

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1546>

Резолюция Рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология»: Возможности системной терапии атопического дерматита селективными иммунодепрессантами

А.Л. Бакулев¹, Е.А. Вишнева^{2, 3}, О.Г. Елисютина⁴, Н.И. Ильина⁴, А.Э. Карамова⁵, М.М. Кохан⁶, А.А. Кубанов⁵, К.Н. Монахов⁷, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Г.А. Новик⁸, О.Ю. Олисова⁹, В.А. Ревякина¹⁰, Е.В. Соколовский⁷, Е.С. Феденко⁴, М.М. Хобейш⁷

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁵ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

⁶ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация

⁷ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

¹⁰ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

19 февраля 2022 года в Москве состоялось Рабочее совещание экспертов по проблеме атопического дерматита под председательством директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН А.А. Кубанова, академика РАН, главного внештатного детского специалиста по профилактической медицине, руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ д.м.н., профессора, академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой, заместителя директора по клинической работе, главного врача ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России» д.м.н., профессора Н.И. Ильиной.

На совещании поднимались актуальные вопросы оказания медицинской помощи, уменьшения бремени заболевания и улучшения качества жизни пациентов с атопическим дерматитом. Обсуждались новые возможности и принципы системной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом. Были проанализированы данные о новом представителе класса малых молекул — селективном ингибиторе янус-киназы 1 упадацитиниб, который зарегистрирован в Российской Федерации в июне 2021 года, с целью определить его место в алгоритмах терапии атопического дерматита и возможности влияния терапии с его применением на качество жизни пациентов и бремя заболевания.

Статья одновременно опубликована в нескольких научных журналах с согласия авторов и издателей. Параллельная публикация: Возможности системной терапии атопического дерматита селективными иммунодепрессантами: резолюция рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология» // Педиатрическая фармакология. 2022. Т. 19, № 2. С. 209–211. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2424>

Ключевые слова: атопический дерматит; системная терапия; ингибиторы янус-киназ; упадацитиниб; дупилумаб; резолюция.

Как цитировать

Бакулев А.Л., Вишнева Е.А., Елисютина О.Г., Ильина Н.И., Карамова А.Э., Кохан М.М., Кубанов А.А., Монахов К.Н., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Олисова О.Ю., Ревякина В.А., Соколовский Е.В., Феденко Е.С., Хобейш М.М. Резолюция Рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология»: Возможности системной терапии атопического дерматита селективными иммунодепрессантами // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 259–269. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1546>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1546>

Resolution of the Working Meeting of Experts in “Dermatology”: Possibilities of systemic therapy of atopic dermatitis with selective immunosuppressants

Andrey L. Bakulev¹, Elena A. Vishneva^{2,3}, Olga G. Elisyutina⁴, Natalya I. Ilyina⁴, Arfenya E. Karamova⁵, Muza M. Kokhan⁶, Alexey A. Kubanov⁵, Konstantin N. Monakhov⁷, Leyla S. Namazova-Baranova^{2,3}, Gennadiy A. Novik⁸, Olga Yu. Olisova⁹, Vera A. Revyakina¹⁰, Evgeny V. Sokolovskiy⁷, Elena S. Fedenko⁴, Marianna M. Khobeysh⁷

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

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Pediatrics and Children’s Health of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

⁶ Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russian Federation

⁷ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

¹⁰ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

On February 19, 2022, a working meeting of experts on the problem of atopic dermatitis was held in Moscow under the chairmanship of the Director of the State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences A.A. Kubanov. Also in attendance was the Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Freelance Children’s Specialist in Preventive Medicine, Head of the Research Institute of Pediatrics and Children’s Health of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science, and Higher Education of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, L.S. Namazova-Baranova, and also the Deputy Director for Clinical Work — Chief Physician of the Federal State Budgetary Institution “SSC” Institute of Immunology “FMBA of Russia” Doctor of Medical Sciences, Professor N.I. Ilyina.

The meeting raised germane issues of providing medical care, reducing the burden of the disease, and improving the quality of life of patients with atopic dermatitis. New possibilities and principles of systemic therapy in patients with moderate and severe atopic dermatitis were discussed. We analyzed data on a new representative of the small molecule class — the selective Janus kinase 1 inhibitor, upadacitinib, which was registered in the Russian Federation in June 2021. This analysis aimed to determine its place in atopic dermatitis therapy algorithms and the possibility of the impact of its use as a therapy on the quality of life of patients in relation to the burden of diseases.

The article has been published in several journals simultaneously with permission from authors and publishers. The parallel publication is available here: Capabilities of atopic dermatitis systemic therapy with selective immunosuppressors: resolution of the experts workshop of dermatology profile. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):209–211. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2424>

Keywords: atopic dermatitis; systemic therapy; Janus kinase inhibitors; upadacitinib; dupilumab; resolution.

To cite this article

Bakulev AL, Vishneva EA, Elisyutina OG, Ilyina NI, Karamova AE, Kokhan MM, Kubanov AA, Monakhov KN, Namazova-Baranova LS, Novik GA, Olisova OYu, Revyakina VA, Sokolovskiy EV, Fedenko ES, Khobeysh MM. Resolution of the Working Meeting of Experts in “Dermatology”: Possibilities of systemic therapy of atopic dermatitis with selective immunosuppressants. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):259–269. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1546>

Received: 17.05.2022

Accepted: 18.05.2022

Published: 26.05.2022

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ — МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, манифестирующее в подавляющем большинстве случаев в раннем детском возрасте, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. АтД — заболевание со значительным физическим, психологическим и экономическим бременем — сопровождается существенным снижением качества жизни как самого пациента, так и его родственников и приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности [1–4].

Распространённость АтД среди взрослых составляет 2,1–16,0%, среди детского населения — до 20%. Заболеваемость АтД среди всего населения Российской Федерации в 2019 году в абсолютных цифрах составила 271 435 случаев, или 184,9 на 100 000 населения. У 60–70% детей манифестация АтД совпадает с первыми месяцами жизни и нередко является первой ступенью атопического марша. Среднетяжёлое течение наблюдается в 36–46,9%, тяжёлое — в 14,6–34,1% всех случаев АтД [1, 5–9].

АтД является междисциплинарной проблемой. У большинства больных (в среднем у 80%), в особенности при тяжёлом течении АтД, присутствуют другие аллергические заболевания — пищевая аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма [2]. В последние десятилетия обсуждается системная природа АтД. Повышенные уровни медиаторов воспаления во внешне непоражённой коже и периферической крови, высокая распространённость коморбидных атопических и ассоциированных заболеваний обуславливают гетерогенную клиническую картину, трудности диагностики и терапии АтД. Нарушение кожного барьера, хроническое воспаление и IgE-опосредованная гиперчувствительность являются основными механизмами, способствующими возникновению патологического состояния, поражающего несколько органов и систем при АтД [10–20]. Всё это подчёркивает системный характер воспаления при тяжёлых формах АтД и обосновывает комплексный подход к ведению и терапии таких пациентов у врачей разных специальностей — педиатров, дерматологов, аллергологов-иммунологов [10–24].

На сегодняшний день выбор терапии зависит от степени тяжести АтД. Наружная терапия с применением эмолентов, топических глюкокортикостероидов (тГКС) используется на всех этапах лечения, однако не всегда бывает в полной мере эффективной. Назначение системной, в том числе таргетной терапии пациенту с АтД, согласно международным рекомендациям Европейской ассоциации дерматологов-венерологов (EADV Eczema task force 2020 position paper) [25] и российским федеральными клиническими рекомендациями «Атопический дерматит» (2021) [1], осуществляется при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания.

До недавнего времени выбор препаратов для системной терапии АтД ограничивался применением традиционных средств: системных ГКС, циклоспорина А и других иммунодепрессантов, применяемых off label (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил) [26–33]. В современных условиях появились новые эффективные препараты для системной терапии АтД — генно-инженерный биологический препарат дупилумаб и ингибиторы янус-киназ [34–37].

Основными параметрами, определяющими тяжесть течения АтД, являются частые обострения (≥ 3 раз в год) с увеличением их продолжительности, длительность ремиссий не более 2–3 мес, неэффективность/недостаточный эффект терапии с учётом выявления и устранения триггерных факторов (если возможно) и причинно-значимых аллергенов [1, 25, 38–40]. Тяжёлому течению АтД соответствуют следующие значения шкал и индексов, используемых для оценки состояния больного: SCORAD >50 или IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$, максимальная интенсивность зуда по числовой рейтинговой шкале ≥ 4 [1, 25, 34, 38].

При назначении системной терапии важно оценивать степень влияния АтД на качество и уровень жизни пациента (профессиональную деятельность, повседневную активность, личную сферу), приверженность лечению, предпочтения пациента и соотношение пользы/риска в каждом конкретном случае [4, 6, 13]. Именно поэтому при постановке целей терапии помимо контроля кожных проявлений, зуда и увеличения периодов ремиссии необходимо учитывать такие аспекты, как улучшение качества жизни пациента, удобство терапии, уход от инъекционных форм, уменьшение потребности в тГКС, улучшение сна и работоспособности пациентов [34, 41–44].

Заслуживают внимания, дальнейшей разработки и внедрения в практику алгоритмы выбора препаратов для системной терапии АтД с возможностью повышения-уменьшения дозы, методы оценки эффективности терапии, объём скрининга перед назначением и текущего мониторинга лабораторных показателей пациента во время терапии, а также определение целесообразности проведения консультаций специалистов.

Системную терапию АтД следует применять с целью достижения и последующего поддержания контроля над заболеванием, однако «традиционная» иммуносупрессивная системная терапия, широко используемая до сих пор, не может проводиться длительно из-за потенциальных побочных эффектов, спорной эффективности и ограничений применения у детей [27, 45–47].

АЛГОРИТМЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

С 2019 года для лечения среднетяжёлого и тяжёлого АтД начал использоваться генно-инженерный биологический препарат дупилумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против общей субъединицы рецептора IL-4 α двух интерлейкинов

(IL-4 и IL-13). После 16 нед монотерапии дупилумабом менее половины пациентов достигают чистой или почти чистой кожи [48]. По результатам широкого применения генно-инженерного биологического препарата в рутинной клинической практике было показано, что часть пациентов не отвечает на терапию [49–52].

Помимо IL-4 и IL-13, ключевыми цитокинами, вовлечёнными в патофизиологические механизмы АтД, являются IL-5, IL-22, IL-31, TSLP и интерферон- γ , которым для передачи сигнала требуется участие янус-киназы 1 (JAK1) [1]. Селективное ингибирование янус-киназы представляет собой одно из современных направлений системной терапии АтД [53–58].

В июне 2021 года Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило применение упадацитиниба по показанию «лечение среднетяжёлого и тяжёлого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия». Препарат может применяться в монотерапии или в сочетании с топической терапией у взрослых в дозе 15 мг или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения, у подростков с массой тела не менее 40 кг — в дозе 15 мг в сутки [37].

При изучении механизмов действия упадацитиниба определены его важные преимущества — селективное обратимое ингибирование JAK1, выражающееся в подавлении воздействия не только IL-4/IL-13, но и множества других ключевых провоспалительных цитокинов, значимых для иммунопатогенеза АтД [59–61].

Эффективность и безопасность упадацитиниба оценивали в ходе обширной программы клинических исследований III фазы с участием более 2500 пациентов: Measure Up 1, Measure Up 2 (монотерапия упадацитинибом в дозе 15 мг или 30 мг в сутки) и AD Up (упадацитиниб в тех же дозах в комбинации с тГКС) [62, 63]. В исследованиях принимали участие подростки (в возрасте 12–17 лет) и взрослые (в возрасте 18–75 лет) с АтД, имевшие показания к системной терапии. Исследования включали 16-недельный двойной слепой плацебоконтролируемый период, а затем пациенты, получавшие плацебо, были повторно рандомизированы 1:1 для приёма упадацитиниба в дозе 15 мг или 30 мг. Сопервичными конечными точками во всех трёх исследованиях было по крайней мере 75% снижение индекса тяжести и распространённости экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI 75) и уменьшение валидизированной оценки тяжести проявлений АтД до состояния чистой или почти чистой кожи (vIGA-AD до 0/1) на 16-й нед. Вторичные конечные точки включали клинически значимое уменьшение зуда (улучшение на ≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале) от исходного уровня, а также достижение EASI 90 и EASI 100 на 16-й нед [62, 63].

Результаты исследования Measure Up 1 продемонстрировали высокую эффективность упадацитиниба в режиме монотерапии у больных АтД: среди пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 мг и 30 мг, через 16 нед терапии

показатель EASI 75 был достигнут у 70 и 80% соответственно в сравнении с 16,3% пациентов в группе плацебо. Достижение оценки vIGA 0/1 наблюдалось у 48,1 (15 мг упадацитиниба) и 62,0% (30 мг упадацитиниба) в сравнении с 8% пациентов, получавших плацебо. Клинически значимое снижение интенсивности кожного зуда было достигнуто через 16 нед у значительно более высокой доли пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 мг и 30 мг (52,2 и 60,0% соответственно), в сравнении с плацебо (12%). Соизмеримые результаты по перечисленным показателям были достигнуты и в исследовании Measure Up 2.

Результаты комбинированной терапии упадацитинибом и тГКС в исследовании AD Up на 16-й нед также продемонстрировали высокую эффективность, сопоставимую с данными Measure Up 1 и 2. Кроме того, в обеих группах упадацитиниба (15 мг и 30 мг) был продемонстрирован стероидсберегающий эффект, т.е. наибольшее количество дней без стероидов при сохранении ответа EASI 75 в сравнении с группой плацебо [62].

Эффективность упадацитиниба в режиме монотерапии и в комбинации с тГКС на 16-й нед терапии была сопоставима у взрослых и подростков [64].

В ходе анализа объединённых данных исследований Measure Up 1, Measure Up 2 и AD Up была продемонстрирована ценность достижения высоких ответов (EASI 90 и EASI 100), т.к. наименьшее негативное влияние АтД на работоспособность и производительность труда пациентов выявлено при достижении максимальных клинических результатов терапии. По данным исследований Measure Up 1 и 2 было показано существенное улучшение оценки пациентом сна, повседневной активности, качества жизни, уменьшения зуда, тревоги и депрессии к 16-й нед терапии упадацитинибом [65–69].

В прямом сравнительном 24-недельном исследовании Heads Up монотерапии упадацитинибом в дозе 30 мг 1 раз в сутки и дупилумабом в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед были достигнуты первичная конечная точка EASI 75 на 16-й нед и все вторичные конечные точки, что продемонстрировало превосходство монотерапии упадацитинибом над монотерапией дупилумабом у взрослых со среднетяжёлым и тяжёлым АтД [70]. Наиболее существенные различия между группами упадацитиниба и дупилумаба заключались в достижении высоких уровней ответов EASI 90 и EASI 100 и быстром начале действия при приёме упадацитиниба [70].

Согласно данным систематических обзоров и сетевых метаанализов, для пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым АтД среди препаратов для системной таргетной терапии, используемой в качестве монотерапии без применения тГКС, упадацитиниб в дозе 30 мг является наиболее эффективной опцией [56–58].

Объединённый анализ клинических исследований III фазы Measure Up 1 и 2 показал устойчивость показателей очищения кожи при использовании обеих дозировок упадацитиниба на протяжении 52 нед [71].

Серьёзные нежелательные явления в течение плацебоконтролируемого периода фиксировались нечасто, в группах плацебо и упадацитиниба 30 мг встречались с сопоставимой частотой — 11,5 и 10,0 на 100 пациенто-лет, в группе упадацитиниба 15 мг — 7,7/100 пациенто-лет. Наиболее частыми нежелательными явлениями были акне и инфекции верхних дыхательных путей. Акне было преимущественно лёгкой и умеренной степени тяжести. Обе дозировки упадацитиниба хорошо переносились, профиль безопасности на протяжении 52 нед в целом соответствовал плацебоконтролируемому периоду [71, 72].

ВЫВОДЫ ЭКСПЕРТОВ

В ходе дискуссии эксперты обсудили новые возможности оказания медицинской помощи, уменьшения бремени заболевания и улучшения качества жизни пациентов с АтД. Определили место упадацитиниба в алгоритме терапии АтД в российской клинической практике. По результатам обсуждения представленных данных эксперты пришли к следующим выводам.

1. Упадацитиниб может быть эффективным вариантом лечения, существенно улучшать качество жизни и уменьшать бремя заболевания у подростков с 12 лет и взрослых с АтД средней и тяжёлой степени.
2. Соотношение польза/риск упадацитиниба позволяет рекомендовать его для системной терапии тяжёлого и среднетяжёлого АтД, минуя этап применения «традиционных» системных иммунодепрессантов, особенно если симптомы заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни пациента.
3. Представленные данные об эффективности и безопасности позволяют рекомендовать включение упадацитиниба в клинические рекомендации «Атопический дерматит» для лечения среднетяжёлого и тяжёлого АтД у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия. Для актуализации текста клинических рекомендаций «Атопический дерматит» (2021), одобренных научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации и утверждённых профессиональными ассоциациями-составителями документа, рекомендовано провести инициацию процесса пересмотра текущих клинических рекомендаций «Атопический дерматит».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. 2021. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Дата обращения: 15.04.2022.
2. Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march //

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, появление новых эффективных средств для системной иммунодепрессивной терапии АтД, способных быстро уменьшить и длительно контролировать зуд и воспаление кожи с благоприятным соотношением польза-риск, расширяет существующие возможности патогенетически обоснованной терапии и диктует необходимость внедрения их в клиническую практику для лечения как взрослых, так и детей с АтД.

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 поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.И. Ильина, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Кубанов, Е.В. Соколовский — концепция создания документа; Е.С. Феденко, А.Л. Бакулев, М.М. Кохан, О.Ю. Олисова, Е.А. Вишнева, О.Г. Елисютина, А.Э. Карамова, К.Н. Монахов, Г.А. Новик, В.А. Ревякина, М.М. Хобейш — сбор материала, написание и редактирование документа.

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. N.I. Ilyina, L.S. Namazova-Baranova, A.A. Kubanov, E.V. Sokolovskiy — document creation concept; A.L. Bakulev, E.A. Vishneva, O.G. Elisyutina, A.E. Karamova, M.M. Kokhan, K.N. Monakhov, G.A. Novik, O.Yu. Olisova, V.A. Revyakina, E.S. Fedenko, M.M. Khobeysch — collecting material, writing and editing a document.

J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 139, N 6. P. 1723–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004

3. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелого атопического дерматита в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. 2019. № 4. С. 4–14. doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-4-14

4. Faraz A., Vyas J., Finlay A.Y. Counting the burden: atopic dermatitis and health-related quality of life // *Acta Derm Venereol.* 2020. Vol. 100, N 12. P. adv00161. doi: 10.2340/00015555-3511
5. Wohl Y., Wainstein J., Bar-Dayyan Y. Atopic dermatitis in Israeli adolescents — a large retrospective cohort study // *Acta Derm Venereol.* 2014. Vol. 94, N 6. P. 695–698. doi: 10.2340/00015555-1819
6. Langenbruch A., Radtke M., Franzke N., et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014. Vol. 28, N 6. P. 719–726. doi: 10.1111/jdv.12154
7. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019. Т. 95, № 4. С. 8–23. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
8. 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. Vol. 32, N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
9. Shrestha S., Miao R., Wang L., et al. Burden of atopic dermatitis in the United States: analysis of healthcare claims data in the commercial, medicare, and medicare databases // *Adv Ther.* 2017. Vol. 34, N 8. P. 1989–2006. doi: 10.1007/s12325-017-0582-z
10. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018. Vol. 121, N 5. P. 604–612.e3. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.042
11. Silverberg J.I. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 10. P. 1300–1308. doi: 10.1111/all.12685
12. Schmitt J., Schwarz K., Baurecht H., et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 137, N 1. P. 130–136. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.029
13. Sánchez-Pérez J., Daudén-Tello E., Mora A.M., Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study // *Actas Dermosifiliogr.* 2013. Vol. 104, N 1. P. 44–52. doi: 10.1016/j.ad.2012.03.008
14. Narala S., Hata T.R. Adult atopic dermatitis with comorbid atopic disease is associated with increased risk of infections: a population-based cross-sectional study // *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017. Vol. 7, N 1. P. 111–121. doi: 10.1007/s13555-017-0172-7
15. Paller A., Jaworski J.C., Simpson E.L., et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 6. P. 821–838. doi: 10.1007/s40257-018-0383-4
16. Acharya P., Mathur M. Association of atopic dermatitis with vitiligo: a systematic review and meta-analysis // *J Cosmet Dermatol.* 2020. Vol. 19, N 8. P. 2016–2020. doi: 10.1111/jocd.13263
17. Mocanu M., Văta D., Alexa A.I., et al. Atopic dermatitis — beyond the skin // *Diagnostics.* 2021. Vol. 11, N 9. P. 1553. doi: 10.3390/diagnostics11091553
18. Whiteley J., Emir B., Seitzman R., Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey // *Curr Med Res Opin.* 2016. Vol. 32, N 10. P. 1645–1651. doi: 10.1080/03007995.2016.1195733
19. Augustin M., Radtke M.A., Glaeske G., et al. Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema // *Dermatology.* 2015. Vol. 231, N 1. P. 35–40. doi: 10.1159/000381913
20. Silverberg N.B. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 3: comorbidities, and measurement of disease burden // *Cutis.* 2016. Vol. 97, N 6. P. 408–412.
21. Guttman-Yassky E., Krueger J.G., Lebwohl M.G. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment // *Exp Dermatol.* 2018. Vol. 27, N 4. P. 409–417. doi: 10.1111/exd.13336
22. Darlenski R., Kazandjieva J., Hristakieva E., et al. Atopic dermatitis as a systemic disease // *Clin Dermatol.* 2014. Vol. 32, N 3. P. 409–413. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.007
23. Oliveira C., Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis // *Eur J Dermatol.* 2019. Vol. 29, N 3. P. 250–258. doi: 10.1684/ejd.2019.3557
24. Brunner P., Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder // *J Invest Dermatol.* 2017. Vol. 137, N 1. P. 18–25. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.022
25. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 12. P. 2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
26. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Вопросы применения биологической терапии при atopическом дерматите: акцент на дупилумаб // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020. Т. 61, № 2. С. 27–40. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10005
27. Megna M., Napolitano M., Patruno C., et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review // *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017. Vol. 7, N 1. P. 1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1
28. Beck L.A., Taçi D., Hamilton J.D., et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis // *N Engl J Med.* 2014. Vol. 371, N 2. P. 130–139. doi: 10.1056/NEJMoa1314768
29. 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 Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. Vol. 32, N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
30. Drucker A.M., Eyerich K., de Bruin-Weller M.S., et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 178, N 3. P. 768–775. doi: 10.1111/bjd.15928
31. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата микофенолата мофетил. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Мофетил&m=mnn>. Дата обращения: 15.04.2022.
32. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата азатиоприн. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Азатиоприн&m=mnn>. Дата обращения: 15.04.2022.
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата метотрексат. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Метотрексат&m=mnn>. Дата обращения: 15.04.2022.
34. Werfel T., Heratizadeh A., Aberer W., et al. Update «Systemic treatment of atopic dermatitis» of the S2k-guideline on atopic dermatitis // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021. Vol. 19, N 1. P. 151–168. doi: 10.1111/ddg.14371

35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупликсент®. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.04.2022.
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Олумиант®. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.04.2022.
37. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК 15 мг. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.04.2022.
38. Определение кандидатов на системную терапию в клинических исследованиях передовых системных методов лечения atopического дерматита 3-й фазы. Режим доступа: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277743>; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03349060>; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03435081>. Дата обращения: 15.04.2022.
39. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 71, N 2. P. 327–349. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030
40. Kok W.L., Yew Y.W., Thng T.G. Comorbidities associated with severity of atopic dermatitis in young adult males: a national cohort study // *Acta Derm Venereol*. 2019. Vol. 99, N 7. P. 652–656. doi: 10.2340/00015555-3175
41. Katayama I., Kohno Y., Akiyama K., et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014 // *Allergol Int*. 2014. Vol. 63, N 3. P. 377–398. doi: 10.2332/allergolint.14-RAI-0769
42. Saeki H., Nakahara T., Tanaka A., et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016 // *J Dermatol*. 2016. Vol. 43, N 10. P. 1117–1145. doi: 10.1111/1346-8138.13392
43. The AAAAI offers information on Eczema (Atopic Dermatitis) symptoms, diagnosis, treatment & management. Режим доступа: [https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/eczema-\(atopic-dermatitis\)-overview](https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/eczema-(atopic-dermatitis)-overview). Дата обращения: 15.04.2022.
44. Katoh N., Ohya Y., Ikeda M., et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018 // *J Dermatol*. 2019. Vol. 46, N 12. P. 1053–1101. doi: 10.1111/1346-8138.15090
45. Krader C., Pharm B.S. Systemic Treatment for Pediatric AD // *Dermatology Times*. 2021. Vol. 42, N 7.
46. Nygaard U., Vestergaard C., Deleuran M. Systemic treatment of severe atopic dermatitis in children and adults // *Current Treatment Options Allergy*. 2014. Vol. 1, N 4. P. 1–13. doi: 10.1007/s40521-014-0032-y
47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата циклоспорин. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.04.2022.
48. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 24. P. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
49. De Wijs L.E., Bosma A.L., Erler N.S., et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 182, N 2. P. 418–426. doi: 10.1111/bjd.18179
50. Faiz S., Giovannelli J., Podevin C., et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81, N 1. P. 143–151. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053
51. McKenzie P.L., Rangu S., Treat J.R., Castelo-Soccio L. Experience using dupilumab for pediatric atopic dermatitis at a tertiary care center: Inadequate response and adverse events // *Pediatr Dermatol*. 2021. Vol. 38, N 5. P. 1178–1184. doi: 10.1111/pde.14799
52. Narla S., Silverberg J.I., Simpson E.L. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2022. Vol. 86, N 3. P. 628–636. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.017
53. Howe W. Treatment of atopic dermatitis (eczema) — UpToDate. Last updated: Mar 11, 2022. Режим доступа: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema/print?sectionName=Frequency%20of%20bathing&search=ambulatory-&topicRef=8349&anchor=H3882190426&source=see_link. Дата обращения: 15.04.2022.
54. Cartron A.M., Nguyen T.H., 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
55. Traidl S., Freimooser S., Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis // *Allergologie Select*. 2021. Vol. 5. P. 293–304. doi: 10.5414/ALX02272E
56. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrbach K., et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. Vol. 35, N 9. P. 1797–1810. doi: 10.1111/jdv.17351
57. Pereyra-Rodriguez J.J., Alcántara-Luna S., Domínguez-Cruz J., et al. Short-term effectiveness and safety of biologics and small molecule drugs for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis // *Life (Basel)*. 2021. Vol. 11, N 9. P. 927. doi: 10.3390/life11090927
58. Silverberg J.I., Hong H.C., Thyssen J.P., et al. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate to severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: systematic review and network meta-analysis // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022. Vol. 12, N 5. P. 1181–1196. doi: 10.1007/s13555-022-00721-1
59. Parmentier J.M., Voss J., Graff C., et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494) // *BMC Rheumatol*. 2018. N 2. P. 23. doi: 10.1186/s41927-018-0031-x
60. Traves P.G., Murray B., Campigotto F., et al. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib // *Ann Rheum Dis*. 2021. Vol. 80, N 7. P. 865–875. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219012
61. McInnes I.B., Byers N.L., Higgs R.E., et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations // *Arthritis Res Ther*. 2019. Vol. 21, N 1. P. 183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
62. 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. 397, N 10290. P. 2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
63. 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. 397, N 10290. P. 2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4

64. Paller A.S., Mendes-Bastos P., Eichenfield L.F., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a subgroup analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2 and AD Up phase III clinical trials // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 185, N 3. P. e128–e129.
65. Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Safety and efficacy of upadacitinib monotherapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 2 pivotal, phase 3, randomized, double-blinded, monotherapy, placebo-controlled studies (Measure Up 1 and Measure Up 2) // *Eur Acad Dermatol Venerol Congress*. 2020. D3T03.4B.
66. 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. 397, N 10290. P. 2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
67. Ardern-Jones M.R., Beck L., Calimlim B., et al. Rapid symptom and sleep improvement with upadacitinib with or without topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up) ISAD 2021 (PE-21), Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul, 2021. P. 34.
68. Eyerich K., Lynde C.W., Calimlim B., et al. Rapid quality-of-life improvement with upadacitinib with or without topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up) ISAD 2021 (PE-20), Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul, 2021. P. 34–35.
69. Reich K., de Bruin-Weller M.S., Deleuran M., et al. Eczema activity and severity index (EASI) and validated investigator global assessment of atopic dermatitis (VIGA-AD) response are associated with improvements in other outcome measures: an analysis of 3 phase 3 trials of upadacitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, ISAD 2021 (PE-19) Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul, 2021. P. 34.
70. 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
71. Simpson E.L., Papp K.A., Blauvelt A., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials // *JAMA Dermatol*. 2022. Vol. 158, N 4. P. 404–413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029
72. 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*. 2022. Vol. 149, N 3. P. 977–987. e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Atopic dermatitis. 2021. (In Russ). Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Accessed: 15.04.2022.
2. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004
3. Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VY. The economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Qualitative Clin Pract*. 2019;(4):4–14. (In Russ). doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-4-14
4. Faraz A, Vyas J, Finlay AY. Counting the burden: atopic dermatitis and health-related quality of life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161. doi: 10.2340/00015555-3511
5. Wohl Y, Wainstein J, Bar-Dayyan Y. Atopic dermatitis in Israeli adolescents — a large retrospective cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(6):695–698. doi: 10.2340/00015555-1819
6. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):719–726. doi: 10.1111/jdv.12154
7. Kurbanov AA, Bogdanova EV. Organization and results of medical care in the profile of dermatovenerology in the Russian Federation. Results of 2018. *Bulletin Dermatology Venereology*. 2019;95(4):8–23. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
8. 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(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
9. Shrestha S, Miao R, Wang L, et al. Burden of atopic dermatitis in the United States: analysis of healthcare claims data in the commercial, medicare, and medical databases. *Adv Ther*. 2017; 34(8):1989–2006. doi: 10.1007/s12325-017-0582-z
10. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(5):604–612.e3. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.042
11. Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy*. 2015;70(10):1300–1308. doi: 10.1111/all.12685
12. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):130–136. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.029
13. Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, Mora AM, Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(1):44–52. doi: 10.1016/j.ad.2012.03.008
14. Narala S, Hata TR. Adult atopic dermatitis with comorbid atopic disease is associated with increased risk of infections: a population-based cross-sectional study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):111–121. doi: 10.1007/s13555-017-0172-7
15. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821–838. doi: 10.1007/s40257-018-0383-4
16. Acharya P, Mathur M. Association of atopic dermatitis with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(8):2016–2020. doi: 10.1111/jocd.13263

17. Mocanu M, Văta D, Alexa AI, et al. Atopic dermatitis — beyond the skin. *Diagnosics*. 2021;11(9):1553. doi: 10.3390/diagnostics11091553
18. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(10):1645–1651. doi: 10.1080/03007995.2016.1195733
19. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, et al. Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema. *Dermatology*. 2015;231(1):35–40. doi: 10.1159/000381913
20. Silverberg NB. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 3: comorbidities, and measurement of disease burden. *Cutis*. 2016;97(6):408–412.
21. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Exp Dermatol*. 2018;27(4):409–417. doi: 10.1111/exd.13336
22. Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, et al. Atopic dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):409–413. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.007
23. Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(3):250–258. doi: 10.1684/ejd.2019.3557
24. Brunner P, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):18–25. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.022
25. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
26. Smolkin YS, Masalsky SS, Smolkina OY. Questions of the use of biological therapy in atopic dermatitis: emphasis on dupilumab. *Allergology Immunology Pediatrics*. 2020;61(2):27–40. (In Russ). doi: 10.24411/2500-1175-2020-10005
27. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1
28. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130–139. doi: 10.1056/NEJMoa1314768
29. 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 Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
30. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):768–775. doi: 10.1111/bjd.15928
31. Instructions for the medical use of the drug Mycophenolate mofetil. (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Мофетил&m=mnn>. Accessed: 15.04.2022.
32. Instructions for the medical use of the drug Azathioprine. (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Азатиоприн&m=mnn>. Accessed: 15.04.2022.
33. Instructions for the medical use of the drug Methotrexate. (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Метотрексат&m=mnn>. Accessed: 15.04.2022.
34. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(1):151–168. doi: 10.1111/ddg.14371
35. Instructions for medical use of the drug Dupixent®. (In Russ). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.04.2022.
36. Instructions for the medical use of the drug Olumiant®. (In Russ). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.04.2022.
37. Instructions for the medical use of the drug SHANVAK 15 mg. (In Russ). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.04.2022.
38. Identification of candidates for systemic therapy in clinical trials of advanced systemic methods of treatment of atopic dermatitis phase 3. (In Russ). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277743>; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03349060>; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03435081>. Accessed: 15.04.2022.
39. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327–349. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030
40. Kok WL, Yew YW, Thng TG. Comorbidities associated with severity of atopic dermatitis in young adult males: a national cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(7):652–656. doi: 10.2340/00015555-3175
41. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Allergol Int*. 2014;63(3):377–398. doi: 10.2332/allergolint.14-RAI-0769
42. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. *J Dermatol*. 2016; 43(10):1117–1145. doi: 10.1111/1346-8138.13392
43. The AAAAI offers information on Eczema (Atopic Dermatitis) symptoms, diagnosis, treatment and management. Available from: [https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/eczema-\(atopic-dermatitis\)-overview](https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/eczema-(atopic-dermatitis)-overview). Accessed: 15.04.2022.
44. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol*. 2019;46(12):1053–1101. doi: 10.1111/1346-8138.15090
45. Krader C, Pharm BS. Systemic Treatment for Pediatric AD. *Dermatology Times*. 2021;42(7).
46. Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M. Systemic treatment of severe atopic dermatitis in children and adults. *Current Treatment Options Allergy*. 2014;1(4):1–13. doi: 10.1007/s40521-014-0032-y
47. Instructions for the medical use of the drug Cyclosporine. (In Russ). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.04.2022.
48. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
49. De Wijs LE, Bosma AL, Erler NS, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br J Dermatol*. 2020;182(2):418–426. doi: 10.1111/bjd.18179
50. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053

51. McKenzie PL, Rangu S, Treat JR, Castelo-Soccio L. Experience using dupilumab for pediatric atopic dermatitis at a tertiary care center: Inadequate response and adverse events. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(5):1178–1184. doi: 10.1111/pde.14799
52. Narla S, Silverberg JI, Simpson EL. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):628–636. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.017
53. Howe W. Treatment of atopic dermatitis (eczema) — UpToDate. Last updated: Mar 11, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema/print?sectionName=Frequency%20of%20bathing&search=ambulatory-&topicRef=8349&anchor=H3882190426&source=see_link. Accessed: 15.04.2022.
54. Cartron AM, Nguyen TH, 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
55. Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergologie Select.* 2021;5:293–304. doi: 10.5414/ALX02272E
56. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1797–1810. doi: 10.1111/jdv.17351
57. Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, et al. Short-term effectiveness and safety of biologics and small molecule drugs for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Life (Basel).* 2021;11(9):927. doi: 10.3390/life11090927
58. Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, et al. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate to severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(5):1181–1196. doi: 10.1007/s13555-022-00721-1
59. Parmentier JM, Voss J, Graff C, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol.* 2018;(2):23. doi: 10.1186/s41927-018-0031-x
60. Traves PG, Murray B, Campigotto F, et al. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):865–875. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219012
61. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
62. 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;397(10290):2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
63. 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;397(10290):2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
64. Paller AS, Mendes-Bastos P, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: A subgroup analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2 and AD Up phase III clinical trials. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):e128–e129.
65. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Safety and efficacy of upadacitinib monotherapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 2 pivotal, phase 3, randomized, double-blinded, monotherapy, placebo-controlled studies (Measure Up 1 and Measure Up 2). European Academy Dermatology Venerology Congress; 2020. D3T03.4B.
66. 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;397(10290):2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
67. Ardern-Jones MR, Beck L, Calimlim B, et al. Rapid symptom and sleep improvement with upadacitinib with or without topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up) ISAD 2021 (PE-21), Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul; 2021. P. 34.
68. Eyerich K, Lynde CW, Calimlim B, et al. Rapid quality-of-life improvement with upadacitinib with or without topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up) ISAD 2021 (PE-20), Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul; 2021. P. 34–35.
69. Reich K, de Bruin-Weller MS, Deleuran M, et al. Eczema activity and severity index (EASI) and validated investigator global assessment of atopic dermatitis (VIGA-AD) response are associated with improvements in other outcome measures: an analysis of 3 phase 3 trials of upadacitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, ISAD 2021 (PE-19) Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul; 2021. P. 34.
70. 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
71. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158(4):404–413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029
72. 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.* 2022;149(3):977–987.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036

ОБ АВТОРАХ

- * **Елисютина Ольга Гурьевна**, д.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru
- Бакулев Андрей Леонидович**, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru
- Вишнева Елена Александровна**, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: vishneva.e@yandex.ru
- Ильина Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru
- Карамова Арфеня Эдуардовна**, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>;
eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru
- Кохан Муза Михайловна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;
eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.ru
- Кубанов Алексей Алексеевич**, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru
- Монахов Константин Николаевич**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>;
eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@gmail.com
- Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н.,
профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 1312-2147; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com
- Новик Геннадий Айзикович**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>;
eLibrary SPIN: 6289-0209; e-mail: ga_novik@mail.ru
- Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru
- Ревякина Вера Афанасьевна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-2018; e-mail: 5356797@mail.ru
- Соколовский Евгений Владиславович**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru
- Феденко Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com
- Хобейш Марианна Михайловна**, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>;
eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.ru

AUTHORS' INFO

- * **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 24 Kashirskoyw shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru
- Andrey L. Bakulev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru
- Elena A. Vishneva**, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: vishneva.e@yandex.ru
- Natalya I. Ilyina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru
- Arfenya E. Karamova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>;
eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru
- Muza M. Kokhan**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;
eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.ru
- Alexey A. Kubanov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru
- Konstantin N. Monakhov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>;
eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@gmail.com
- Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 1312-2147; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com
- Gennadiy A. Novik**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>;
eLibrary SPIN: 6289-0209; e-mail: ga_novik@mail.ru
- Olga Yu. Olishova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru
- Vera A. Revyakina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-2018; e-mail: 5356797@mail.ru
- Evgeny V. Sokolovskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru
- Elena S. Fedenko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com
- Marianna M. Khobeysh**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>;
eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author