

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11544>

Эффективность ингибиторов янус-киназ в лечении атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике

Е.А. Шатохина^{1, 2}, А.С. Полонская¹, А.Ю. Сырысева¹, А.В. Миченко^{1, 2}, М.Н. Шатохин³, Л.С. Круглова¹

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Российская Федерация

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит является распространённым хроническим дерматозом, для которого характерна широкая вариабельность эндотипов и фенотипов.

Подходы к лечению атопического дерматита в настоящее время претерпевают существенные изменения, особенно в отношении пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формами заболевания. По результатам многочисленных исследований, ингибиторы янус-киназ показали эффективность при лечении различных иммуноопосредованных дерматологических заболеваний, таких как атопический дерматит, витилиго, очаговая алопеция, псориаз и др.

В настоящей статье приведён опыт лечения взрослых пациентов, страдающих тяжёлой формой атопического дерматита, селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом. Представленные наблюдения имеют особый интерес в связи с тем, что пациенты получали монотерапию упадацитинибом. Необходимо отметить высокую эффективность препарата в отношении кожного зуда. В ходе динамического наблюдения (по результатам лабораторных исследований) не зарегистрировано нежелательных явлений (в том числе развития инфекционных заболеваний, гематологических нарушений).

Ключевые слова: атопический дерматит; ингибиторы JAK; упадацитиниб.

Как цитировать

Шатохина Е.А., Полонская А.С., Сырысева А.Ю., Миченко А.В., Шатохин М.Н., Круглова Л.С. Эффективность ингибиторов янус-киназ в лечении атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 238–249. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11544>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11544>

Janus kinase inhibitors efficacy for the treatment of adult atopic dermatitis in real clinical practice

Evgeniya A. Shatokhina^{1, 2}, Aleksandra S. Polonskaia¹, Anastasiya Yu. Syryseva¹, Anna V. Michenko^{1, 2}, Maksim N. Shatokhin³, Larisa S. Kruglova¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Medical Scientific and Educational Center, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a common chronic dermatosis characterized by a wide variability of endotypes and phenotypes.

Approaches to the treatment of atopic dermatitis are currently undergoing significant changes, especially in patients with moderate and severe forms of atopic dermatitis. JAK inhibitors according to the results of numerous studies have shown their efficacy in the treatment of various immune-mediated dermatological diseases such as atopic dermatitis, vitiligo, focal alopecia and psoriasis, etc.

The article presents the experience of treating adult patients suffering from a severe form of atopic dermatitis with the selective JAK-1 inhibitor upadacitinib. The observations presented are of particular interest due to the fact that the patients were treated with upadacitinib monotherapy. It should be noted that the drug is highly effective against itching. No adverse events (including the development of infectious diseases, hematological disorders) were registered during dynamic observation (according to the results of laboratory studies).

Keywords: atopic dermatitis; JAK inhibitors; upadacitinib.

To cite this article

Shatokhina EA, Polonskaia AS, Syryseva AY, Michenko AV, Shatokhin MN, Kruglova LS. Janus kinase inhibitors efficacy for the treatment of adult atopic dermatitis in real clinical practice. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):238–249. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11544>

участком рецептора происходит активация связанных с внутриклеточным фрагментом JAK, в результате чего происходит фосфорилирование цитоплазматического хвоста рецептора и создаётся рецепторное место для присоединения молекул STAT. В дальнейшем внутриклеточные активизированные участки тирозина молекулы JAK фосфорилируют и активизируют молекулы STAT, что позволяет им димеризоваться. Димер STAT-STAT способен транслоцироваться в ядро клетки и регулировать экспрессию генов [5–7].

Необходимо отметить, что активное изучение данного сигнального пути позволило установить, что молекулярные взаимодействия могут носить гораздо более широкий характер, в том числе в отношении модуляции активности JAK/STAT на различных уровнях. В частности, установлено, что благодаря большому количеству различных коактиваторов STAT обеспечиваются высокий контроль и специфичность активации генов [6]. На сегодняшний день известно о четырёх киназах семейства JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) и семи членах семейства STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6) [5–7].

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ JAK/STAT В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОАССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Активное изучение сигнального пути JAK/STAT на протяжении последних 30 лет позволило установить его значимую роль в формировании врождённого и адаптивного иммунного ответа, а также при гемопоэзе [8]. Доказано, что нарушение передачи данного сигнального пути играет

роль в развитии ряда заболеваний. В частности, мутации с потерей функции в JAK3 вызывают тяжёлый синдром комбинированного иммунодефицита (severe combined immunodeficiency, SCID) [9]. Мутации, сопровождаемые активацией JAK, приводят к развитию лимфопролиферативных и гематологических злокачественных заболеваний [10–12]. Мутации с потерей функции STAT могут быть связаны с синдромами иммунодефицита, включая синдром Джобса (STAT3) [13]. Некоторые полиморфизмы JAK/STAT связаны с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний [7, 14]. В патогенезе широкого спектра дерматологических иммуновоспалительных и аутоиммунных заболеваний ведущие патогенетические роли играют цитокины, реализующие передачу сигнала внутрь через путь JAK/STAT.

Таким образом, разработка таргетных препаратов — ингибиторов JAK — стала важным направлением развития современной лекарственной терапии иммуноассоциированных дерматологических заболеваний [15].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ — ИНГИБИТОРЫ JAK/STAT

Первое поколение ингибиторов JAK включает тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб и дельгоцитиниб. Данные препараты также называют панингибиторами JAK в связи с их низкой селективностью. Второе поколение ингибиторов JAK представлено JAK1-селективными антагонистами [5] (табл. 1). Основным преимуществом селективного антагонизма JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3 представляется более благоприятный профиль гематологических побочных эффектов [16].

Приводим собственный опыт применения селективного ингибитора JAK1 упадацитиниба у взрослых пациентов с тяжёлым течением АтД.

Таблица 1. Ингибиторы JAK, применяемые в клинической практике

Table 1. JAK inhibitors used in clinical practice

Ингибиторы JAK	Мишени	Показания
<i>Первого поколения</i>		
Руксолитиниб	JAK 1, JAK 2	Миелофиброз, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии
Тофацитиниб	JAK1, JAK2, JAK3, TYK2	Умеренный или тяжёлый активный ревматоидный артрит; активный псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; язвенный колит; полиартикулярный ювенильный ревматоидный артрит; очаговая алопеция
Барицитиниб	JAK1, JAK2	Ревматоидный артрит; очаговая алопеция; atopический дерматит
<i>Второго поколения</i>		
Упадацитиниб	JAK1	Ревматоидный артрит умеренной и высокой активности; atopический дерматит среднетяжёлой и тяжёлой степени у взрослых и детей с 12 лет; активный псориатический артрит; активный анкилозирующий спондилоартрит; активный аксиальный спондилоартрит без рентгенологических изменений; язвенный колит; болезнь Крона
Аброцитиниб	JAK1	Атопический дерматит средней и тяжёлой степени у взрослых и детей с 12 лет

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

О пациенте. Пациентка А., 1971 года рождения, обратилась на приём к дерматовенерологу в Университетскую клинику Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова с жалобами на высыпания на коже лица, туловища, конечностей, сопровождающиеся выраженным зудом, нарушающие сон; выраженную сухость кожных покровов.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки, с раннего детства страдает АД; получала лечение топическими глюкокортикоидами, дерматокосметическими средствами. По результатам проведённого аллергологического обследования установлена аллергия на домашнюю пыль и шерсть собак. С 2012 по 2016 год заболевание носило прогрессирующий рецидивирующий характер, в связи с чем с целью купирования обострений получала терапию раствором дексаметазона внутривенно капельно (около 6 раз за год), наружную терапию с применением липидовосполняющих бальзамов.

С 2017 по 2020 год отмечала более продолжительные ремиссии, сезонные обострения. Весной 2021 года — очередное обострение заболевания: в соответствии с назначениями дерматовенерологов длительно применяла топические глюкокортикоиды со слабopоложительным эффектом.

В августе 2021 года резкое ухудшение кожного процесса, в связи с чем пациентка была госпитализирована в кожно-венерологический стационар, где получала системную терапию раствором дексаметазона внутримышечно, перорально цетиризин и гидроксизин; наружное лечение комбинированным кремом фузидовой кислоты и гидрокортизона ацетата. По завершении курсового лечения отмечала краткосрочный положительный эффект до сентября 2021 года. В связи с очередным обострением обратилась в Университетскую клинику Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Локальный статус. Кожный патологический процесс носит распространённый островоспалительный характер, локализуется на коже лица, туловища и преимущественно сгибательных поверхностей рук и ног (рис. 2). Представлен



Рис. 2. Пациентка А., 1971 года рождения, с atopическим дерматитом тяжёлого течения в стадии обострения: динамика кожного процесса на фоне терапии упадацинибом.

Fig. 2. Patient A., born in 1971, with severe atopic dermatitis in the acute stage: The dynamics of the skin process during therapy with upadacitinib.

эритематозными инфильтрированными очагами розового цвета с нечёткими границами, умеренным мелкопластинчатым шелушением, множественными экскориациями с геморрагическими корочками на поверхности. Выраженная лихенификация на коже лучезапястных суставов. Индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis — оценка тяжести АД) 56,8 баллов, DLQI (Dermatology life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни) 24 балла.

Комплексное обследование, диагноз. На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра установлен диагноз «Атопический дерматит, тяжёлое течение, стадия обострения».

До начала системного лечения проведено комплексное обследование: клинический и биохимический анализ крови — показатели в пределах нормы; HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В), anti-HCV (антитела к вирусу гепатита С), anti-HIV (антитела к белкам вируса иммунодефицита человека), PRP (антикардиолипидный тест), T-SPOT (иммунодиагностика туберкулёзной инфекции) — тесты отрицательные.

Лечение. Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра, распространённость кожного процесса и выраженность субъективных симптомов, низкую эффективность проводимой системной и наружной терапии, рекомендована системная терапия селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом в дозе 15 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. В качестве наружной терапии рекомендовано применение липидовосполняющих наружных средств.

Исходы и результаты последующего наблюдения. На фоне проводимого системного лечения упадацитинибом наблюдалась выраженная положительная динамика (см. рис. 2): к третьим суткам терапии пациентка отметила полное купирование зуда, к концу 2-го месяца лечения — полный регресс высыпаний, отсутствие влияния кожного процесса на качество жизни (SCORAD 0 баллов, DLQI 0 баллов).

Клинический случай 2

О пациенте. Пациентка О., 1989 года рождения, обратилась на приём к дерматовенерологу в Университетскую клинику Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова с жалобами на распространённые высыпания на коже лица, передней и задней поверхности туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся изнурительным зудом.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки, заболевание началось в раннем детстве в виде высыпаний на коже щёк. К дерматовенерологу на тот момент не обращались. В подростковом периоде впервые отметили появление сыпи на коже ладоней и стоп. При обращении к дерматовенерологу установлен диагноз ладонно-подошвенного псориаза. Были рекомендованы наружное лечение топическими глюкокортикоидами и системная гормональная терапия бетаметазоном, с временным положительным

эффектом. В 2011 году патологический процесс распространился на кожу конечностей и туловища, в связи с чем пациентка была госпитализирована в кожно-венерологический стационар и получала лечение в следующем объёме: системная терапия раствором бетаметазона внутримышечно 1 раз в 7 дней, № 3; десенсибилизирующая терапия; наружная терапия топическими глюкокортикоидами. На фоне проводимого лечения наблюдалась временная положительная динамика. В дальнейшем заболевание носило торпидный характер, в течение последних 10 лет — непрерывный. При возникновении обострений пациентка самостоятельно применяла топические глюкокортикоиды, с некоторым положительным эффектом. С марта 2022 года — очередное выраженное обострение с быстрым распространением высыпаний на кожу лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Субъективно пациентка отмечала появление изнуряющего зуда, сохраняющегося на протяжении всего дня и в ночное время. В связи с указанными жалобами обратилась в Университетскую клинику Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Локальный статус. Кожный патологический процесс носит распространённый симметричный островоспалительный характер, локализуется на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 3). Представлен сливными эритематозными очагами ярко-розового цвета с нечёткими границами, муковидным и среднепластинчатым шелушением, множественными линейными экскориациями, покрытыми геморрагическими корочками. Пальпаторно в области высыпаний отмечаются гипертермия, белый дермографизм. На переднебоковой поверхности живота — линейные, вертикально ориентированные стрии. Кожа ладоней и стоп лихенифицирована, насыщенно-розового цвета. Ногтевые пластины пальцев кистей и стоп патологически не изменены. SCORAD 91 балл, EASI (Eczema Area and Severity Index — площадь экземы и индекс тяжести) 69 баллов, BSA 81 (body surface area — площадь поверхности тела), DLQI 27 баллов.

Комплексное обследование, диагноз. С целью верификации диагноза выполнена диагностическая punch-биопсия. По результатам патоморфологического исследования, выявленные изменения соответствуют атопическому дерматиту. На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра, результатов патоморфологического исследования, установлен диагноз: «Атопический дерматит, тяжёлое течение, стадия обострения».

До начала системного лечения проведено комплексное обследование: клинический и биохимический анализ крови — показатели в пределах нормы; HbsAg, anti-HCV, anti-HIV, PRP, T-SPOT — отрицательно.

Лечение. Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра, распространённость кожного процесса и выраженность субъективных симптомов, рекомендована системная терапия селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом в дозе 30 мг в сутки. В качестве наружной



На момент обращения

Через 14 дней терапии упадацитинибом

Рис. 3. Пациентка О., 1989 года рождения, с атопическим дерматитом тяжёлого течения в стадии обострения: динамика кожного процесса на фоне терапии упадацитинибом.

Fig. 3. Patient O., born in 1989, with severe atopic dermatitis in the acute stage: Dynamics of the skin process during therapy with upadacitinib.

терапии рекомендовано применение липидовосполняющих бальзамов.

Исходы и результаты последующего наблюдения. На фоне проводимого лечения упадацитинибом отмечалась быстрая положительная динамика кожного процесса в виде уменьшения интенсивности инфильтрации, снижения выраженности воспалительного процесса, шелушения и зуда (рис. 4). Показатели диагностических индексов через 14 дней от начала терапии: SCORAD 70 баллов, EASI 47 баллов, DLQI 13 баллов, BSA 67.

Со 2-го месяца терапии — редукция дозы упадацитиниба до 15 мг в сутки. Переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных явлений не отмечалось. Лечение продолжено до 7 месяцев в полном объёме (рис. 5, 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

АтД является распространённым хроническим дерматозом, для которого характерна широкая вариабельность эндотипов и фенотипов [1, 17].



Рис. 4. Пациентка О. через 7 месяцев от начала терапии упадацитинибом.

Fig. 4. Patient O., 7 months after the start of upadacitinib therapy.

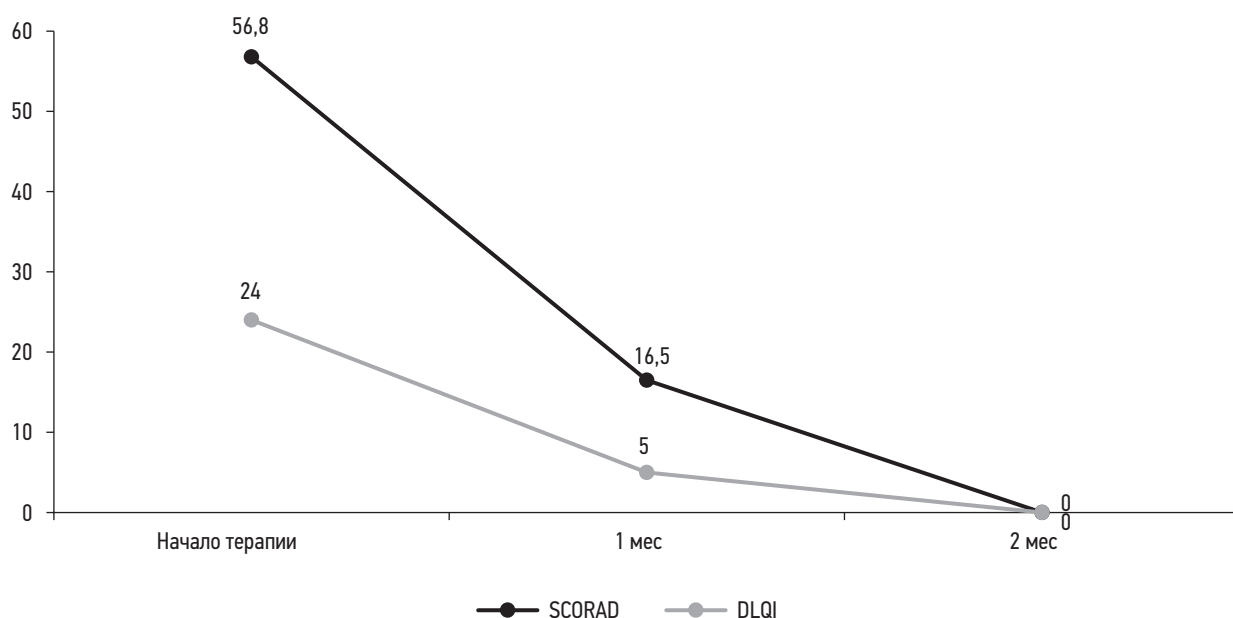


Рис. 5. Пациент А. Динамика диагностических индексов SCORAD и DLQI в течение 2 месяцев на фоне терапии упадацитинибом.

Fig. 5. Patient A. Dynamics of diagnostic indices SCORAD and DLQI within 2 months during therapy with upadacitinib.

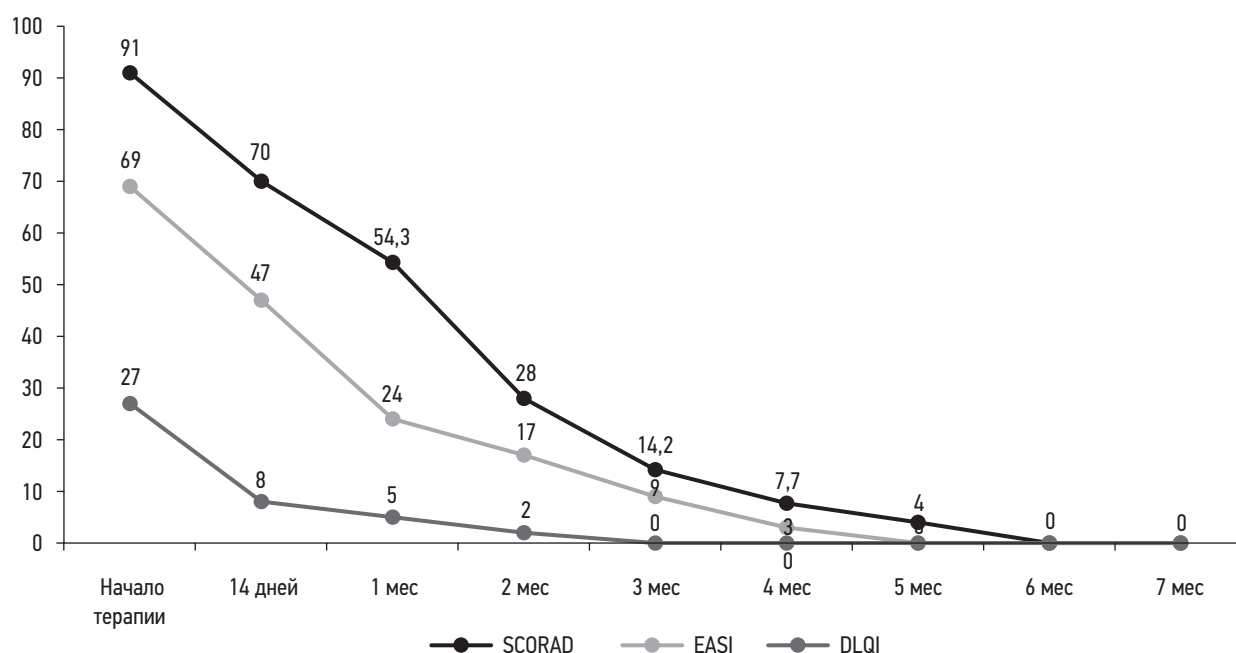


Рис. 6. Пациентка О. Динамика диагностических индексов SCORAD, EASI и DLQI в течение 7 месяцев терапии упадацитинибом.

Fig. 6. Patient O. Dynamics of diagnostic indices SCORAD, EASI and DLQI within 7 months during therapy with upadacitinib.

На сегодняшний день существует возможность разработки таргетных лекарственных препаратов, ориентированных на различные терапевтические цели, в том числе на ключевые молекулярные звенья воспалительных путей, участвующих в патогенезе АтД.

В последние годы отмечается изменение подходов к системной терапии среднетяжелых и тяжелых форм

АтД с переходом от традиционных иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоиды, циклоспорин А и др.) к современным препаратам генно-инженерной биологической терапии и «малым» молекулам. Ингибиторы JAK, по результатам многочисленных исследований, показали свою эффективность при лечении различных иммуноопосредованных дерматологических заболеваний, таких

как атопический дерматит, витилиго, очаговая алопеция, псориаз и др. [5, 7, 14].

Представленные в настоящей работе клинические случаи подтверждают высокую эффективность монотерапии селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом у взрослых пациентов с тяжёлой формой АтД.

Несмотря на то, что у пациенток в ходе динамического наблюдения не было зарегистрировано нежелательных явлений, необходимо отметить важность строгого контроля гематологических показателей, учёта рисков развития инфекционных процессов даже при терапии селективными ингибиторами JAK1 [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящие клинические случаи демонстрируют эффективность применения селективного ингибитора JAK1 упадацитиниба у взрослых пациентов с тяжёлой формой АтД.

Представленные наблюдения имеют особый интерес в связи с тем, что пациентки получали монотерапию упадацитинибом, в то время как наружное лечение было ограничено применением эмоленгов. Необходимо отметить высокую эффективность упадацитиниба в отношении кожного зуда у пациентов в нашем исследовании. В частности, у пациентки А. уже к концу вторых суток отмечалось полное купирование субъективных симптомов, у пациентки О. — значимое снижение интенсивности зуда к седьмому дню терапии. У обеих пациенток достигнута стойкая ремиссия АтД. В ходе динамического наблюдения (по результатам лабораторных исследований) не зарегистрировано нежелательных явлений (в том числе развития инфекционных заболеваний, гематологических нарушений).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.А. Шатохина — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; А.С. Полонская, А.Ю. Сырысева — сбор и обработка материала, написание текста статьи; А.В. Миченко, М.Н. Шатохин — написание текста статьи; Л.С. Круглова — утверждение содержания статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий в «Российском аллергологическом журнале».

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.A. Shatokhina — collection and processing of material, writing and editing the text of the article, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; A.S. Polonskaya, A.Yu. Stryseva — collection and processing of material, writing the text of the article; A.V. Michenko, M.N. Shatokhin — writing the text of the article; L.S. Kruglova — approval of the content of the article.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А. и др. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19, № 6. С. 432–443. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2145
2. 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
3. Salvati L., Cosmi L., Annunziato F. From emollients to biologicals: Targeting atopic dermatitis // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 19. P. 10381. doi: 10.3390/ijms221910381
4. Cotter D.G., Schairer D., Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors // J Am Acad Dermatol. 2018. Vol. 78, N 3, Suppl. 1. P. S53–S62. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.019
5. Solimani F., Meier K., Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology // Front Immunol. 2019. N 10. P. 2847. doi: 10.3389/fimmu.2019.02847
6. Шапошников А.В., Комарьков И.Ф., Лебедева Л.А., Шидловский Ю.В. Строение сигнального пути JAK/STAT и его взаимосвязь с аппаратом транскрипции // Молекулярная биология. 2013. Т. 47, № 3. С. 388. doi: 10.7868/S0026898413030130
7. Clark J.D., Flanagan M.E., Telliez J.B. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases // J Med Chem. 2014. Vol. 57, N 12. P. 5023–5038. doi: 10.1021/jm401490p

8. Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 76, N 4. P. 736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
9. Casanova J.L., Holland S.M., Notarangelo L.D. Inborn errors of human JAKs and STATs // *Immunity*. 2012. Vol. 36, N 4. P. 515–528. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.016
10. Basquiera A.L., Soria N.W., Ryser R., et al. Clinical significance of V617F mutation of the JAK2 gene in patients with chronic myeloproliferative disorders // *Hematology*. 2009. Vol. 14, N 6. P. 323–330. doi: 10.1179/102453309X12473408860226
11. Koo G.C., Tan S.Y., Tang T., et al. Janus kinase 3-activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma // *Cancer Discov*. 2012. Vol. 2, N 7. P. 591–597. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0028
12. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L., et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia // *Nature*. 2012. Vol. 481, N 7380. P. 157–163. doi: 10.1038/nature10725
13. Tsilifis C., Freeman A.F., Gennery A.R. STAT3 Hyper-IgE syndrome—an update and unanswered questions // *J Clin Immunol*. 2021. Vol. 41, N 5. P. 864–880. doi: 10.1007/s10875-021-01051-1
14. Kim H.O. Development of JAK inhibitors for the treatment of immune-mediated diseases: Kinase-targeted inhibitors and pseudokinase-targeted inhibitors // *Arch Pharm Res*. 2020. Vol. 43, N 11. P. 1173–1186. doi: 10.1007/s12272-020-01282-7
15. Rodrigues M.A., Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis // *J Dermatolog Treat*. 2020. Vol. 31, N 1. P. 33–40. doi: 10.1080/09546634.2019.1577549
16. Calabrese L., Chiricozzi A., De Simone C., et al. Pharmacodynamics of Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022. Vol. 18, N 5. P. 347–355. doi: 10.1080/17425255.2022.2099835
17. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype // *Allergol Int*. 2022. Vol. 71, N 1. P. 14–24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003
18. Wan H., Jia H., Xia T., Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis // *Dermatol Ther*. 2022. Vol. 35, N 9. P. e15636. doi: 10.1111/dth.15636

REFERENCES

1. Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Opratin LA, et al. Biological therapy of moderate and severe forms of atopic dermatitis in childhood. *Issues Modern Pediatrics*. 2020;19(6):432–443. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v19i6.2145
2. 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
3. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From emollients to biologicals: Targeting atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10381. doi: 10.3390/ijms221910381
4. Cotter DG, Schairer D, Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. *J Am Academy Dermatol*. 2018; 78(3, Suppl 1):S53–S62. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.019
5. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol*. 2019;(10):2847. doi: 10.3389/fimmu.2019.02847
6. Shaposhnikov AV, Komarkov IF, Lebedeva LA, Shidlovsky YV. The structure of the JAK/STAT signaling pathway and its relationship with the transcription apparatus. *Molecular Biology*. 2013;47(3):388. (In Russ). doi: 10.7868/S0026898413030130
7. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*. 2014;57(12):5023–5038. doi: 10.1021/jm401490p
8. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
9. Casanova JL, Holland SM, Notarangelo LD. Inborn errors of human JAKs and STATs. *Immunity*. 2012;36(4):515–528. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.016
10. Basquiera AL, Soria NW, Ryser R, et al. Clinical significance of V617F mutation of the JAK2 gene in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Hematology*. 2009;14(6):323–330. doi: 10.1179/102453309X12473408860226
11. Koo GC, Tan SY, Tang T, et al. Janus kinase 3-activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Discov*. 2012;2(7):591–597. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0028
12. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2012;481(7380):157–163. doi: 10.1038/nature10725
13. Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 Hyper-IgE syndrome—an update and unanswered questions. *J Clin Immunol*. 2021;41(5):864–880. doi: 10.1007/s10875-021-01051-1
14. Kim HO. Development of JAK inhibitors for the treatment of immune-mediated diseases: Kinase-targeted inhibitors and pseudokinase-targeted inhibitors. *Arch Pharm Res*. 2020;43(11): 1173–1186. doi: 10.1007/s12272-020-01282-7
15. Rodrigues MA, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(1):33–40. doi: 10.1080/09546634.2019.1577549
16. Calabrese L, Chiricozzi A, De Simone C, et al. Pharmacodynamics of Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(5):347–355. doi: 10.1080/17425255.2022.2099835
17. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022;71(1):14–24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003
18. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022;35(9):e15636. doi: 10.1111/dth.15636

ОБ АВТОРАХ

*** Шатохина Евгения Афанасьевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 121359, Москва,
ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Полонская Александра Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>;
e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Сырысева Анастасия Юрьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9585-8373>;
e-mail: syryseva.a@yandex.ru

Миченко Анна Валентиновна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>;
e-mail: amichenko@mail.ru

Шатохин Максим Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1285-7357>;
e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
e-mail: kruglovals@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Evgeniya A. Shatokhina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 19 Marshala Timoshenko street,
Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Aleksandra S. Polonskaia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>;
e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Anastasiya Yu. Syryseva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9585-8373>;
e-mail: syryseva.a@yandex.ru

Anna V. Michenko, MD, Cand. Sci. (Med), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>;
e-mail: amichenko@mail.ru

Maksim N. Shatokhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1285-7357>;
e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
e-mail: kruglovals@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author