

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-34-46

Перспективные направления в терапии атопического дерматита

Кубанова А. А.¹, Кубанов А. А.², Карамова А. Э.^{1*}, Прошутинская Д. В.^{1,2}

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России 107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Российская медицинская академия непрерывного последиplomного образования Минздрава России 123995, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, обусловленное в том числе нарушениями барьерной функции кожи и патологической иммунной реакцией в виде дисбаланса Th1- и Th2-лимфоцитов с повышением продукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31. Лечение тяжелых форм атопического дерматита представляет собой нелегкую задачу вследствие вариабельности индивидуального ответа на лечение, кратковременности терапевтического эффекта, а также в связи с нередким развитием нежелательных явлений от применения существующих методов системной иммуносупрессивной терапии. Изучение патогенеза атопического дерматита позволило выявить спектр молекулярных мишеней, что явилось основанием для поиска альтернативы применяемым ранее методам системной терапии (имеются в виду генно-инженерные биологические препараты). В обзоре представлены современные данные о патогенезе атопического дерматита и приводятся потенциальные молекулярные мишени для инновационных биологических препаратов, эффективность которых была оценена в клинических испытаниях.

Ключевые слова: **атопический дерматит, биологическая терапия, Т-лимфоциты, цитокины, ритуксимаб, дупилумаб**

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

Для цитирования: Кубанова А. А., Кубанов А. А., Карамова А. Э., Прошутинская Д. В., Перспективные направления в терапии атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):34–46. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-34-46

Biological Therapeutic Treatment of Atopic Dermatitis

Anna A. Kubanova¹, Alexey A. Kubanov², Arfenya E. Karamova¹, Diana V. Proshutinskaya^{1,2}

¹ State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation

Atopic dermatitis is a chronic recurrent inflammatory disease caused, inter alia, by violations of the barrier function of the skin and pathological immune response in the form of an imbalance of Th1 and Th2 lymphocytes with increased production of IL-4, IL-5, IL-13, IL-31. Treatment of severe forms of atopic dermatitis is not an easy task due to the variability of the individual response to treatment, the short duration of the therapeutic effect and the frequent development of undesirable phenomena associated with the use of existing methods of systemic immunosuppressive therapy. The study of the pathogenesis of atopic dermatitis made it possible to identify the spectrum of molecular targets, providing the basis for researching alternative variants to the previously used systemic therapy methods – genetic engineering biological preparations. Contemporary data on the pathogenesis of atopic dermatitis as well as potential molecular targets for innovative biological preparations, the efficacy of which has been evaluated through clinical trials, are presented in the review.

Keywords: atopic dermatitis, biological therapy, T-lymphocytes, cytokines, rituximab, dupilumab

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Kubanova A. A., Kubanov A. A., Karamova A. E., Proshutinskaya D. V. Biological Therapeutic Treatment of Atopic Dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):34–46.
DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-34-46

■ Атопический дерматит (АД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и характерной локализацией. Рост заболеваемости АД в последние годы, дебют заболевания в раннем детском возрасте, наличие атипичных форм течения, тенденция к увеличению частоты резистентных к лечению форм и снижение приверженности пациентов к терапии ставят это заболевание в ряд наиболее актуальных проблем медицины [1–5].

По данным авторов, в последние десятилетия регистрируется неуклонно увеличивающаяся заболеваемость АД в индустриально развитых странах [6, 7]. Одни из самых высоких показателей заболеваемости регистрируются в Великобритании, Новой Зеландии, странах Латинской Америки [8].

Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 г. в Российской Федерации заболеваемость АД составила 230,2 случая на 100 000 населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АД составила 983,5 случая на 100 000 соответствующего населения, а распространенность – 1709,7 случая на 100 000 всего населения. Заболеваемость АД среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 466,6 случая на 100 000 соответствующего населения [9].

Значительным количеством исследований подтверждено участие в развитии АД генетических и иммунологических факторов в сочетании с триггерным влиянием факторов внешней среды [10–14]. Последние играют весьма существенную роль, поскольку способны непосредственно провоцировать начало заболевания и/или негативно влиять на течение уже имеющегося патологического процесса [15–19].

В настоящее время достоверно установлена важная роль нарушений барьерной функции кожи в патогенезе АД, что способствует проникновению и контакту клеток кожи с аллергенами и триггерами [6, 20]. Установлена достоверная связь между риском развития АД и геном филагрина (FLG), расположенным на длинном плече хромосомы 1q21. Ген FLG кодирует белок филаггрин. Мутации в гене FLG являются наиболее значимыми предикторами АД [21]. К наиболее часто ассоциированным с АД мутациям FLG в европейской популяции относятся R501X и 2282de14. Установлено, что у детей с указанными мутациями значительно повышается риск развития АД и бронхиальной астмы [22–24]. По данным Thyssen, Kezic, снижение барьерной функции кожи, обусловленное уменьшением синтеза филагрина, отмечается практически у каждого больного АД [25].

Филаггрин представляет собой структурный белок кожи, в норме обеспечивающий связующий контакт между кератиноцитами рогового и зернистого слоев эпидермиса, что является важным фактором в предотвращении трансэпидермальной потери влаги. В процессе дифференцировки клеток зернистого слоя профилаггрин кератогиалиновых гранул (масса 400 кДа), представляющий собой предшественника филагрина, в результате реакции протеолиза образует мономеры филагрина массой около 37 кДа [12, 26]. Спектр функций белка филагрина достаточно широк. Помимо того, что он способствует агрегации и стабилизации тонофиламентов, определяя структуру зернистого слоя клеток [27], продукты его протеолиза пирролидонкарбоновая и транс-урокининовая

кислоты – являются компонентами натурального увлажняющего фактора (NMF, Natural Moisturizing Factor) [28]. При дегидратации внешних слоев эпидермиса активируется протеолиз филагрина, что ведет к повышению продукции натурального увлажняющего фактора, сохранению защитного барьера кожи, а также к предотвращению потери воды, колонизации патогенов, проникновению токсических веществ и аллергенов в кожу. Дефицит натурального увлажняющего фактора у больных АД сопряжен со снижением содержания воды в эпидермисе и усилением трансэпидермальной потери влаги [13, 29]. Кроме того, метаболиты филагрина участвуют в поддержании и регуляции кислотности рогового слоя эпидермиса. Повышение pH при нарушении синтеза филагрина стимулирует активность сериновых протеаз и калликреинов, что ведет к деградации корнеодесмосом и снижению межклеточной адгезии кератиноцитов. Нарушение баланса pH снижает активность ферментов, участвующих в синтезе церамида, уменьшая его содержание в эпидермисе. Все указанные эффекты дефицита филагрина приводят к повышению проницаемости кожи для аллергенов и к Th2-опосредованному воспалению [25, 30].

В то же время, по данным авторов, от 30 до 50% больных АД не имеют мутаций в гене FLG [31, 32], что предполагает помимо генетически обусловленной дисфункции кожного барьера участие других факторов [31]. Согласно имеющимся литературным данным, в основе иммунного воспаления при АД лежат повышенная инфильтрация кожи различными субтипами клеток и межклеточные реакции, опосредованные нарушенной цитокиновой секрецией [33–35]. К заинтересованным в патогенезе АД относятся клетки Лангерганса, воспалительные эпидермальные и дермальные дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, а также разнообразный пул субпопуляций Т-лимфоцитов [32]. Выявлено, что высокий уровень Th2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, ИЛ-31, ИЛ-22, ИЛ-17 в коже больных АД способствует увеличению содержания сериновой протеазы калликреин 7 (KLK7, kallikrein 7), тимического стромального лимфопоэтина (TLSP, thymicstromallymphopoietin), нарушению структуры липидных компонентов эпидермиса, что также приводит к повреждению барьерной функции [36–39]. Кроме того, TSLP и ИЛ-31 воздействуют на рецепторы нервных окончаний в дерме, запуская механизм зуда, что усиливает повреждающий эффект, направленный на структурные компоненты эпидермиса [40]. К числу агентов, влияющих негативно на экспрессию филагрина, безусловно относятся микробная колонизация кожи [25, 41]. Взаимодействие между микрофлорой и иммунными компонентами кожи одно из звеньев патогенеза АД. Отмечаемое при АД снижение синтеза антимикробных пептидов в коже и повышение pH облегчает колонизацию эпидермиса золотистым стафилококком, что в свою очередь повреждает эпидермальный барьер и способствует дополнительной сенсibilизации и стимуляции иммунных реакций в коже [10, 42–47]. Кроме того, установлено, что ИЛ-4 и ИЛ-13 предотвращают развитие ответа врожденного иммунитета, в частности, активацию генов β -дефензина и кателицидина, тем самым усиливая восприимчивость кожи к *S. aureus* и вирусу простого герпеса [44].

Несмотря на констатируемую у больных АД сенсibilизацию к различным аллергенам, сопровождающуюся повышением продукции В-лимфоцитами иммуноглобулина Е (IgE) [48–50], вопрос о первичной роли IgE в патогенезе

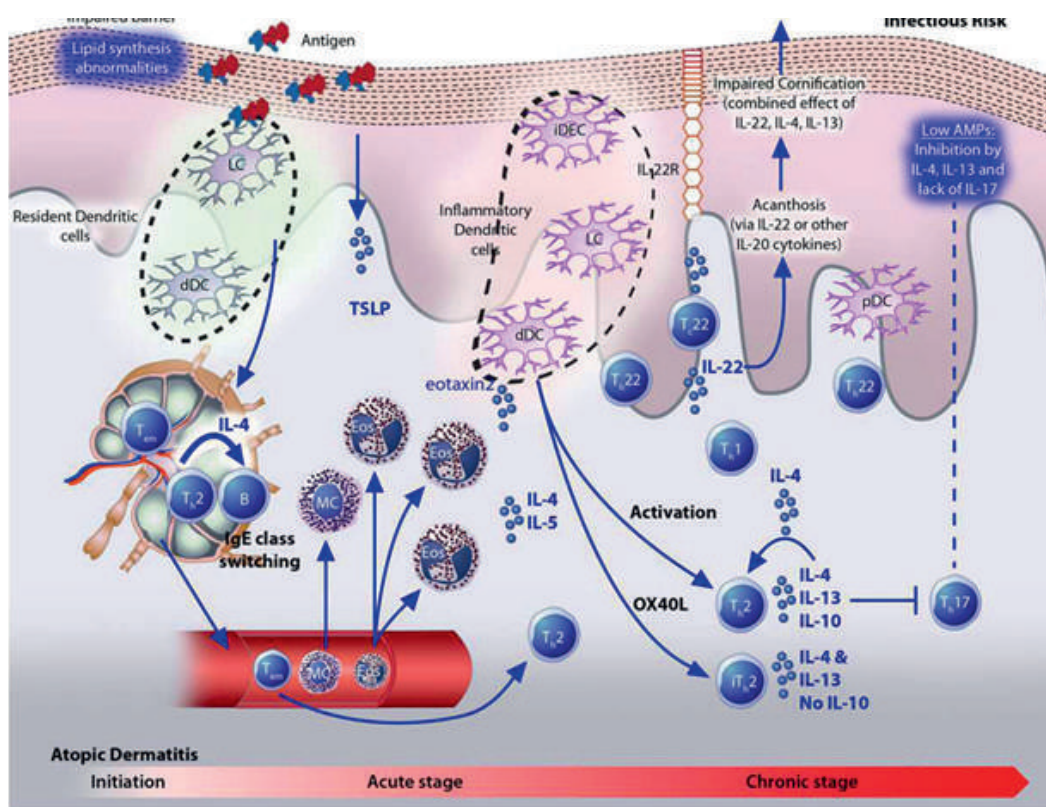


Рис. 1. Схема патогенеза АД

незе АД до сих пор остается дискуссионным [32]. Современные представления о патогенезе АД подразумевают первостепенное значение в запуске воспалительного процесса антигенпрезентирующих дендритных клеток, инициирующих Th2-опосредованный иммунный ответ [20, 52]. Отличительной особенностью клеток Лангерганса и воспалительных эпидермальных дендритных клеток в атопической коже является повышенная экспрессия на их поверхности молекул FcεR1 – высокоаффинного рецептора IgE [53, 54]. Установлено, что экспрессия этих рецепторов увеличивается на дендритных клетках в эпидермисе и дерме после аллергенной стимуляции или под влиянием других триггерных факторов [55, 56]. Образующийся комплекс из антигена, IgE и рецептора обеспечивает взаимодействие антигена с Т-лимфоцитами и запуск четвертого типа иммунной реакции – гиперчувствительности замедленного типа. Сенсibilизация при АД, по современным данным, обусловлена не только влиянием экзогенных аллергенов, но и эндогенными протеинами или ауто-IgE, что предполагает наличие у части больных аутореактивности [57]. Клетки Лангерганса и эпидермальные воспалительные дендритные клетки обеспечивают последовательные этапы распознавания и презентации антигена, тем самым инициируя иммунный ответ с привлечением в кожу аллерген-специфических Т-лимфоцитов, экспрессирующих так называемый хоуминговый рецептор кожи [20, 58, 59]. Исследованиями установлено, что основными Т-клетками в инфильтратах кожи в острой стадии АД являются Th2-лимфоциты, в умеренном количестве Th22-лимфоциты и в незначительном – Th17-лимфоциты. В хронической стадии иммунный ответ в коже имеет смешанный характер и пред-

ставлен Th2, Th1 и Th22-клетками [60–63]. Известно, что ИЛ-25 (ИЛ-17Е), один из представителей семейства ИЛ-17, способствует активации Th2-клеток и повреждению синтеза филаггрина кератиноцитами [64, 65]. В то же время роль Th17 Т-лимфоцитов в патогенезе АД до конца не ясна и требует дальнейшего изучения [66]. Пролиферация Th2 Т-клеток приводит к повышенной экспрессии ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31. Указанные цитокины вызывают таксис эозинофилов и базофилов в участок воспаления, а также стимулируют образование IgE В-клетками. Взаимодействие IgE с рецепторами Fcε на поверхности тучных клеток является ключевым моментом в развитии реакции гиперчувствительности первого типа, обеспечивающей клинические проявления острого воспаления в атопической коже [67, 68]. Островоспалительная картина обусловлена высвобождением внутриклеточных протеаз и воспалительных медиаторов, повышающих проницаемость эндотелия сосудов и усиливающих в свою очередь инфильтрацию кожи лимфоцитами и дендритными клетками. Установлено, что гистамин, высвобождающийся из тучных клеток после аллергенной стимуляции, способен активировать макрофаги и стимулировать секрецию провоспалительных цитокинов этими клетками через гистаминовые рецепторы на их поверхности [69].

Таким образом, патогенез АД является крайне сложным и многоступенчатым. Развитие очагов воспаления обусловлено нарушением структуры эпидермиса и антимикробных барьерных функций, IgE-опосредованной сенсibilизацией, дисбалансом иммунологических реакций в коже, влиянием микробных агентов (рис. 1).

В настоящее время разработано множество терапевтических подходов, которые позволяют контролировать

течение заболевания у больных АД. У большей части пациентов диагностируются легкие формы заболевания, требующие лишь топической терапии, однако около 20% пациентов страдают АД со среднетяжелым и тяжелым течением, лечение которого представляет собой трудную задачу [9, 70, 71].

Согласно рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, всем больным АД вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений назначаются средства базового ухода за кожей. При ограниченном поражении кожи, при легком и среднетяжелом течении АД при обострениях болезни назначается преимущественно наружная терапия: глюкокортикостероидные препараты для наружного применения сильной или умеренной степени активности и/или топические блокаторы кальциневрина, не исключая базовую терапию. При среднетяжелом течении атопического дерматита в период обострения дополнительно могут назначаться фототерапия и, по показаниям, антигистаминные и детоксикационные средства. Терапия больных с тяжелым течением атопического дерматита включает, помимо наружных средств, системную медикаментозную терапию или фототерапию. В качестве системного лечения могут назначаться циклоспорин и/или системные глюкокортикостероидные препараты коротким курсом [9].

В рекомендациях Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology) в качестве методов системной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АД представлены циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил [72]. По данным Roekevich E. и соавт. (2014), в качестве системной терапии тяжелых форм АД препаратом выбора первой линии является циклоспорин, второй – азатиоприн, третьей линии – метотрексат [73]. Такой вывод сделан на основании систематического обзора 34 рандомизированных клинических исследований с общим участием 1653 больных АД.

Несмотря на то, что существующие методы системной терапии относятся к достаточно эффективным, у ряда больных отмечается отсутствие эффекта или его снижение наряду с появлением серьезных побочных эффектов, обусловленных токсическим влиянием препаратов на различные органы и системы больного [3]. Это побуждает к поиску новых методов лечения, позволяющих добиться положительного результата у больных тяжелыми, торпидно протекающими формами АД посредством точечно направленного воздействия на отдельные звенья иммунопатогенеза. К подобного рода средствам относятся генно-инженерные, или биологические препараты. На настоящий момент в мире нет биологических препаратов, зарегистрированных для лечения АД. Тем не менее активно проводимые исследования позволяют судить об эффективности этой группы лекарственных средств.

Омализумаб, препарат гуманизированных IgG1 моноклональных антител, ингибирует связывание IgE с его высокоаффинным рецептором FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов. Таким образом, омализумаб ингибирует их активацию и дегрануляцию. Снижение количества поверхностно-связанного IgE на клетках, имеющих рецепторы Fc RI, ограничивает высвобождение медиаторов аллергического воспаления, вовлеченных в патогенез АД. Отмечено, что омализумаб также ингибирует FcεRI на поверхности дендритных клеток, тем самым нарушая презентацию комплекса антиген-FcεRI-IgE

Т-лимфоцитам. На настоящий момент омализумаб применяется для лечения астмы и идиопатической крапивницы у пациентов старше 6 и 12 лет, соответственно [74]. Учитывая тот факт, что при АД у больных повышен уровень иммуноглобулина E, были предприняты попытки использования омализумаба в терапии этого дерматоза. Однако эффективность лечения значительно варьировала в различных исследованиях. По данным Neil P.M. и соавт., в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 20 больных с тяжелым течением АД применение омализумаба привело к снижению уровня иммуноглобулина E в сыворотке крови и облегчению зуда, однако не было замечено значимого улучшения кожных проявлений заболевания [75]. Подобные результаты получены Iyengar S.R. и соавт. [76]. В рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование были включены 8 пациентов в возрасте от 4 до 22 лет (средний возраст 11,6 лет), получавшие омализумаб или плацебо с интервалом в 2–4 недели в течение 24 недель. У всех больных перед началом терапии была проведена оценка индекса SCORAD, уровня сывороточного IgE, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), хемокина TARC (thymusandactivation-regulatedchemokine, TARC) и ко-стимулирующей молекулы OX40 лиганд (OX40L), также участвующих в развитии патологических иммунных реакций при АД. Несмотря на то, что после лечения в группе больных, получавших омализумаб, уровень TSLP и TARC стал достоверно ниже по сравнению с группой плацебо, снижение значений индекса SCORAD статистически не различалось в обеих группах. Отдельные работы свидетельствуют о неэффективности омализумаба в лечении больных АД [77]. Исследованиями Hotze и соавт. отмечено, что отсутствие значимого терапевтического эффекта омализумаба у пациентов с тяжелыми формами АД может быть связано с наличием мутаций гена филагрина. Тогда как у пациентов без мутаций FLG при лечении наблюдалась положительная клиническая динамика [78].

Таким образом, роль IgE в патогенезе атопического дерматита значительно шире, чем непосредственно реализация аллергической реакции немедленного типа, но возможности терапевтического использования анти-IgE моноклональных антител требуют дальнейшего изучения.

Ритуксимаб – препарат химерных моноклональных антител против поверхностного антигена В-клеток CD20. Фармакологический эффект ритуксимаба заключается в уменьшении количества В-клеток и подавлении образования ими антител. Успешное применение препарата в терапии таких аутоиммунных заболеваний, как неходжкинские лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз, ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера [79–81], побудило к попыткам применения ритуксимаба в терапии АД. Это казалось обоснованным, с одной стороны, ролью В-клеток в продукции аллергенспецифических антител у больных АД, а с другой – их способностью выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток, активаторов Т-лимфоцитов и продуцентов цитокинов и хемокинов [82, 83]. Тесное взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами в коже осуществляется посредством экспрессии костимулирующих молекул или рецепторов и их лигандов. На В-клетках это CD40 и CD80/CD86, а на Т-клетках – CD154 (CD40L) и CD28. Выявлено, что количество В-лимфоцитов, экспрессирующих CD86, значительно увеличено

в коже больных АД [84], а экспрессия CD28 на Т-лимфоцитах влечет за собой повышение секреции ИЛ-5 и ИЛ-13 [85]. По данным D. Simon с соавт., у 6 больных тяжелыми формами АД, получивших 2 инъекции ритуксимаба по 1000 мг внутривенно один раз в две недели, значительно снизились показатели индекса EASI (Eczema Area and Severity Index), а также уменьшилась выраженность в коже спонгиоза, акантоза, воспалительной инфильтрации. Содержание общего и аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови после лечения ритуксимабом не изменилось. Иммуногистохимические исследования показали уменьшение численности В-клеток в коже на 50% с одновременным уменьшением популяции Т-лимфоцитов и секреции ИЛ-5 и ИЛ-13 [86]. Однако в исследовании A. Sediva и соавт. у двух больных с тяжелыми формами АД при лечении ритуксимабом (2 инъекции по 500 мг внутривенно раз в 2 недели) не было замечено значимого клинического улучшения и снижения уровня иммуноглобулина Е в сыворотке или уменьшения численности В-клеток [87]. Можно предположить, что отсутствие снижения уровня IgE при лечении ритуксимабом может быть связано с недостаточной высокой экспрессией CD20 на поверхности В-клеток у больных АД. Такие клетки остаются рефрактерными к действию препарата и продолжают продукцию иммуноглобулинов. Возможно, для значимого снижения популяции В-клеток и выраженного уменьшения уровня IgE необходимы более продолжительные схемы терапии и длительный период наблюдения [88, 86].

Вышесказанное свидетельствует о неоднозначности выводов об эффективности ритуксимаба в терапии АД. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения роли В-клеток в патогенезе АД и определения потенциальной эффективности биологических препаратов, направленных против CD19 и активирующего фактора В-клеток (BAFF) при АД [40].

Антицитокиновая терапия

Цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-31, продуцируемые Th2-лимфоцитами, играют ключевую роль в патогенезе АД. Так, у генетически модифицированных мышей при моделировании АД наблюдается гиперэкспрессия указанных эффекторных молекул [88]. Опираясь на научные данные, была выдвинута гипотеза о том, что направленное действие против Th2-цитокинов и их патологических сигнальных путей может быть эффективно в лечении АД. Это послужило стимулом для серии клинических испытаний блокаторов Th2-опосредованных интерлейкинов у больных АД.

В очагах атопической кожи как в острой, так и в хронической стадии заболевания определяется увеличение количества CD4- и CD8-положительных клеток и повышение секреции ими провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13. Действие указанных цитокинов опосредовано общим рецептором ИЛ-4Ra, который запускает сигнальный каскад STAT6/JAK1 [89]. ИЛ-4 взаимодействует с рецепторами 1 типа, состоящими из С-цепи и ИЛ-4Ra, и с рецепторами 2 типа, состоящими из ИЛ-4Ra и ИЛ-

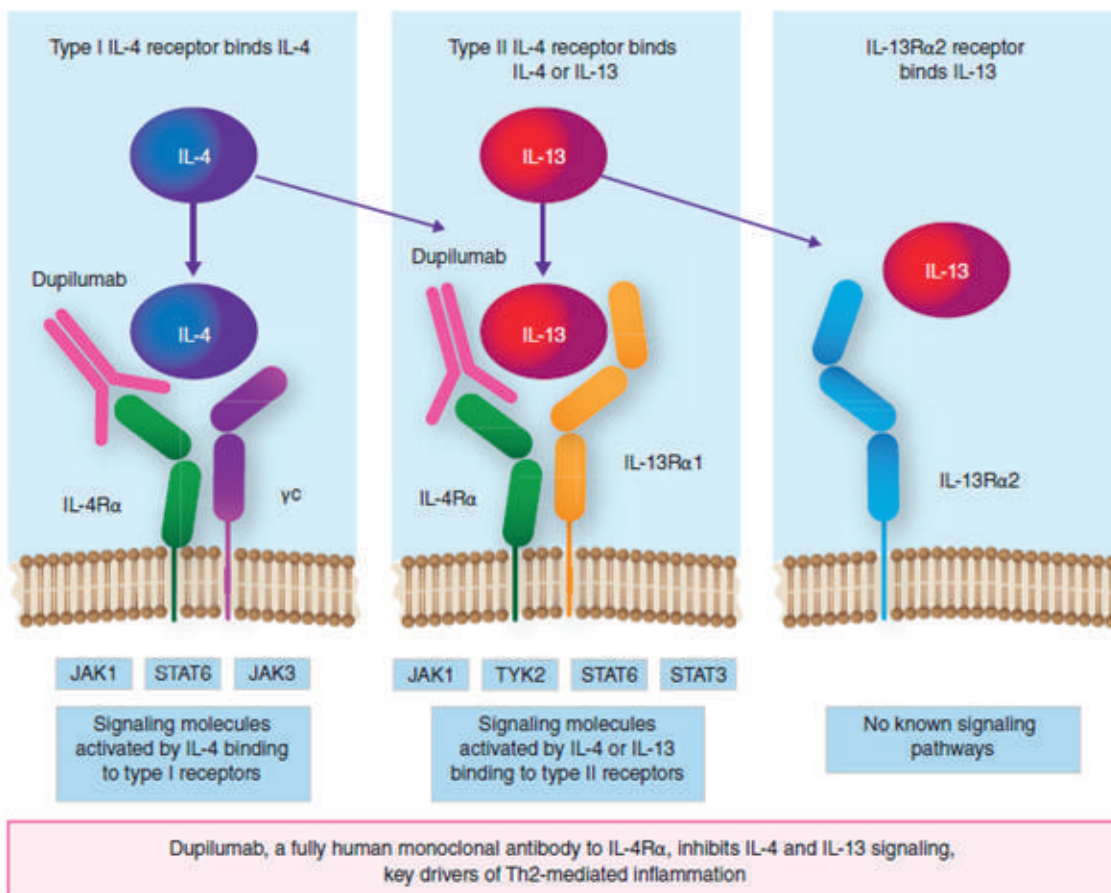


Рис. 2. Взаимодействие дупилумаба с субъединицей ИЛ-4Ra рецепторов ИЛ-4 1 и 2 типов [90]

4Ra1. Действие ИЛ-13 опосредовано преимущественно рецепторами 2 типа [90]. На модели АД, воспроизведенной на генетической линии мышей, экспрессирующей постоянно активный STAT6, наблюдается ремиссия заболевания в ответ на введение антител против ИЛ-4 и ИЛ-13, что может свидетельствовать в пользу эффективности ингибиторов ИЛ-4 и ИЛ-13 в терапии больных АД [91].

ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами в активации Th2-звена лимфоцитов. В ряде работ было показано стимулирующее влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 на экспрессию TARC (thymus and activation-regulated chemokine), являющегося одним из маркеров Th2-клеток, и эотаксина-3, участвующего в таксисе клеток воспалительного инфильтрата, в том числе эозинофилов и Th2-лимфоцитов [90, 92, 93].

Проведенные клинические испытания 1 и 2 фазы продемонстрировали эффективность и безопасность применения в терапии атопического дерматита дупилумаба [90]. Дупилумаб – препарат полностью человеческих антител, направленный против субъединицы α -рецептора ИЛ-4R α .

В биоптатах кожи, взятых у больных после лечения дупилумабом, определялось значительное снижение экспрессии генов, кодирующих секрецию Th12-, Th22- и Th17-ассоциированных цитокинов, хемокинов PI3, S100A12 и генов кератиноцитов, ассоциированных с гиперплазией эпидермиса. По данным авторов, снижение экспрессии генов Th2-ассоциированных хемокинов CCL26 и CCL13 и маркера эпидермальной пролиферации K16 коррелирует с выраженностью клинической эффективности препарата [94].

По данным Beck L.A. с соавторами, 2b-фаза клинических испытаний дупилумаба показала, что при еженедельных инъекциях препарата у 85% пациентов наблюдалось снижение индекса EASI не менее чем на 50% после 12 недель терапии. Площадь очагов поражения уменьшилась на 60%. При приеме дупилумаба у больных наблюдалось у 40% пациентов была достигнута клиническая ремиссия на 85 день лечения. В группе больных, получавших лечение дупилумабом, была отмечена низкая частота кожных инфекций: 0,05 случаев на 1 пациента против 0,2 случаев на 1 пациента (в группе сравнения) [95]. Среди целого ряда исследуемых биологических препаратов лишь дупилумаб достиг 3 фазы клинических испытаний эффективности и безопасности применения для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД [90]. В настоящее время дупилумаб – единственный препарат в мире, одобренный для лечения среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита у взрослых.

Полученные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности препаратов, направленных против звеньев патологической оси ИЛ-4/ИЛ-13, при среднетяжелом и тяжелом течении атопического дерматита.

Ранее было продемонстрировано участие ИЛ-31 в патогенезе АД как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии [96, 97]. ИЛ-31 – цитокин, экспрессируемый, главным образом, активированными CD4+ Т-лимфоцитами, преимущественно Th2 и в меньшей степени Th1. По данным Nobbe и соавт., в воспалительном инфильтрате биоптатов кожи больных АД определяется повышенный уровень ИЛ-31 по сравнению со здоровой кожей и кожей больных другими воспалительными заболеваниями [98]. Экспериментальными исследованиями отмечен значимый вклад ИЛ-31 в индукцию кожного зуда у больных АД

[99, 100]. В работе Dillon и соавт., у трансгенных мышей на фоне гиперэкспрессии ИЛ-31 развивались кожные высыпания, сходные с таковыми при АД и пруриго [101]. Напротив, введение в течение 7 недель блокатора ИЛ-31 мышам линии NC/Nga (мышинная модель АД) привело к значительному снижению интенсивности зуда, однако не оказало существенного влияния на кожные высыпания [97].

На настоящий момент проводятся 1 и 2 фазы рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических испытаний блокатора ИЛ-31 немолизумаба у больных АД.

Роль ИЛ-12 и ИЛ-23 при АД изучена не до конца. Ранее было продемонстрировано, что экспрессия ИЛ-17 и ИЛ-22 связана с защитной функцией кожи, в частности, с синтезом антимикробных пептидов [102]. Известно, что ИЛ-23 стимулирует дифференцировку и пролиферацию Т-клеток в Th17, которые в свою очередь продуцируют ИЛ-17. ИЛ-12 обладает способностью к регуляции дифференцировки наивных Т-клеток в Th1, а также дифференцировки CD8+ Т-клеток в зрелые цитотоксические Т-клетки [103, 104]. ИЛ-17 и ИЛ-22 относятся к эффекторным цитокинам, обладающим провоспалительным действием. Они определяются в повышенном количестве у больных АД и другими воспалительными заболеваниями, хотя точная их функция в патогенезе АД пока до конца не изучена. Так, в исследовании Batista и соавт. статистически значимое повышение уровня ИЛ-17 наблюдалось в коже и циркулирующей крови у 33 больных АД по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о присутствии нарушений в оси Th1/Th2/Th17 при АД [105, 106], возможно, стимулируемой дисбалансом секреции ИЛ-12 и ИЛ-23.

Устекинумаб – препарат из класса биологических агентов, представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, обладающие высоким сродством к субъединице p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Показанием к применению устекинумаба в настоящее время являются тяжелые формы псориаза и псориатического артрита [107]. Fernandez-Anton M. и соавт. изучил эффективность устекинумаба на примере 4 пациентов с тяжелыми формами АД, не отметивших эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами и фототерапии. Устекинумаб назначался по 45 мг на нулевой, четвертой неделях и затем каждые 12 недель. У всех пациентов наблюдалось выраженное клиническое улучшение после 2–3 введений препарата. Полный регресс высыпаний и зуда наблюдался у двух пациентов через 1 и 4 месяца после начала лечения устекинумабом, соответственно. В обоих случаях ремиссия сохранялась в течение 12 месяцев после первого введения препарата [108]. В настоящее время продолжают исследования эффективности устекинумаба в лечении больных тяжелыми формами АД.

Одним из активных участников межклеточных взаимодействий является молекула LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1), представляющая собой мембранный белок подсемейства β 2-интегринов. LFA-1 экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и других активированных клеток и взаимодействует со множеством потенциальных мишеней, включая молекулу

межклеточной адгезии ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule-1). ICAM-1 обнаруживается на мембранах эндотелиальных и антигенпрезентирующих клеток и играет важную роль в миграции Т-клеток в очаг воспаления, а также в формировании иммунологического синапса – комплекса молекул иммунной системы, обеспечивающих взаимодействие мембран антигенпрезентирующих клеток и эффекторных антигенспецифических Тh-лимфоцитов [109, 110].

Эфализумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител, специфически связывающийся с белковой структурой CD 11a (субъединицы адгезивной молекулы LFA-1). Эфализумаб ингибирует связывание LFA-1 с ICAM-1, тем самым препятствуя активации Т-клеток и их миграции через эндотелий в очаг воспаления. Показаниями к применению эфализумаба являются среднетяжелые и тяжелые формы бляшечного псориаза у взрослых. Но к настоящему времени доступны результаты исследований его применения в терапии АД. В экспериментальной работе Ohmura и соавт. была отмечена положительная динамика кожных проявлений АД у 24 мышей-моделей после введения антител против LFA-1 [111]. Позже в исследовании Takiguchi и соавт. было отмечено снижение индекса EASI на 50% и более у 6 из 10 пациентов с тяжелой формой АД на фоне приема эфализумаба. Препарат был предложен авторами в качестве возможной альтернативы существующей системной терапии [112]. Однако полученные результаты противоречили данным Ibler и соавт. Их ретроспективное исследование 11 случаев применения эфализумаба у больных АД констатировало отсутствие клинического эффекта или прогрессирования АД у 9 пациентов [113]. Более того, с 2009 г. эфализумаб не рекомендуется к применению Европейским медицинским агентством и управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов МЗ США (FDA) и был отозван с рынков США и стран Европы в связи с рядом случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии вследствие приема препарата [114].

Принимая во внимание роль адгезивных молекул в развитии воспаления, исследователи продолжают проводить работы по изучению этой группы белков. LFA-3 (Lymphocyte function-associated antigen 3) представляет собой адгезивный мембранный белок, экспрессирующийся на поверхности антигенпрезентирующих клеток. LFA-3 связывается с Т-клеточным поверхностным рецептором CD2 и обеспечивает адгезию Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками, инициируя дальнейшую активацию и пролиферацию Т-клеток [115]. Основываясь на данном механизме, был синтезирован препарат Алефацепт, рекомбинантный белок, содержащий фрагмент антигена клеточной адгезии LFA-3 и Fc-фрагменты иммуноглобулина. Алефацепт близок по механизму действия к эфализумабу, поскольку также воздействует на адгезию лейкоцитов [116]. Алефацепт связывается с рецептором CD2 посредством домена LFA-3 и, таким образом, воздействует на все клеточные популяции, экспрессирующие CD2. К ним относятся преимущественно Т-клетки и натуральные киллеры, а также небольшие популяции CD14+ дендритных клеток. По данным авторов, прием алефацепта приводит к неспецифическому снижению численности Т-клеток в коже и уменьшению выраженности воспаления [117].

Moul и соавт. провел исследование с участием 9 больных тяжелой формой АД, получавших алефацепт внутримышечно в дозе 30 мг 1 раз в неделю в течение 9 недель. Лечение переносилось больными хорошо, однако лишь у двух пациентов наблюдался выраженный клинический эффект [118]. Напротив, в исследовании Simon D. и соавт. у всех наблюдаемых 10 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД, получавших алефацепт в дозе 15 мг в неделю в течение 12 недель, наблюдалось значительное клиническое улучшение, которое сохранялось до окончания периода наблюдения в течение 22 недель. Кроме того, в биоптатах кожи больных регистрировалось выраженное снижение количества Т-клеток, В-клеток и эозинофилов, а также уменьшение экспрессии мРНК ИЛ-5 на 75%, ИЛ-31 – на 50%, ИЛ-10 и IFN γ – на 25% [119].

В 2003 г. алефацепт был одобрен FDA для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза в США, однако в 2011 г. был отозван с рынка в связи с появившимися данными о небезопасности лекарственного средства [115].

Одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний, в том числе дерматозов, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [120]. Однако вопрос применения блокаторов ФНО- α в терапии АД остается спорным. В доступной литературе имеется ограниченное количество публикаций, описывающих эффективность этанерцепта и инфликсимаба у больных АД. Более того, есть данные о развитии АД, индуцированного блокаторами ФНО- α [121, 122].

Этанерцепт представляет собой рекомбинантный препарат растворимого рецептора к ФНО- α с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG1, который препятствует связыванию ФНО- α с рецептором. Количество исследований применения этанерцепта у больных АД ограничено, а их результаты противоречивы. Rullan и соавт. отметил клинически значимое улучшение у двух больных АД, получавших этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг два раза в неделю [123]. Эти результаты не согласовываются с данными Vuka и соавт., который не отметил положительной динамики у двух пациентов с еженедельным приемом этанерцепта в дозах 50 и 25 мг, в связи с чем лечение было прекращено на 8 и 12 неделях, соответственно [124].

Мировой опыт применения **инфликсимаба**, препарата химерных моноклональных антител против ФНО- α , при АД более широк по сравнению с этанерцептом. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела IgG1 с постоянным фрагментом молекулы IgG1 человека и вариабельной областью мышиных моноклональных антител.

В исследовании Jakobi и соавт. у 9 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД, которые получали инфликсимаб, наблюдалось значительное клиническое улучшение. Так, снижение показателей индекса EASI и шкалы оценки зуда на 2 неделе лечения составило в среднем 53% и 50%, соответственно. Однако, несмотря на успешность терапии на начальных этапах испытания, лишь у двоих пациентов сохранился клинический эффект до конца периода наблюдения. У остальных 7 пациентов лечение было приостановлено на 10, 14 и 30 неделях. При этом в 6 случаях из 7 было принято решение о прекращении приема препарата в связи со снижением

его эффективности. По мнению авторов, применение инфликсимаба в комбинации с низкими дозами другого иммунодепрессанта может повысить эффективность препарата и продлить ответ на терапию [125]. Такая методика успешно зарекомендовала себя в терапии других воспалительных заболеваний [126].

Одним из современных подходов к терапии хронических воспалительных заболеваний является применение ингибиторов малых молекул, в частности, фосфодиэстеразы 4 (PDE4). PDE4 – это фермент, участвующий в гидролизе циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), активно влияющего на сигнальную трансдукцию провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в клетке. Ранее было показано, что в лейкоцитах больных АД определяется повышенная активность PDE4 по сравнению со здоровыми людьми. Препарат апремиласт специфически блокирует PDE4, что ведет к повышению уровня цАМФ, повышению синтеза противовоспалительных цитокинов и частичному снижению экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО- α , ИФН γ , ИЛ-12p70, ИЛ-17, ИЛ-23 [127]. Апремиласт ингибирует транскрипцию провоспалительных цитокинов, дегрануляцию нейтрофилов, хемотаксис и адгезию к клеткам эндотелия. Препарат показан для лечения псориазического артрита и бляшечного псориаза средней степени тяжести [128].

В пилотном исследовании 2012 г. введение апремиласта в дозе 30 мг два раза в день 16 больным с АД привело к значительному снижению кожного зуда, улучшению показателей дерматологического индекса качества жизни и индекса EASI. Были отмечены хорошая переносимость препарата и отсутствие нежелательных эффектов [129]. В клинических испытаниях второй фазы у 10 пациентов с атопическим или аллергическим контактным дерматитом под влиянием введения премиласта в дозе 20 мг два раза в день определялось значительное снижение индекса IGA (Investigators Global Assessment) у 20%

пациентов. У 10% больных снижение индекса EASI превысило 75% и у 10% пациентов – 50% [130].

Заключение

Отсутствие ответа на стандартную иммуносупрессивную терапию и невозможность ее длительного применения обуславливают необходимость более глубокого и ясного понимания патогенеза АД с целью обнаружения новых терапевтических мишеней и внедрения фармакологических препаратов, которые отвечали бы требованиям безопасности и эффективности. К настоящему времени было предпринято значительное количество попыток разработки эффективной и безопасной альтернативы традиционной системной терапии АД среднетяжелого и тяжелого течения. Однако результаты проведенных работ неоднозначны и редко демонстрируют выраженный и стойкий клинический эффект. Различная по степени выраженности и нестойкая эффективность биологических препаратов, направленных против различных воспалительных патологических путей, отражает сложность патогенеза АД и указывает на необходимость прицельного поиска новых фармакологических генно-инженерных агентов. По мнению авторов, к наиболее перспективным в лечении АД среди биологических препаратов можно отнести блокатор субъединицы α -рецептора ИЛ-4R α – дупилумаб. Для введения в клинические рекомендации по АД биологических препаратов требуются дальнейшие клинические испытания. Высокая стоимость, потенциальные нежелательные явления и часто детский возраст целевой популяции при АД являются главными ограничивающими факторами в проведении исследований новых препаратов. Присутствие больных, «не отвечающих» на терапию дупилумабом, предполагает дальнейший поиск новых потенциальных мишеней для биологической терапии АД.

Клиническая гетерогенность атопического дерматита подразумевает сложный многоступенчатый патогенез с участием большого количества разнообразных биологически активных молекул. ■

Литература/References

1. Самсонов В. А., Знаменская Л. Ф., Резайкина С. Ю. и др. Патогенетические подходы к лечению атопического дерматита. *Materia Medica*. 2000;(1):50–59. [Samsonov V. A., Znamenskaya L. F., Rezajkina S. Yu. i dr. Patogeneticheskie podhody k lecheniyu atopicheskogo dermatita. *Materia Medica*. 2000;(1):50–59.]
2. Кубанова А. А., Прошутинская Д. В., Текучева Л. В., Авдиенко И. Н. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;(1):20–26. [Kubanova A. A., Proshutinskaya D. V., Tekucheva L. V., Avdienko I. N. Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;(1):20–26.]
3. Аксенова О. И., Марченко В. Н., Монахов К. Н. Состояние вегетативной нервной регуляции у больных атопическим дерматитом. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(4):15–17. [Aksenova O. I., Marchenko V. N., Monahov K. N. Sostoyanie vegetativnoj nervnoj regulyacii u bol'nyh atopicheskim dermatitom. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2014;7(4):15–17.]
4. Мельников В. Л., Рыбалкин С. Б., Митрофанова Н. Н., Агейкин А. В. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты течения атопического дерматита на территории Пензенской области. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-5):936–940. [Mel'nikov V. L., Rybalkin S. B., Mitrofanova N. N., Agejkin A. V. Nekotorye kliniko-ehpidemiologicheskie aspekty techeniya atopicheskogo dermatita na territorii Penzenskoj oblasti. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;(10-5):936–940.]
5. Bissonnette R., Papp K. A., Poulin Y., et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902–911.
6. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483–1494.
7. Lam J., Friedlander S. F. Atopic dermatitis: a review of recent advances in the field. *Pediatric Health*. 2008;2(6):733–747.

8. DaVeiga S. P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(3):227–34.
9. Федеральные клинические рекомендации: Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii: Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. M.: Delovoj ehkspress, 2016.]
10. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. Под редакцией Беренбейна Б. А., Студницина А. А. М.: Медицина, 1989. [Differencial'naya diagnostika kozhnyh boleznej. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod redakciej Berenbejna B. A., Studnicina A. A. M.: Medicina, 1989.]
11. Балаболкин И. И. Аллергические заболевания у детей в районах с промышленным загрязнением. *Педиатрия.* 1995;74(4):59–60. [Balabolkin I. I. Allergicheskie zabolevaniya u detej v rajonah s promyshlennym zagryazneniem. *Pediatriya.* 1995;74(4):59–60.]
12. Böhm I., Bauer R. Th1 cells, Th2 cells and atopic dermatitis (in German). *Hautarzt.* 1997;48(4):223–227.
13. Brandt E. B., Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011;2(3):110.
14. Eyerich K., Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy.* 2013;68(8):974–982.
15. Сергеев Ю. В., Новиков Д. К., Караулов А. В., Сергеев А. Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2001;(3):61–73. [Sergeev Yu. V., Novikov D. K., Karaulov A. V., Sergeev A. Yu. Atopicheskiy dermatit: geterogennost' klinicheskikh form i raznoobrazie mekhanizmov patogeneza. *Immunopatologiya, allergologiya, infektolegiya.* 2001;(3):61–73.]
16. Репецкая М. Н. Аллергодерматозы у детей, проживающих в зонах влияния неблагоприятных экологических факторов в Перми. *Российский педиатрический журнал.* 2002;(5):12–15. [Repeckaya M. N. Allergodermatozu detej prozhivayushchih v zonah vliyaniya neblagopriyatnyhekologicheskikh faktorov v Permi. *Rossijskiy pediatricheskij zhurnal.* 2002;(5):12–15.]
17. Кожевникова Т. Н., Сапожников В. Г., Томаева М. А. Распространенность симптомов атопических заболеваний у детей в условиях промышленного города. Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2004. С. 31. [Kozhevnikova T. N., Sapozhnikov V. G., Tomaeva M. A. Rasprostranennost' simptomov atopicheskikh zabolevanij u detej v usloviyah promyshlennogo goroda. *Tretij Rossijskiy kongress "Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj hirurgii"*. M., 2004. S. 31.]
18. Торопова Н. П., Сорокина К. Н., Лепешкова Т. С. Атопический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(6):50–59. [Tоропова N. P., Sorokina K. N., Lepeshkova T. S. Atopic dermatitis in children and adolescents: Evolution of views on the pathogenesis and therapeutic approaches. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2014;17(6):50–59.]
19. Jordan H. F., Todd G., Sinclair W., Green R. J. Aetiopathogenesis of atopic dermatitis. *S Afr Med J.* 2014;104(10):706–709.
20. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy ClinImmunol.* 2012;129:879–886.
21. Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365:1315–1327.
22. Bisgaard H., Simpson A., Palmer C. N. et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *P LoS Med.* 2008;5(6):e131.
23. Schuttelaar M. L., Kerkhof M., Jonkman M. F. et al. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and interaction with cat exposure. *Allergy.* 2009;64:1758–1765.
24. McLean W. H., Palmer C. N., Henderson J. et al. Filaggrin variants confer susceptibility to asthma. *J Allergy ClinImmunol.* 2008;121:1294–1295.
25. Thyssen J. P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy ClinImmunol.* 2014;134:792–799.
26. Левашева С. В., Эткина Э. И., Гурьева Л. Л. и др. Мутации гена филлагрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей. *Лечащий врач.* 2016;(1):24–26. [Levasheva S. V., Etkina E. I., Gur'eva L. L. i dr. Mutacii gena filaggrina kak faktor narusheniya regulyacii ehpidermal'nogo bar'era u detej. *Lechashchij vrach.* 2016;(1):24–26.]
27. Руководство по гистологии: в 2-х т. Под. ред. П. К. Данилова. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2011. [Rukovodstvo po gistologii: v 2-h t. Pod. red. R. K. Danilova. Sankt-Peterburg: SpecLit, 2011.]
28. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A. D., McLean W. H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 9):1285–94.
29. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции. *Журнал дерматовенерологии и косметологии.* 2002;(2):10–13. [Araviskaya E. R., Sokolovskij E. V. Suhost' kozhi. Prichiny vznikhoveniya. Principy korrekcii. *Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologii.* 2002;(2):10–13.]
30. Thyssen J. P. Atopic dermatitis, filaggrin mutations and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):233–234.
31. Leung D. Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62(2):151–161.
32. Peng W., Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):566–574.
33. Кохан М. М., Кукин И. А., Базарный В. В. Атопический дерматит и злокачественные лимфомы кожи. *Аллергология и иммунология.* 2000;1(2):72. [Kohan M. M., Kuklin I. A., Bazarnyj V. V. Atopicheskiy dermatit i zlokachestvennye limfomy kozhi. *Allergologiya i immunologiya.* 2000;1(2):72.]
34. Боровик Т. Э., Макарова С. Г., Дарчия С. Н. и др. Кожа как орган иммунной системы. *Педиатрия.* 2010;89(2):132–136. [Borovik T. E., Makarova S. G., Darchiya S. N. i dr. Kozha kak organ immunoj sistemy. *Pediatriya.* 2010;89(2):132–136.]
35. Clark R. A., Chong B., Mirchandani N. et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunology.* 2006;176:4431–4439.
36. Deleuran M., Hvid M., Kemp K. et al. IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *ChemImmunol Allergy.* 2012;96:45–49.
37. Howell M. D., Fairchild H. R., Kim B. E. et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2248–2258.
38. Morizane S., Yamasaki K., Kajita A. et al. Th2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *J Allergy ClinImmunol.* 2012;130:259–261
39. Danso M. O., van Drongelen V., Mulder A. et al. TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol.* 2014;134:1941–1950.
40. Howell M. D., Parker M. L., Mustelin T., Ranade K. Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis. *Allergy.* 2015;70(8):887–896.
41. Williams M. R., Gallo R. L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:65.
42. Czarnowicki T., Malajian D., Shemer A. et al. Skin-homing and systemic T-cell subsets show higher activation in atopic dermatitis versus psoriasis. *J Allergy ClinImmunol.* 2015;136(1):208–211.
43. Czarnowicki T., Gonzalez J., Shemer A. et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy ClinImmunol.* 2015;136(1):104–115.e7.

44. Brauweiler A. M., Goleva E., Leung D. Y. Th2 cytokines increase *Staphylococcus aureus* alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *J Invest Dermatol.* 2014;134:2114–2121.
45. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1151–1160.
46. Kong H. H., Oh J., Deming C. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22:850–859.
47. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K. et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity.* 2015;42:756–766.
48. Каюмова Л. Н., Бакер С., Брускин С.А. и др. Современные представления об эпигенетических механизмах формирования atopического дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(4):42–50. [Kayumova L.N., Baker S., Bruskin S.A. i dr. Modern concepts of the epigenetic mechanisms of atopic dermatitis formation. *Russian journal of skin and venereal diseases* 2014;17(4):42–50.]
49. Ханбабян А. Б., Каюмова Л. Н., Кочергин Н. Г. Некоторые аспекты патогенеза и терапии atopического дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(2):17–20. [Hanbalyan A. B., Kayumova L. N., Kochergin N. G. Some aspects in the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej.* *Russian journal of skin and venereal diseases* 2014;17(2):17–20.]
50. Zhang B. X., Lyu J. C., Liu H. B. et al. Attenuation of peripheral regulatory T-cell suppression of skin-homing CD8+T cells in atopic dermatitis. *Yonsei Med J.* 2015;56(1):196–203.
51. Phythian-Adams A. T., Cook P. C., Lundie R. J. et al. CD11c depletion severely disrupts Th2 induction and development in vivo. *J Exp Med.* 2010;207:2089–2096.
52. Hammad H., Plaantinga M., Deswarte K. et al. Inflammatory dendritic cells-not basophils- are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *J Exp Med.* 2010;207:2097–2011.
53. Spergel J., Schneider L. Atopic dermatitis. *The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology.* 1999;1(1). URL: <http://ispub.com/IJAAI/1/1/3902>
54. Boguniewicz M., Leung D. Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;242:233–246.
55. Kubo A., Nagao K., Yokouchi M. et al. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med.* 2009;206:2937–2246.
56. Yoshida K., Kubo A., Fujita H. et al. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis. *J Allergy ClinImmunol.* 2014;134:856–864.
57. Tang T. S., Bieber T., Williams H. C. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy ClinImmunol.* 2014;133:1615–1625.
58. Reekers R., Bushe M., Wittmann M. et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy ClinImmunol.* 1999;104:466–472.
59. Werfel T., Ahlers G., Schmidt P. et al. Milk-responsive atopic dermatitis is associated with a casein-specific lymphocyte response in adolescent and adult patients. *J Allergy ClinImmunol.* 1997;99:124–133.
60. Yoo J., Omori M., Gyarmati D. et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med.* 2005;202:541–549.
61. Oyoshi M. K., Larson R. P., Ziegler S. F. et al. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy ClinImmunol.* 2010;126:976–984.
62. Suarez-Farinas M., Tintle S.J., Shemer A. et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:954–964.
63. Gittler J. K., Shemer A., Suarez-Farinas M. et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1344–1354.
64. Wang Y. H., Angkasekwinai P., Lu N. et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med.* 2007;204:1837–1847.
65. Hvid M., Vestergaard C., Kemp K. et al. IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? *J Invest Dermatol.* 2011; 131:150–157.
66. Nakajima S., Kiton A., Egawa G. et al. IL-17A as an inducer atopic dermatitis models. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2122–2130.
67. Otsuka A., Kabashima K. Mast cells are required for full expression of allergen/SEB-induced skin inflammation. *J Invest Dermatol.* 2013;70:131–140.
68. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K. B. et al. *Staphylococcus d-toxin* induces. *Nature.* 2013;503:397–401.
69. Novak N., Peng W. M., Bieber T. et al. FcεRI stimulation promotes the differentiation of histamine receptor 1-expressing inflammatory macrophages. *Allergy.* 2013;68:454–461.
70. Luger T., De Raeye L., Gelmetti C. et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: From medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol.* 2013;23(6):758–766.
71. Ревякина В. А. Современные подходы к наружной терапии atopического дерматита у детей. *Лечащий врач.* 2010;10(1):23–26. [Revyakina V. A. Sovremennyye podkhody k naruzhnoy terapii atopicheskogo dermatita u detei. *Lechashchii vrach.* 2010;10(1):23–26.]
72. Sidbury R., Davis D. M., Cohen D. E. et al; American Academy of Dermatology. 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.
73. Roekevich E., Spuls P. I., Kuester D. et al. Efficacy and safety of systemic treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systemic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133 (2):429–438.
74. Fernández-Antón Martínez M. C., Leis-Dosil V., Alfageme-Roldán F. et al. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(7):624–628.
75. Heil P. M., Maurer D., Klein B. et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(12):990–998.
76. Iyengar S. R., Hoyte E. G., Loza A. et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(1):89–93.
77. Krathen R. A., Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:338–340.
78. Hotze M., Baurecht H., Rodríguez E. et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy.* 2014;69(1):132–135.
79. Гильдеева Г. Н., Кудлай Д. А., Лукьянов С. В. Механизмы действия ритуксимаба. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015;78(12):51–56. [Gil'deeva G. N., Kudlaj D. A., Luk'yanov S. V. Mekhanizmy dejstviyarituksimaba. *EHksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2015;78(12):51–56]
80. Leandro M. J., Edwards J. C. W., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:883–888.
81. Edwards J. C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572–2581.

82. Lipsky P. E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nature Immunol.* 2001;2:764–766.
83. Silverman G. J. Anti-CD20 therapy and autoimmune disease: therapeutic opportunities and evolving insights. *Front Biosci.* 2007;12:2194–2206.
84. Jirapongsananuruk O., Hofer M. F., Trumble A. E. et al. Enhanced expression of B7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J Immunol.* 1998;160:4622–4627.
85. Takemura S., Klimiuk P. A., Braun A. et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol.* 2001;167:4710–4718.
86. Simon D., Hösl S., Kostylina G. et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):122–128.
87. Sedivá A., Kayserová J., Vernerová E. et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1515–1516;1516–1517 (author reply). DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.007
88. Montes-Torres A., Llamas-Velasco M., Pérez-Plaza A. et al. Biological Treatments in Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2015;4(4):593–613.
89. Bao L., Zhang H., Chan L. S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013;2(3):e24137.
90. Hamilton J. D., Ungar B., Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy.* 2015;7(10):1043–1058.
91. Sehra S., Yao Y., Howell M. D. et al. IL-4 regulates skin homeostasis and the predisposition toward allergic skin inflammation. *J Immunol.* 2010;184(6):3186–3190.
92. Hijnen D., De Bruin-Weller M., Oosting B. et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2):334–340.
93. Kakinuma T., Nakamura K., Wakugawa M. et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(3):535–541.
94. Hamilton J. D., Suárez-Fariñas M., Dhingra N. et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1293–1300.
95. Beck L. A., Thaçi D., Hamilton J. D. et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130–139.
96. Auriemma M., Vianale G., Amerio P., Reale M. Cytokines and T cells in atopic dermatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(1):37–44.
97. Grimstad O., Sawanobori Y., Vestergaard C. et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: A model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2009;18(1):35–43.
98. Nobbe S., Dziunycz P., Mühleisen B. et al. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):24–28.
99. Takaoka A., Arai I., Sugimoto M. et al. Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis. *Exp Dermatol.* 2006;15(3):161–167.
100. Nemoto O., Furue M., Nakagawa H. et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):296–304.
101. Dillon S. R., Sprecher C., Hammond A. et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;5(7):752–760.
102. Simon D., Aeberhard C., Erdemoglu Y., Simon H. U. Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis. *Allergy.* 2014;69(1):125–131.
103. Puya R., Alvarez-López M., Velez A. et al. Treatment of severe refractory adult atopic dermatitis with ustekinumab. *Int J Dermatol.* 2012;51(1):115–116.
104. Смольяникова В. А., Кубанова А. А., Чикин В. В., Карамова А. Э. Формирование воспаления и зуда у больных atopическим дерматитом и псориазом. Оценка экспрессии нейротрофинов и нейропептидов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;(6):77–85. [Smol'yannikova V. A., Kubanova A. A., Chikin V. V., Karamova A. E. Inflammation and itching in patients suffering from atopic dermatitis and psoriasis. Assessment of the expression of neurotrophins and neuropeptides. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014;(6):77–85.]
105. Batista D. I., Perez L., Orfali R. L. et al. Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1091–1095.
106. Koga C., Kabashima K., Shiraiishi N. et al. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(11):2625–2630.
107. Fathi R., Armstrong A. W. The Role of Biologic Therapies in Dermatology. *Med Clin North Am.* 2015;99(6):1183–1194.
108. Fernández-Antón Martínez M. C., Alfageme Roldán F., Ciudad Blanco C., Suárez Fernández R. Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: a preliminary report of our experience with 4 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(3):312–313.
109. Ardern-Jones M. R., Black A. P., Ogg G. S. Anti-lymphocyte function associated antigen-1 inhibits T-helper 2 function of human allergen-specific CD4+ T cells. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):456–462.
110. Горячева Т. А., Самсонов В. А., Катунина О. Р. Клинико-иммуноморфологический анализ изменений содержания ключевых эффекторных клеток воспалительного инфильтрата кожи больных atopическим дерматитом под действием узкополосного (311 нм) спектра ультрафиолета. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;(6):52–58. [Goryacheva T. A., Samsonov V. A., Katunina O. R. Clinical, immune and morphologic analysis of changes in the key effector cells in the skin inflammatory infiltrate in patients with atopic dermatitis exposed to a narrow Wband (311 nm) uv spectrum. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2009;(6):52–58.]
111. Ohmura T., Konomi A., Satoh Y. et al. Suppression of atopic-like dermatitis by treatment with antibody to lymphocyte function-associated antigen-1 in NC/Nga mouse. *Eur J Pharmacol.* 2004;504(1–2):113–117.
112. Takiguchi R., Tofte S., Simpson B. et al. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):222–7.
113. Ibler K., Dam T. N., Gniadecki R. et al. Efalizumab for severe refractory atopic eczema: retrospective study on 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(7):837–839.
114. Kothary N., Diak I. L., Brinker A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):546–551.
115. Ibler K. S., Jemec G. B. Novel investigational therapies for atopic dermatitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(1):61–68.
116. Корсакова Ю. Л. Перспективы применения нового препарата устекинумаба в терапии псориаза и псориатического артрита. *Доктор.Ру.* 2013;(6):62–69. [Korsakova Yu. L. Perspektivy primeneniya novogo preparata ustekinumaba v terapii psoriaza i psoriaticheskogo artrita. *Doktor.Ru.* 2013;(6):62–69.]
117. Darsow U., Behrendt H., Ring J. (eds). *New Trends in Allergy and Atopic Eczema.* Karger Medical and Scientific Publishers, 2012.
118. Moul D. K., Routhouska S. B., Robinson M. R., Korman N. J. Alefacept for moderate to severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):984–989.
119. Simon D., Wittwer J., Kostylina G. et al. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):423–424.

120. Harskamp C. T., Armstrong A. W. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2013;32(3):132–139.
121. Lebas D., Staumont-Sallé D., Solau-Gervais E. et al. Cutaneous manifestations during treatment with TNF-alpha blockers: 11 cases (in French). *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134(4 Pt 1):337–342.
122. Mangge H., Gindl S., Kenzian H., Schauenstein K. Atopic dermatitis as a side effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2506–2507.
123. Rullan P., Murase J. Two cases of chronic atopic dermatitis treated with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(9):873–876.
124. Buka R. L., Resh B., Roberts B. et al. Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):358–359.
125. Jacobi A., Antoni C., Manger B. et al. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):522–526.
126. Farhangian M. E., Feldman S. R. Immunogenicity of biologic treatments for psoriasis: therapeutic consequences and the potential value of concomitant methotrexate. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(4):285–294.
127. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(12):1583–1590.
128. Gooderham M., Papp K. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on Apremilast. *Bio Drugs.* 2015;29(5):327–239.
129. Samrao A., Berry T. M., Goreski R., Simpson E. L. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol.* 2012;148(8):890–897.
130. Volf E. M., Au S. C., Dumont N. et al. A phase 2, open-label, investigator-initiated study to evaluate the safety and efficacy of apremilast in subjects with recalcitrant allergic contact or atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2012 Mar;11(3):341-346.
131. Bissonnette R., Papp K.A., Poulin Y., Gooderham M., Raman M., Mallbris L. et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):902–911.
132. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013;70(1):3–11.

Информация об авторах

А. А. Кубанова – д.м.н., профессор, академик РАН, директор, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

А. А. Кубанов – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора по научной работе, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России

А. Э. Карамова* – к.м.н., заведующая отделом дерматологии, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

Д. В. Прошутинская – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской дерматологии, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России