E.L., et al. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to < 6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021. Vol. 35, N 2. P. 464–475. doi: 10.1111/jdv.16928
27. Puar N., Chovatiya R., Paller A.S. New treatments in atopic dermatitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021. Vol. 126, N 1. P. 21–31. doi: 10.1016/j.ana.2020.08.016
28. McKeage K., Duggan S. Risankizumab: first global approval // *Drugs*. 2019. Vol. 79, N 8. P. 893–900. doi: 10.1007/s40265-019-01136-7
29. Samorano L.P., Hanifin J.M., Simpson E.L., Leshem Y.A. Inadequate response to ustekinumab in atopic dermatitis — a report of two patients // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016. Vol. 30, N 3. P. 522–523. doi: 10.1111/jdv.12918

30. Wlodek C., Hewitt H., Kennedy C.T. Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager // *Clin Exp Dermatol.* 2016. Vol. 41, N 6. P. 625–627. doi: 10.1111/ced.12847
31. Guttman-Yassky E., Brunner P., Neumann A., Khattri S. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial // *J Am Acad Dermatol.* 2018. Vol. 78, N 5. P. 872–881. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016
32. Ruzicka T., Hanifin J.M., Furue M., et al.; XCIMA Study Group. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis // *N Engl J Med.* 2017. Vol. 376, N 9. P. 826–835. doi: 10.1056/NEJMoa1606490
33. Kabashima K., Furu M., Hanifin J., et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 142, N 4. P. 1121–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.018
34. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis // *J Dermatol Sci.* 2019. Vol. 96, N 1. P. 2–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.08.006
35. Simpson E.L., Parnes J.R., She D., et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial // *J Am Acad Dermatol.* 2019. Vol. 80, N 4. P. 1013–1021. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.059
36. He H., Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for atopic dermatitis: an update // *Am J Clin Dermatol.* 2019. Vol. 20, N 2. P. 181–192. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2
37. Cartron A.M., Nguyen T.N., Roh Y.S., et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality // *Clin Exp Dermatol.* 2021. Vol. 46, N 5. P. 820–824. doi: 10.1111/ced.14567
38. Gooderham M.J., Forman S.B., Bissonnette R., et al. Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial // *JAMA Dermatol.* 2019. Vol. 155, N 12. P. 1371–1379. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855
39. Guttman-Yassky E., Silverberg J.I., Nemoto O., et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study // *J Am Acad Dermatol.* 2019. Vol. 80, N 4. P. 913–921. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018
40. Guttman-Yassky E., Thaci D., Pangan A.L., et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 145, N 3. P. 877–884. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025
41. Silverberg J.I., Simpson E.L., Thyssen J.P. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the phase 3 JADE MONO-2 study. Paper presented at: Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Virtual Conference; April 5, Chicago, IL, 2020.
42. Simpson E.L., Lacour J.P., Spelman L., et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials // *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 183, N 2. P. 242–255. doi: 10.1111/bjd.18898
43. Silverberg J.I., de Bruin-Weller M., Bieber T., et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: week-52 AD Up study results // *J Allergy Clin Immunol.* 2021. P. S0091-6749(21)01212-4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036
44. Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials // *Lancet.* 2021. Vol. 10290, N 397. P. 2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
45. Reich K., Teixeira H.D., de Bruin-Weller M., 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. Vol. 10290, N 397. P. 2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
46. Blauvelt A., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis a randomized clinical trial // *JAMA Dermatol.* 2021. Vol. 157, N 9. P. 1047–1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
47. Silverberg J.I., Simpson E.L., Thyssen J.P., et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial // *JAMA Dermatol.* 2020. Vol. 156, N 8. P. 863–873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406
48. Simpson E.L., Sinclair R., Forman S., 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. Vol. 10246, N 396. P. 255–266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7
49. Simpson E.L., Lacour J.P., Spelman L., et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials // *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 183, N 2. P. 242–255. doi: 10.1111/bjd.18898
50. Pavel A.B., Song T., Kim H.J., et al. Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 144, N 4. P. 1011–1024. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013
51. Ko K., Kim H.J., Ho P.S., et al. Discovery of a novel highly selective histamine h4 receptor antagonist for the treatment of atopic dermatitis // *J Med Chem.* 2018. Vol. 61, N 7. P. 2949–2961. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01855
52. Woo T.E., Kuzel P. Crisaborole 2% ointment (Eucrisa) for atopic dermatitis // *Skin Therapy Lett.* 2019. Vol. 24, N 2. P. 4–6.
53. Schlessinger J., Shepard J.S., Gower R., et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of Crisaborole in infants aged 3 to <24 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IV open-label study (CrisADe CARE 1) // *Am. J Clin Dermatol.* 2020. Vol. 21, N 2. P. 275–284. doi: 10.1007/s40257-020-00510-6
54. Kim B., Nasir A., Papp K. et al. A phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of topical ruxolitinib in adult patients with atopic dermatitis. In: Presented at: The 27th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress. Paris, 2018.
55. Bissonnette R., Papp K.A., Poulin Y., et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial // *Br J Dermatol.* 2016. Vol. 175, N 5. P. 902–911. doi: 10.1111/bjd.14871
56. Raouf T., Kircik L., Kuligowski M., et al. 12-week efficacy and safety data of ruxolitinib cream in adult patients with atopic dermatitis: results from a phase 2 study. In: Presented at: The 24th World Congress of Dermatology (WCD). Milan, 2019.

57. Nakagawa H., Nemoto O., Igarashi A., et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis // *J Dermatol*. 2020. Vol. 47, N 2. P. 114–120. doi: 10.1111/1346-8138.15173

58. Piscitelli S.C., Pavel A.B., McHale K., et al. A Phase 1b, randomized, single-center trial of topical cerdulatinib (DMVT-502) in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2021. Vol. 141, N 7. P. 1847–1851. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.031

REFERENCES

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV*. 2018;32(4):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891

2. Montes-Torres A, Llamas-Velasco M, Pérez-Plaza A, et al. Biological treatments in atopic dermatitis. *J Clin Med*. 2015;4(4):593–613. doi: 10.3390/jcm4040593

3. Kim JE, Kim JS, Cho DN. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1234–1237. doi: 10.3390/ijms17081234

4. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.

5. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etio-pathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:14–16. doi: 10.1186/s41232-017-0044-7

6. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: Prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(8):836–845. doi: 10.1111/all.12619

7. Sanchez-Borgez M, Capriles-Hulett A, Ortega-Martell JA, Zubeldia IA. New and potential treatments for atopic dermatitis: biologicals and small molecules. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2019;19(3):18. doi: 10.1007/s11882-019-0849-3

8. 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(4):65–76. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.011

9. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NM. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443

10. Van de Veen W, Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1452–1462. doi: 10.1016/j.jci.2018.06.026

11. Bang CH, Song JY, Song YM, et al. Production of IL-31 in CD45RO(+)CLA(+)H4R(+) T Cells in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2021;10(9):1976. doi: 10.3390/jcm10091976

12. Hamann CR, Thyssen JP. Monoclonal antibodies against interleukin 13 and interleukin 31RA in development for atopic dermatitis. *J Amer Acad Dermatol*. 2018;78(3 Suppl 1):37–42. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.018

13. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1254–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015

59. Vu Y.H., Hachimoto-Hachiya A., Takemura M., et al. IL-24 negatively regulates keratinocyte differentiation induced by tapinarof, an aryl hydrocarbon receptor modulator: implication in the treatment of atopic dermatitis // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 24, N 21. P. 9412. doi: 10.3390/ijms21249412

60. Uppal S.K., Chat V.S., Kearns D.G., Wu J.J. Topical agents currently in phase II or phase III trials for atopic dermatitis // *J Drugs Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 10. P. 956–959. doi: 10.36849/JDD.2020.5214

14. Topal FA, Zuberbier T, Makris MP, Hofmann M. The role of IL-17, IL-23 and IL-31, IL-33 in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(4):367–373. doi: 10.1097/ACI.0000000000000658

15. Klonowska J, Gleń J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis—new therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3086. doi: 10.3390/ijms19103086

16. Adhikary PP, Tan Z, Page BD, Hedtrich S. TSLP as druggable target— a silver-lining for atopic diseases? *Pharmacol. Ther.* 2021;217:107648. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107648

17. Shao Y, Zhang S, Zhang Y, Liu Z. Recent advance of spleen tyrosine kinase in diseases and drugs. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107168. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107168

18. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020;16(9):8–5. doi: 10.7573/dic.2020-8-5

19. Haugh IM, Watson IT, Menter AM. Successful treatment of atopic dermatitis with the JAK1 inhibitor oclacitinib. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(4):524–525. doi: 10.1080/08998280.2018.1480246

20. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;6(5):1477–1487. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.031

21. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054

22. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥6 to <12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):857–870. doi: 10.1111/bjd.19460

23. Melinda J, Gooderham MD, Hong C. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatology*. 2018;78(3 Suppl 1):28–36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022

24. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):155–172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022

25. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, et al. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8

26. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, et al. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics,

- safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2021;35(2):464–475. doi: 10.1111/jdv.16928
27. Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):21–31. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.016
28. McKeage K, Duggan S. Risankizumab: first global approval. *Drugs.* 2019;79(8):893–900. doi: 10.1007/s40265-019-01136-7
29. Samorano LP, Hanifin JM, Simpson EL, Leshem YA. Inadequate response to ustekinumab in atopic dermatitis — a report of two patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;30(3):522–523. doi: 10.1111/jdv.12918
30. Wlodek C, Hewitt H, Kennedy CT. Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager. *Clin Exp Dermatol.* 2016; 41(6):625–627. doi: 10.1111/ced.12847
31. Guttman-Yassky E, Brunner P, Neumann A, Khattri S. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):872–881. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016
32. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al.; XCIMA Study Group. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376(9):826–835. doi: 10.1056/NEJMoa1606490
33. Kabashima K, Furu M, Hanifin J, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(4):1121–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.018
34. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2019;96(1):2–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.08.006
35. Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1013–1021. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.059
36. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):181–192. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2
37. Cartron AM, Nguyen TN, Roh YS, et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(5):820–824. doi: 10.1111/ced.14567
38. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1371–1379. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855
39. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):913–921. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018
40. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;145(3):877–884. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025
41. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the phase 3 JADE MONO-2 study. Paper presented at: Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Virtual Conference; April 5, Chicago, IL; 2020.
42. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):242–255. doi: 10.1111/bjd.18898
43. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: week-52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;S0091-6749(21)01212-4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036
44. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;10290(397):2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
45. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, 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;10290(397):2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
46. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047–1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
47. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863–873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406
48. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, 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;10246(396):255–266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7
49. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):242–255. doi: 10.1111/bjd.18898
50. Pavel AB, Song T, Kim HJ, et al. Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):1011–1024. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013
51. Ko K, K HJ, Ho PS, et al. Discovery of a novel highly selective histamine h4 receptor antagonist for the treatment of atopic dermatitis. *J Med Chem.* 2018;61(7):2949–2961. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01855
52. Woo TE, Kuzel P. Crisaborole 2% ointment (Eucrisa) for atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett.* 2019;24(2):4–6.
53. Schlessinger J, Shepard JS, Gower R, et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of Crisaborole in infants aged 3 to <24 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IV open-label study (CrisADe CARE 1). *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(2):275–284. doi: 10.1007/s40257-020-00510-6
54. Kim B, Nasir A, Papp K, et al. A phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of topical ruxolitinib in adult patients with atopic dermatitis. In: Presented at: The 27th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress. Paris; 2018.

55. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):902–911. doi: 10.1111/bjd.14871
56. Raouf T, Kircik L, Kuligowski M, et al. 12-Week efficacy and safety data of ruxolitinib cream in adult patients with atopic dermatitis: results from a phase 2 study. In: Presented at: The 24th World Congress of Dermatology (WCD). Milan; 2019.
57. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2020;47(2):114–120. doi: 10.1111/1346-8138.15173
58. Piscitelli SC, Pavel AB, McHale K, et al. A Phase 1b, randomized, single-center trial of topical cerdulatinib (DMVT-502) in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2021;141(7):1847–1851. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.031
59. Vu YH, Hachimoto-Hachiya A, Takemura M, et al. IL-24 negatively regulates keratinocyte differentiation induced by tapinarof, an aryl hydrocarbon receptor modulator: implication in the treatment of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;24(21):9412. doi: 10.3390/ijms21249412
60. Uppal SK, Chat VS, Kearns DG, Wu JJ. Topical agents currently in phase II or phase III trials for atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(10):956–959. doi: 10.36849/JDD.2020.5214

ОБ АВТОРЕ

Бакуров Евгений Викторович, к.м.н., н.с.;
адрес: Россия, 620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7472-7817>;
eLibrary SPIN: 9412-4733;
e-mail: bakurov.1981@mail.ru

AUTHOR INFO

Evgenii V. Bakurov, MD, Cand. Sci. (Med.), Research Associate;
address: 8, Scerbacova street, Yekaterinburg, 620076, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7472-7817>;
eLibrary SPIN: 9412-4733;
e-mail: bakurov.1981@mail.ru