

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3, 4}, Л.С. Намазова-Баранова^{4, 5}, Л.А. Опрятин¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Р.А. Иванов¹, Д.В. Фёдоров¹, Д.С. Куколева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Атопический дерматит (АтД) — заболевание, характеризующееся хроническим воспалением, дисфункцией эпидермального барьера и микробным дисбиозом. АтД широко распространен, в том числе в детской популяции. В статье обсуждены патогенетические основы заболевания: неполноценность кожного барьера, иммунологические причины хронического воспаления, характеристика нормального кожного микробиома и его нарушения как на пораженной, так и на непораженной коже детей с АтД. Рассмотрены основные принципы системной терапии среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. Обсуждены особенности таргетной терапии пациентов детского возраста со среднетяжелой и тяжелой формой АтД ингибитором IL 4/IL 13 — препаратом дупилумаб. Приводится обзор результатов исследований эффективности и безопасности дупилумаба.

Ключевые слова: атопический дерматит, кожный барьер, микробиом кожи, дупилумаб, дети

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В., Куколева Д.С. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 432–443. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2145

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является хроническим воспалительным, зудящим дерматозом, наиболее распространенным среди детей, негативно влияющим на качество их жизни [1]. В соответствии с ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), наибольшая рас-

пространенность АтД зарегистрирована среди детского населения в Эквадоре (22,5%), Швеции (22,3%), на Кубе (18,2%), в Австралии (17,1%) и Великобритании (16%) [2]. В 2018 г. в России заболеваемость АтД среди детей в возрасте до 18 лет составила 574 на 100 тыс. населения, что значительно выше, чем во взрослой популяции [3].

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3, 4}, Leyla S. Namazova-Baranova^{4, 5}, Leonid A. Opryatin¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchian¹, Roman A. Ivanov¹, Dmitriy V. Fedorov¹, Daria S. Kukoleva¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Biologic Therapy of Moderate and Severe Forms of Atopic Dermatitis in Children

Atopic dermatitis (AD) is the disease with chronic inflammation, epidermal barrier dysfunction and microbial dysbiosis. AD is widespread, including pediatric population. The article discusses the disease's pathogenesis: skin barrier deficiency, immunological causes of chronic inflammation, characteristics of normal skin microbiome and its disorders on both affected and unaffected skin of children with AD. Main principles of systemic treatment for moderate and severe forms of disease are considered. Features of targeted therapy with dupilumab (IL 4/IL 13 inhibitor) in children with moderate and severe forms of AD are discussed. The overview of the research results on the dupilumab efficacy and safety is presented.

Key words: atopic dermatitis, skin barrier, cutaneous microbiome, dupilumab, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Namazova-Baranova Leyla S., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitriy V., Kukoleva Daria S. Biologic Therapy of Moderate and Severe Forms of Atopic Dermatitis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 432–443. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145>

Постановка диагноза АтД несложна и основывается на анамнестических данных и особенностях клинической картины, а именно характере высыпаний и их распределении. Так, основными диагностическими критериями являются зуд кожи, морфология высыпаний, возникновение первых симптомов заболевания, их характер, наследственный анамнез [4]. Такие болезни, как бронхиальная астма и аллергический ринит, имеют общую патофизиологическую связь с АтД. По этой причине АтД рассматривают как основной предиктор формирования астмы у детей [5]. Последовательная манифестация этих трех состояний именуется «атопическим маршем» [6].

ПАТОГЕНЕЗ

АтД — многофакторная болезнь, развитие которой происходит под влиянием различных факторов окружающей среды, а также генетически детерминированных дефектов кожного барьера и механизмов иммунного ответа организма (рис. 1) [7]. В настоящее время рассматривают две гипотезы развития АтД на фоне дисфункции кожного барьера: «снаружи внутрь» (outside-in) и «изнутри наружу» (inside-out). Согласно первой гипотезе, нарушение функции эпидермального барьера вызывает активацию иммунной системы [8]. Согласно второй, АтД развивается преимущественно под влиянием цитокинов, а нарушение функции эпидермиса носит реактивный характер [8]. Первоначально эти механизмы считались конкурирующими, сейчас же находят все больше подтверждений их комплексной роли в развитии заболевания. Однако вклад каждого из них в клиническую картину АтД до сих пор остается предметом дискуссий [8].

В результате генетически детерминированной эпидермальной дисфункции и влияния факторов окружающей среды IgE-независимый тип АтД является первым признаком заболевания. Впоследствии по причине генетической предрасположенности к сенсibilизации, опосредованной IgE, пациенты становятся сенсibilизированными [9, 10]. Этот механизм во многом определяется действием энтеротоксинов *Staphylococcus aureus*, колонизирующих кожу больных с АтД [11]. Наличие выраженного зуда приводит к повреждению кожи и развитию IgE-ответа к структурным белкам. Такая сенсibilизация

к собственным белкам может быть обусловлена гомологией эпитопов аллергенов и белков человеческого организма в контексте молекулярной мимикрии [12]. Ранее предполагаемое разделение АтД на IgE-опосредованный и IgE-независимый типы на данный момент опровергнуто. В настоящее время считают, что эти два состояния — звенья одной иммунопатологической цепочки развития патологического процесса [9]. Однако следует отметить, что IgE-опосредованный механизм не является обязательным условием развития АтД [9]. Об этом свидетельствует отсутствие повышенного содержания IgE у части детей с АтД [7].

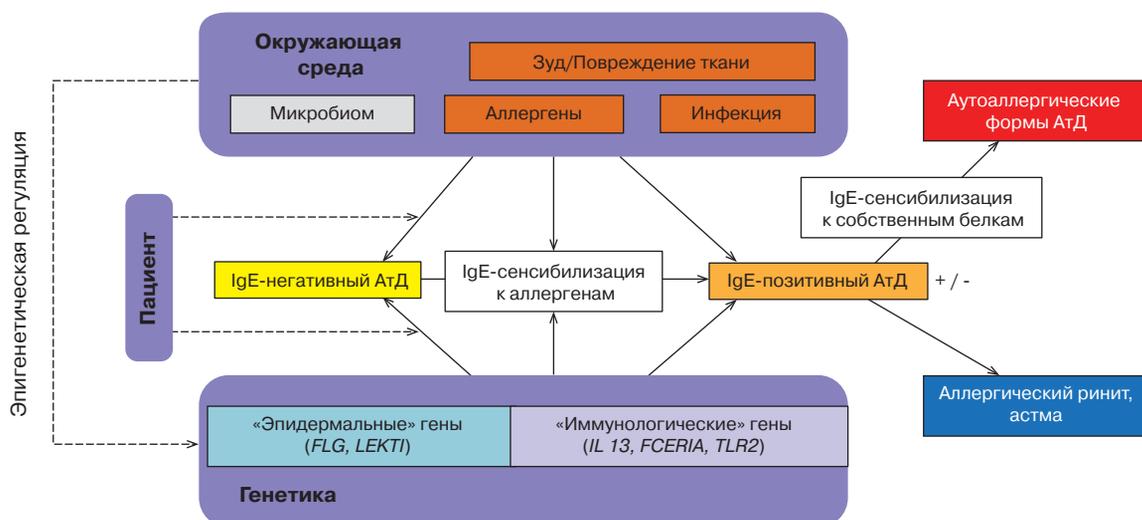
НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Иммунная система нормальной кожи образована резидентными иммунными клетками различных типов. Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC) постоянно присутствуют в здоровой коже, характеризуются быстрой активацией при ее повреждении [13]. В коже здорового человека находится также приблизительно 20 млрд эффекторных Т-клеток различных типов, что в двое больше числа таких клеток в периферической крови [14]. В их числе эффекторные Т-клетки памяти, образующиеся во время иммунных реакций и обеспечивающие локальную и быструю защиту при повторном контакте с патогеном [15, 16]. Хорошо известно также о присутствии в коже и антигенпрезентирующих клеток, включая клетки Лангерганса, дендритные клетки, макрофаги, кератиноциты и В-лимфоциты [17].

Ключевым иммунопатологическим процессом при АтД является Th2-иммунный ответ (воспалительный иммунный ответ 2-го типа), поддерживаемый широким спектром провоспалительных медиаторов, высвобождаемых иммуновоспалительными и эпителиальными клетками. Th2-иммунный ответ является отличительной чертой заболеваний, опосредованных Т-хелперами типа 2 (Th2), включая АтД, аллергический ринит, аллергическую астму, хронический риносинусит с полипами носа и эозинофильный эзофагит [17]. Механизм Th2-воспаления в основном обусловлен лимфоцитами CD4+, Th2 и ILC типа 2 (ILC 2), а цитокины IL 4 и IL 13 играют ключевую роль в активации аллергических патологических процессов [18].

Рис. 1. Схема патогенеза атопического дерматита (адаптировано из [7])

Fig. 1. Atopic dermatitis pathogenesis scheme (adapted from [7])



Примечание. АтД — атопический дерматит. Источник: Beider T. и соавт., 2008.

Note. АтД — atopic dermatitis. Source: Beider T. et al., 2008.

IL 4 и IL 13 продуцируются в основном клетками Th2 и ILC 2 и имеют ряд пересекающихся функций [19]. Более того, было показано, что эозинофилы, базофилы, тучные клетки, клетки CD8+ и NK-клетки также могут секретировать эти цитокины [20]. Их биологические функции осуществляются посредством связывания двух подтипов рецептора (IL 4R), оба из которых имеют общую субъединицу IL 4R α (рис. 2) [21].

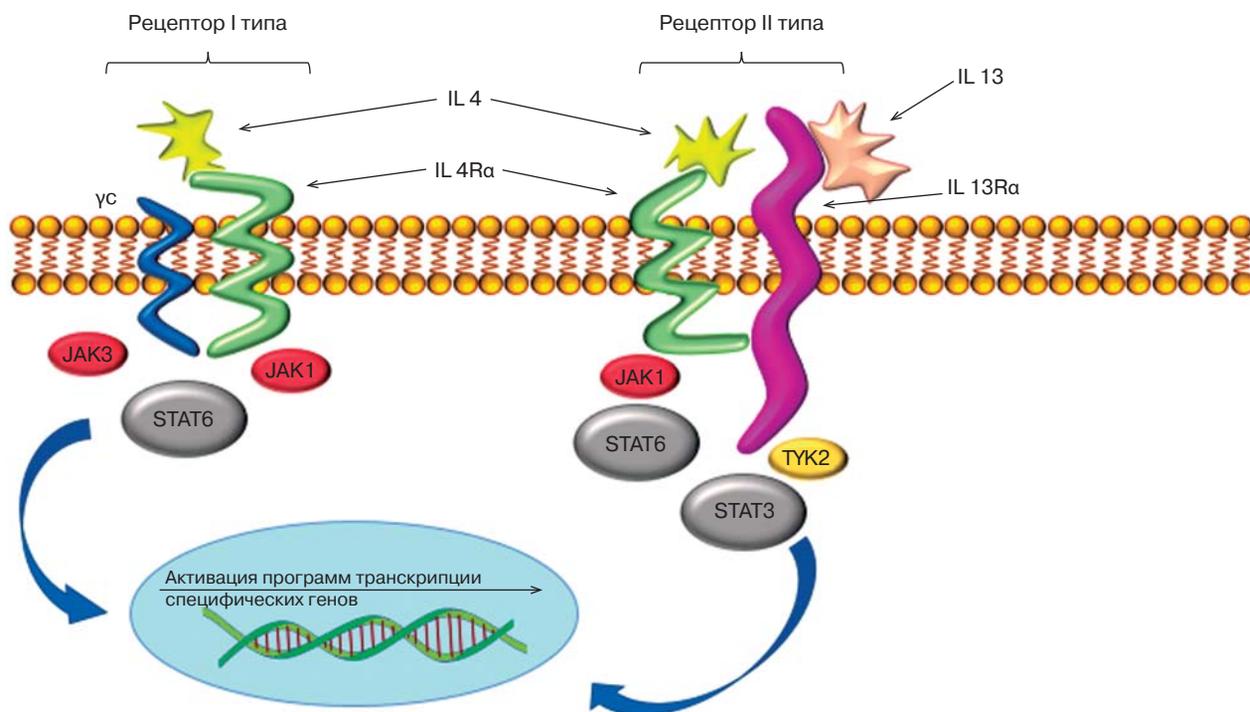
IL 4R типа I, экспрессируемые гемопоэтическими клетками и фибробластами, связываются исключительно с IL 4 и состоят из общей субъединицы IL 4R α с γ -цепью [22]. IL 4R типа II состоит из общей субъединицы IL 4R α с рецептором связывания с низкой аффинностью для IL 13 (IL 13R α 1) с образованием гетеродимерного комплекса, связывающего IL 13 и IL 4 с высокой аффинностью [23]. Они экспрессируются как кроветворными, так и негемопоэтическими клетками, включая клетки эпителия кожи и бронхов [24]. Связывание IL 4 или IL 13 с их рецепторами запускает реакции трансфосфорилирования и активации протеинкиназ семейства янус (Janus), связанных с рецепторными субъединицами (JAKs), включая JAK1, JAK2/ТYК и JAK3, ассоциированные с IL 4R α , IL 13R α 1 и γ -цепочкой соответственно. JAK-активация индуцирует рекрутирование преобразователя сигнала фактора транскрипции и активатора транскрипции 6 (STAT6), который активирует программы транскрипции специфических генов [25]. Благодаря этому сложному сигнальному каскаду IL 4R играют ключевую роль в дифференцировке Th2-клеток и переключении В-клеток на синтез IgE, что запускает проаллергические адаптивные реакции иммунного ответа [26].

Недавние исследования пролили свет на фундаментальную роль путей IL 4R в модулировании иммунной толерантности путем взаимодействия с аллерген-специфическим регуляторным Т-клеточным ответом, который является критическим при таких хронических заболеваниях с персистирующим воспалением, как АТД и аллергическая астма [27]. Было продемонстрировано, что хроническая устойчивая передача сигналов через ось IL 4R/STAT6 изменяет иммунотолерантность, способствуя полной субверсии клеток Treg в лимфоциты Th2, таким образом расширяя и поддерживая хроническое Th2-воспаление [27, 28]. Вышеописанные механизмы действия оси IL 4R делают ее ключевой мишенью для разработки таргетной терапии, направленной на ограничение воспалительного ответа и развития хронического процесса. Последнее особенно важно для детей, учитывая, что раннее вмешательство в патологический процесс может оборвать прогрессирующее «атопическое марша» и формирование хронического воспаления, обусловленное ремоделированием тканей [21].

Помимо участия в патогенезе АТД, гиперпродукция IL 4 и IL 13 отрицательно влияет на физический, химический и микробный кожный барьер [25]. В совокупности с IL 17 и IL 22 эти два цитокина вызывают нарушение созревания кератиноцитов, повышение пролиферативной активности эпидермиса (гиперплазии), торможение экспрессии структурных протеинов эпидермиса — филагрин, лорикрин, корнеодесмосина, инволюкрин [29]. Вместе с тем под действием IL 4 и IL 13 происходит повышение pH кожи [30]. IL 4 и IL 13 опосредованно снижают выработку антимикробных пептидов, что способствует

Рис. 2. Механизм действия цитокинов IL 4 и IL 13, инициирующих и поддерживающих Th2-опосредованный тип воспаления (адаптировано из [21])

Fig. 2. Mechanism of action of cytokines IL 4 and IL 13, initiating and sustaining Th2-mediated inflammation (adapted from [21])



Примечание. γ с — гамма-цепь; IL 4R α — альфа-субъединица рецептора IL 4; IL 13R α 1 — альфа-1-субъединица рецептора IL 13; JAK — янус-киназа; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции; TYK — тирозинкиназа.

Источник: Licari A. и соавт., 2020.

Note. γ с — gamma chain; IL 4R α — alpha-subunit of receptor IL 4; IL 13R α 1 — alpha-1-subunit of receptor IL 13; JAK — Janus kinase; STAT — signal transducer and activator of transcription; TYK — tyrosine kinase.

Source: Licari A. et al., 2020.

колонизации кожи больных АтД *S. aureus*, а также увеличению интенсивности синтеза адгезинов, ответственных за прикрепление *S. aureus* к поверхности кожи, бактериальными клетками [31, 32].

ЗУД ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Хронический зуд при АтД, приводящий к большому количеству экскориаций, значительно снижает качество жизни пациентов [33]. Персистирование зуда обусловлено взаимодействием нервной системы, иммунной системы и кератиноцитов [33]. Возникновение зуда при повышенном уровне IL 4 и IL 13 связано с экспрессией IL 31, IL 4R α , IL 13R α , IL 33R и рецептора тимусного стромального лимфоцита (TSLPR) на чувствительных нейронах человека [34].

ЭНДОТИПЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Несмотря на общность этиопатогенетических факторов в развитии заболевания, для АтД характерна фенотипическая гетерогенность, обусловленная возрастом и расой (рис. 3). Так, различают европейский и американский, азиатский, афроамериканский и детский эндотипы, которые отличаются активностью компетентных иммунных клеток, состоянием эпидермального барьера, группами участвующих биомаркеров, а также особенностями клинической картины. Патогенетические особенности эндотипов АтД учитывают при разработке таргетной терапии на ранних этапах заболевания с целью модуляции его течения [35].

«АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ»

«Атопический марш» — это клиническая последовательность, хронологически берущая начало с манифестации АтД, который «перерастает» в пищевую аллергию с последующим

развитием аллергического ринита и бронхиальной астмы [36]. Такая нозологическая цепочка развития перечисленных выше заболеваний объясняется длительно персистирующими нарушениями Th2-опосредованного иммунного ответа [36]. Активные лечебные мероприятия, направленные на профилактику обострения АтД с момента первых высыпаний, в особенности среднетяжелого и тяжелого течения, позволяют снизить риск развития этих состояний [36].

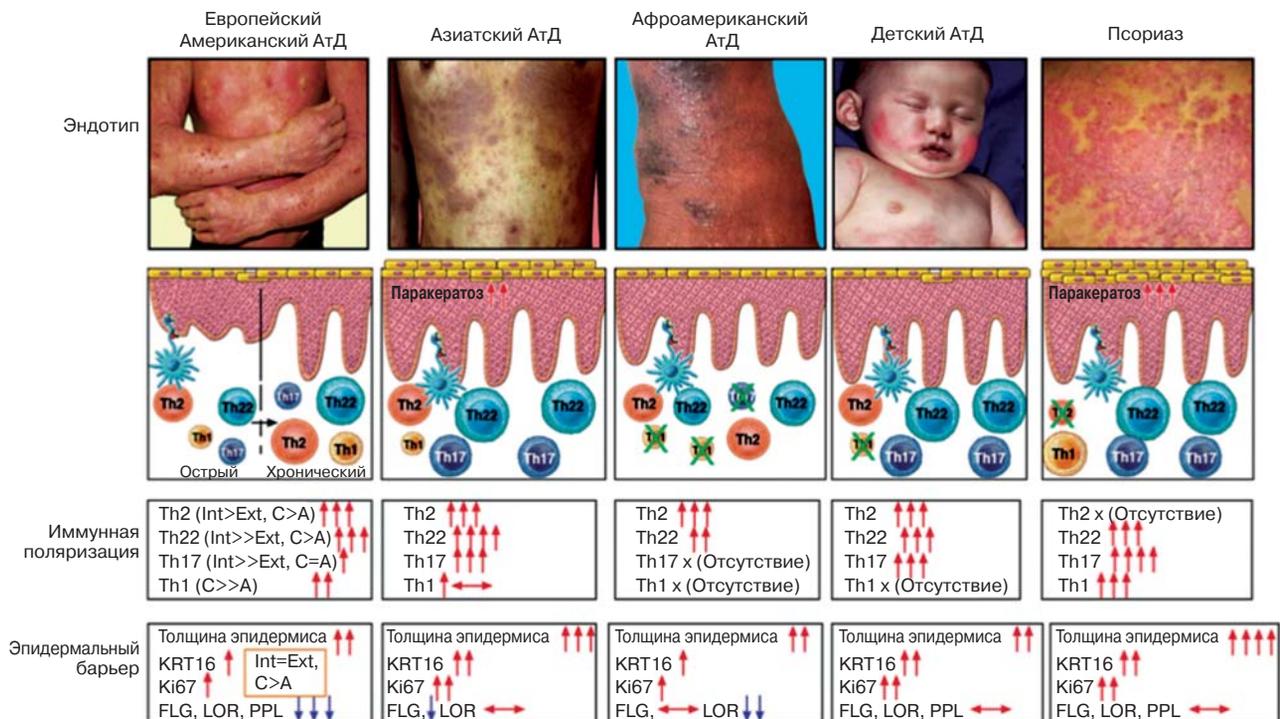
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ КАК СИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

АтД повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [37]. Все больше исследователей демонстрируют системную иммунную активацию при АтД, сопровождающуюся увеличением концентрации сывороточных цитокинов и хемокинов [38]. Так, например, IL 20 обуславливает не только гиперплазию эпидермиса и ингибирование дифференцировки кератиноцитов, но он также экспрессируется в атеросклеротических бляшках, способствуя развитию атеросклероза [37]. В связи с этим признаки системной иммунной активации при АтД указывают на необходимость системного лечения при средне-тяжелой и тяжелой форме заболевания.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

За последние годы достигнуты большие успехи в разработке препаратов для таргетной терапии, ингибирующих активацию рецепторов IL 4 и IL 13. Так, высокую терапевтическую активность показал препарат дупилумаб, успешно применяемый в лечении АтД среднетяжелого и тяжелого течения, а также бронхиальной астмы

Рис. 3. Эндотипы атопического дерматита (адаптировано из [35])
Fig. 3. Atopic dermatitis endotypes (adapted from [35])



Примечание. АтД — атопический дерматит, Int — IgE-независимый АтД, Ext — IgE-зависимый АтД, C — хронический АтД, A — острый АтД, KRT16 — кератин 16, Ki67 — маркер пролиферативной активности, FLG — филаггрин, LOR — лорикрин, PPL — периплакин. Источник: Czarnowicki T. и соавт., 2019.

Note. АтД — atopic dermatitis (AD), Int — IgE-independent AD, Ext — IgE-dependent AD, C — chronic AD, A — acute AD, KRT16 — keratin 16, Ki67 — marker of proliferation activity, FLG — filaggrin, LOR — loricrin, PPL — periplakin.

Source: Czarnowicki T. et al., 2019.

у детей и взрослых [25]. Дупилумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4, которое связывает IL 4R α [39]. Препарат ингибирует передачу сигналов IL 4R, индуцированную как IL 4, так и IL 13, и подавляет воспаление Th2-типа при различных аллергических расстройствах, включая АТД, бронхиальную астму и, возможно, другие аллергические болезни [40]. Показано, что дупилумаб ингибирует выработку IgE В-клетками [41, 42]. Теоретически субъединичное антитело к IL 4R α может либо ингибировать связывание IL 4 с рецепторным комплексом типа I, либо подавлять сборку рецепторного комплекса типа II, предотвращая рекрутирование IL 4R α с субъединицей IL 13R α 1 при связывании последнего с IL 13. Причем ингибирование связывания IL 4 с рецепторным комплексом типа I под воздействием дупилумаба может происходить двумя путями (рис. 4) [25]. Кроме того, у дупилумаба существуют еще несколько точек приложения, которые предстоит активно исследовать (рис. 5) [25]. Речь идет о блокировке дифференцировки Th2-клеток, снижении продукции IgE В-клетками. Препарат может воздействовать на сосудистый эндотелий, потенциально снижая транзит иммунных клеток в воспаленные ткани и ослабляя транссудацию из кровеносных сосудов, связанную с анафилактическими реакциями [25].

Недавно завершенное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием детей в возрасте 12–17 лет со среднетяжелым и тяжелым АТД показало, что 16 нед лечения дупилумабом сопровождались снижением индекса тяжести и распространенности экземы EASI (Eczema Area and Severity Index), а также уменьшением интенсивности зуда по количественной рейтинговой шкале NRS (Numerical Rating Scale) (рис. 6–8) [43].

В другое исследование были включены пациенты с АТД, у которых в анамнезе отмечалось отсутствие эффекта от лечения циклоспорином А либо имелись противопоказания к назначению этого препарата. По результатам исследования, первичной конечной точки EASI-75 достигли около 59% пациентов в группе, получавшей дупилумаб

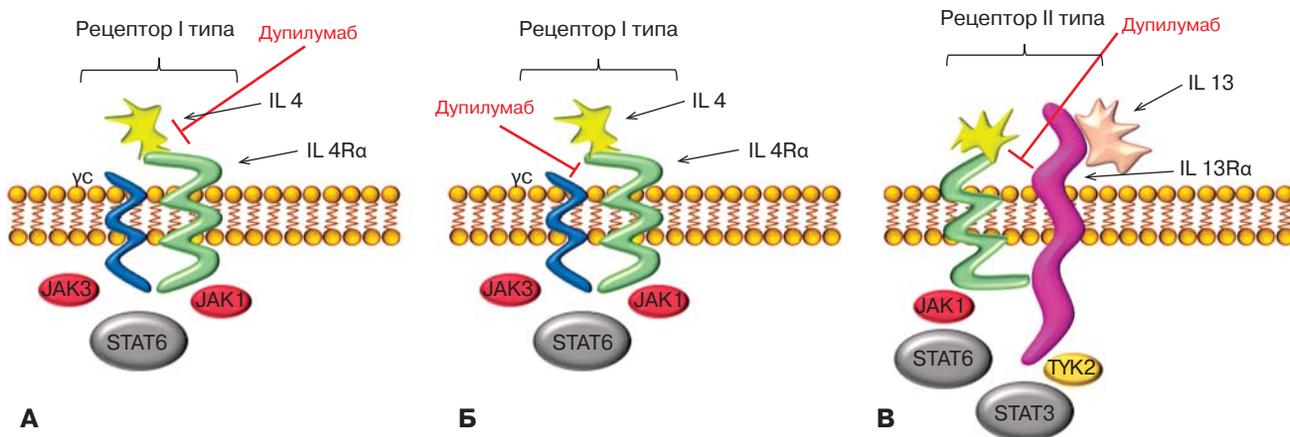
еженедельно, а также 65% пациентов в группе, получавшей препарат 1 раз/2 нед, по сравнению с 29,6% пациентов, получавших плацебо (рис. 9) [44].

В 2020 г. опубликованы результаты исследования по изучению эффективности и безопасности дупилумаба в комбинации с топическими кортикостероидами у детей с 6 до 12 лет с тяжелой формой атопического дерматита. В течение 16 нед приема дупилумаба отмечалась положительная динамика в отношении кожных высыпаний, а также снижение зуда, улучшение сна и качества жизни. Данные по безопасности, полученные в этом исследовании, соответствовали профилю безопасности дупилумаба [45].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 54 пациентов старше 18 лет с АТД средней и тяжелой степени определяли влияние дупилумаба на колонизацию *S. aureus* и разнообразие микроорганизмов на коже [40]. С этой целью бактериальную ДНК анализировали из мазков, собранных с пораженной и непораженной кожи пациентов, получавших дупилумаб (200 мг/нед) и плацебо на протяжении 16 нед. До лечения пораженная кожа имела меньшее микробное разнообразие и более высокую общую распространенность *S. aureus*, чем кожа без высыпаний. Во время лечения дупилумабом микробное разнообразие увеличилось, а численность *S. aureus* уменьшалась. Снижение численности *S. aureus* во время лечения дупилумабом коррелировало с клиническим улучшением течения АТД. На рис. 10 показана относительная микробная распространенность на пораженной и визуально не пораженной коже в зависимости от группы лечения. Наиболее распространенными бактериальными типами были *Firmicutes* (в основном *Staphylococcus*), *Actinobacteria* (в основном *Corynebacterium*) и *Proteobacteria* (в основном *Acinetobacter*). Относительная распространенность стафилококка снижалась во время лечения дупилумабом как на коже с высыпаниями, так и на визуально интактной коже. Снижение численности стафилококка наблюдалось уже на 4-й нед и сохранялось до 16 нед (см. рис. 10) [46].

Рис. 4. Потенциальные механизмы действия дупилумаба на комплекс IL 4R (адаптировано из [21])

Fig. 4. Potential mechanisms of dupilumab effect on IL 4R complex (adapted from [21])



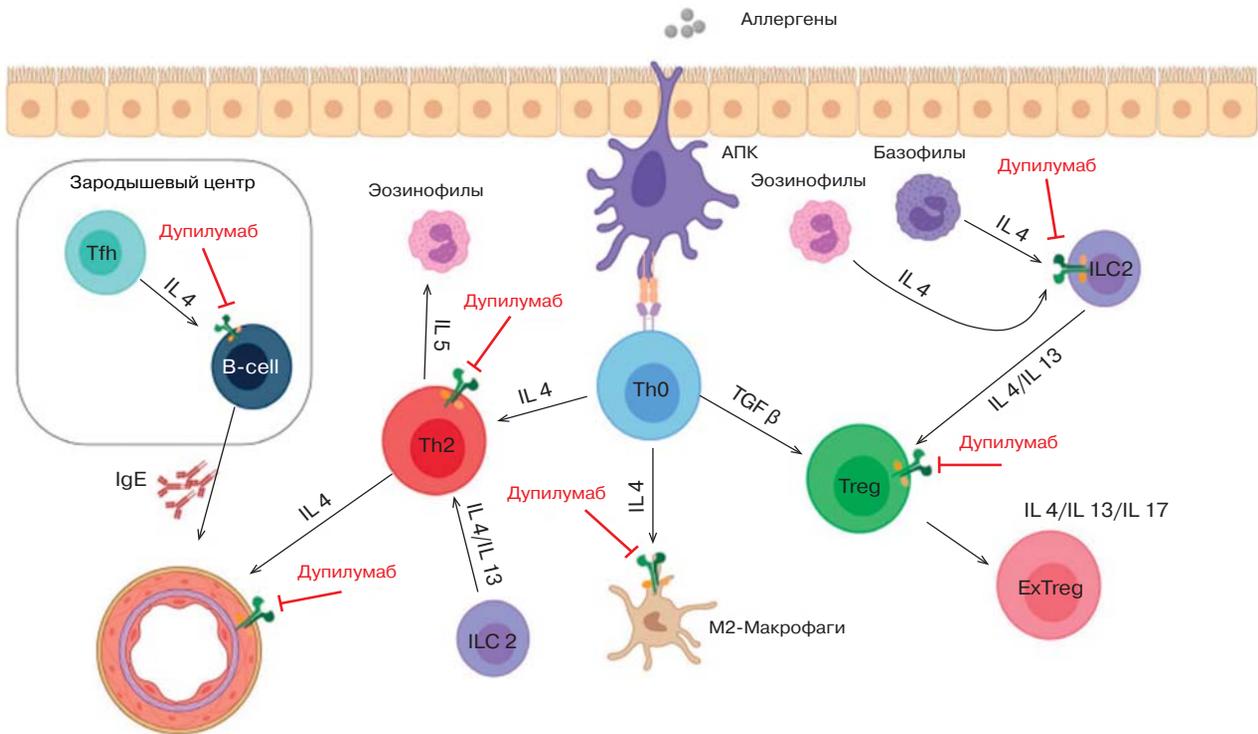
Примечание. А — ингибирование связывания IL 4 с IL 4R α ; Б — ингибирование рекрутирования γ с в цепь IL 4R α ; В — ингибирование рекрутирования IL 4R α на IL 13R α 1. γ с — гамма-цепь; IL 4R α — альфа-субъединица рецептора IL 4; IL 13R α 1 — альфа-1-субъединица рецептора IL 13; JAK — янус-киназа; TYK — тирозинкиназа.

Источник: Licari A. и соавт., 2020.

Note. А — inhibition of ligation IL 4 with IL 4R α ; Б — inhibition of recruitment of γ с in IL 4R α chain; В — inhibition of recruitment of IL 4R α on IL 13R α 1. γ с — gamma chain; IL 4R α — alpha-subunit of receptor IL 4; IL 13R α 1 — alpha-1-subunit of receptor IL 13; JAK — Janus kinase; TYK — tyrosine kinase.

Source: Licari A. et al., 2020.

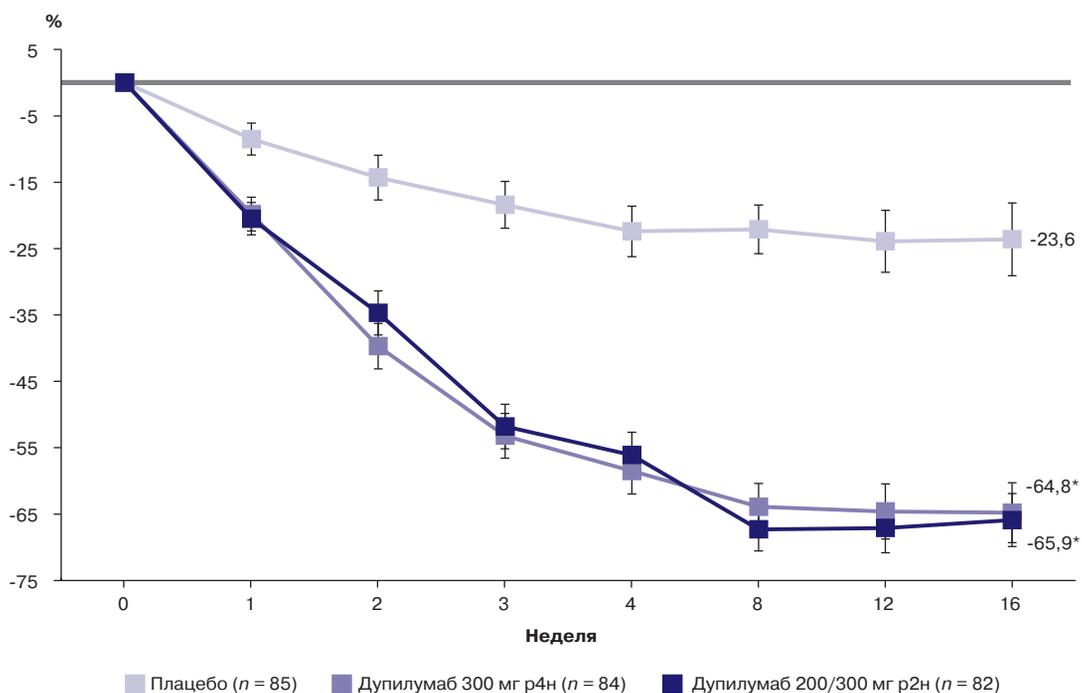
Рис. 5. Дополнительные эффекты дупилумаба (адаптировано из [25])
Fig. 5. Dupilumab additional effects (adapted from [25])



Примечание. АПК — антигенпрезентирующие клетки; Th0 — наивные Т-хелперы; Th2 — Т-хелперы 2-го типа; Treg — регуляторные Т-клетки; Tfh — фолликулярные Т-клетки; ILC 2 — врожденные лимфоидные клетки; B-cell — В-лимфоциты; TGF β — трансформирующий фактор роста-бета; ExTreg — экспрессирующие Т-регуляторные клетки.
 Источник: Harb H. и соавт., 2020.

Note. АПК — antigen-presenting cell; Th0 — naive T-helper; Th2 — T-helper type 2; Treg — Treg-cells; Tfh — follicular T-cells; ILC 2 — innate lymphoid cells; B-cell — B-lymphocyte; TGF β — transforming growth factor-beta; ExTreg — expressing Treg-cells.
 Source: Harb H. et al., 2020.

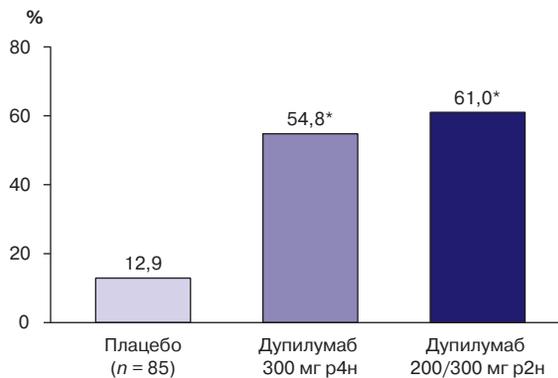
Рис. 6. Изменение индекса EASI в результате лечения дупилумабом пациентов с атопическим дерматитом (адаптировано из [43])
Fig. 6. Changes in the EASI index due to dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis (adapted from [43])



Примечание. р2н — 1 раз в 2 нед, р4н — 1 раз в 4 нед. Источник: Simpson E.L. и соавт., 2019.
Note. р2n — once in 2 weeks, р4n — once in 4 weeks. Source: Simpson E.L. et al., 2019.

Рис. 7. Достижение ответа на терапию дупилумабом пациентов с atopическим дерматитом: EASI-50 на 16-й нед (адаптировано из [43])

Fig. 7. Achievement of response to dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis: EASI-50 in 16 weeks (adapted from [43])



Примечание. EASI-50 — улучшение по индексу EASI на $\geq 50\%$ от исходного уровня, р2н — 1 раз в 2 нед, р4н — 1 раз в 4 нед. Источник: Simpson E.L. и соавт., 2019.

Note. EASI-50 — improvement in EASI $\geq 50\%$ of initial level, р2н — once in 2 weeks, р4н — once in 4 weeks.

Source: Simpson E.L. et al., 2019.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДУПИЛУМАБОМ

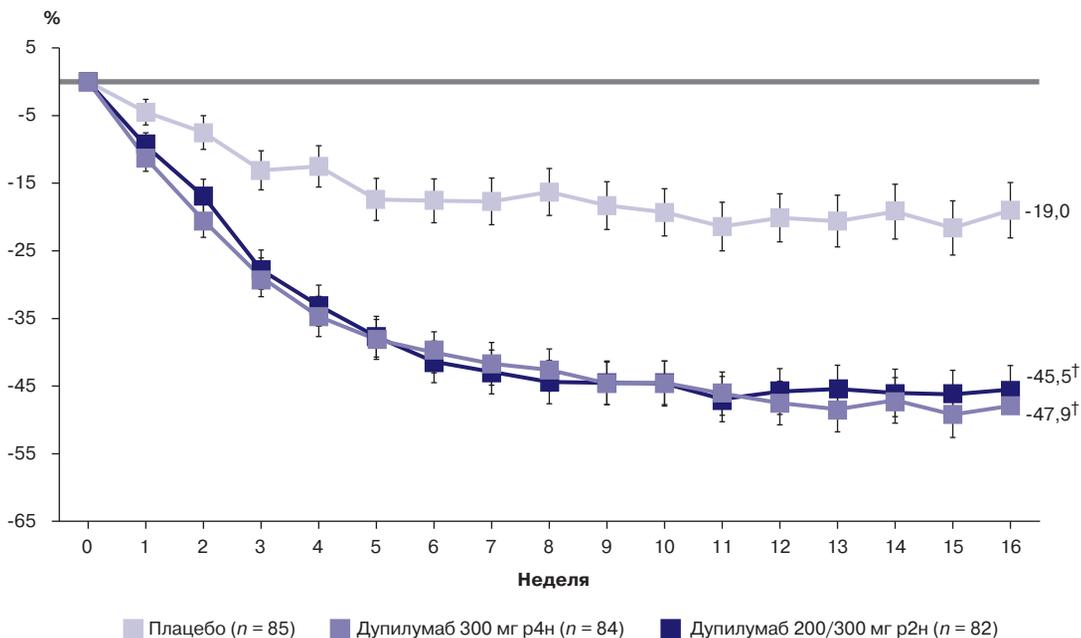
При выборе терапевтической тактики ведения пациента с АтД врач должен руководствоваться результатами оценки характера течения патологического процесса. Тяжесть заболевания может быть оценена по шкале тяжести АтД SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) [47] и индексу распространенности и тяжести экземы EASI (Eczema Area and Severity Index) [48]. При наличии выраженного зуда (порой нестерпимого, особенно ночью), вовлечении

в патологический процесс функционально активных зон (ладоней, подошв, лица и половых органов) серьезно страдает качество жизни пациентов. В связи с этим созданы шкалы для оценки степени влияния АтД на качество жизни пациентов детского возраста — CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) [49], в т.ч. новорожденных — IDLQI (Infant's Dermatological Life Quality Index) [50], а также на его семью и ближайшее окружение — семейный индекс качества жизни пациентов FDLQI (Family Dermatology Life Quality Index) [51]. Степень зуда оценивают по числовой шкале оценки зуда IMS (Itch Man Scale) и шкале оценки качества сна при АтД ADSS (Anxiety Depression Stress Scale) [52]. Помимо вышеуказанных опросников, для детей, подверженных стойким депрессиям и суицидальным мыслям, разработаны шкала оценки нарушения эмоционально-волевых состояний PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, форма для оценки тревожности) [53] и шкала оценки степени тяжести суицидальных проявлений C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) [54].

Показанием к назначению дупилумаба является atopический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов с 6 лет и старше при неэффективности лечения топическими средствами, длительном отсутствии ремиссии, частом обострении, достигающем 3–4 раз в год, непрерывно рецидивирующем течении и отсутствии стойкой ремиссии, интенсивном зуде, не купирующемся местными препаратами и влияющем на качество сна. Кроме того, дупилумаб используется в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов старше 12 лет и хронического полипозного риносинусита [55]. Ведение пациента лишь топическими средствами, содержащими в своем составе глюкокортикостероиды, а также ингибиторы кальциневрина, рекомендовано только при легком течении заболевания и ограниченной распространенности патологического процесса [56]. Длительное нанесение местных глюкокортико-

Рис. 8. Динамика интенсивности кожного зуда по шкале NRS в течение 16 нед лечения дупилумабом пациентов с atopическим дерматитом (адаптировано из [43])

Fig. 8. Dynamics of skin itching intensity according to NRS during 16 weeks of dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis (adapted from [43])

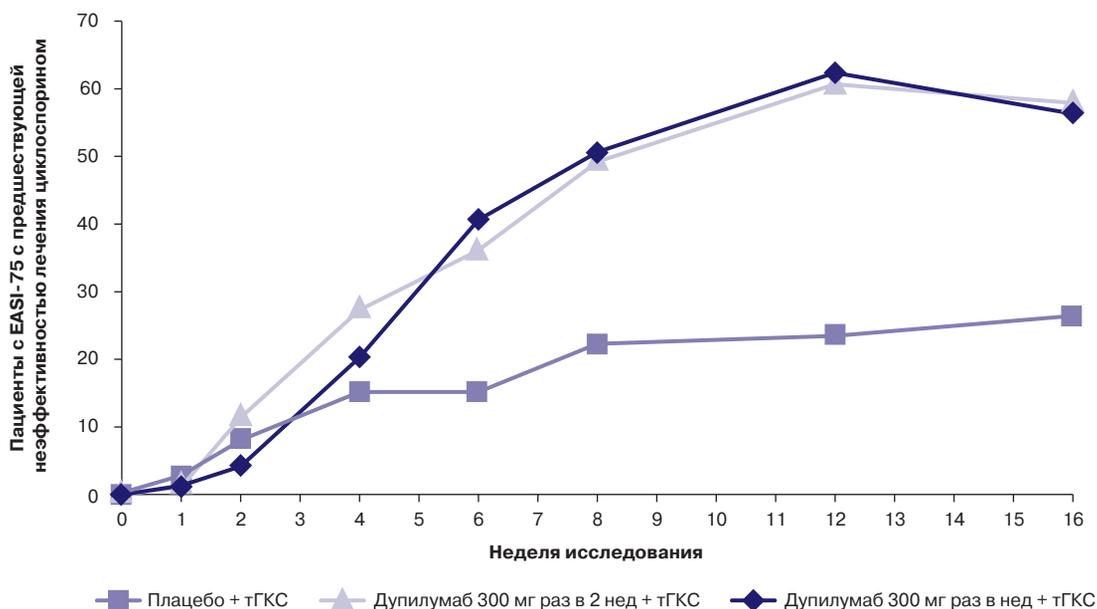


Примечание. NRS — Numerical Rating Scale, р2н — 1 раз в 2 нед, р4н — 1 раз в 4 нед. Источник: Simpson E.L. и соавт., 2019.

Note. NRS — Numerical Rating Scale, р2н — once in 2 weeks, р4н — once in 4 weeks. Source: Simpson E.L. et al., 2019.

Рис. 9. Достижение показателя EASI-75 у пациентов с атопическим дерматитом с ранее недостаточным ответом на циклоспорин А, получавших дупилумаб в режиме 1 раз/нед и 1 раз/2 нед в сравнении с плацебо (адаптировано из [44])

Fig. 9. Achievement of EASI-75 index in patients with atopic dermatitis (with previous insufficient response to cyclosporin A) on dupilumab treatment once per week and once in 2 weeks in comparison with placebo (adapted from [44])



Примечание. EASI-75 — улучшение по индексу EASI на $\geq 75\%$ от исходного уровня, тГКС — топические глюкокортикостероиды. Источник: de Bruin-Weller M. и соавт., 2019.
Note. EASI-75 — improvement in EASI $\geq 75\%$ of initial level, тГКС — topical glucocorticosteroids.
 Source: de Bruin-Weller M. et al., 2019.

стероидов на обширные участки кожного покрова повышает риск системного действия, в особенности в педиатрической практике, в связи с трансэпидермальной пенетрацией лекарственных препаратов [57], а использование системных иммуносупрессантов ограничено частой их неэффективностью и развивающейся на фоне приема токсичностью [58]. Препараты таргетной терапии обладают большим терапевтическим потенциалом и отсутствием токсического влияния на внутренние органы [39]. Кроме того, решение вопроса о назначении дупилумаба обоснованно в случаях отсутствия технической возможности проведения ребенку доказавшей свою эффективность в лечении АтД узкополосной фототерапии (UVB 311 нм) или на фоне ее безуспешного предшествующего многократного применения [59].

Сочетание с АтД аллергического ринита и/или бронхиальной астмы делает актуальным выбор системной биологической терапии АтД для модификации болезни и снижения риска развития «атопического марша», в особенности при появлении симптомов астмы на фоне длительного персистирующего АтД с плохо контролируемым традиционными медикаментозными средствами кожным патологическим процессом.

Назначение дупилумаба: клинические примеры

Ниже кратко описаны клинические случаи, которые, по нашему мнению, служат наглядными примерами необходимости назначения дупилумаба.

Профиль безопасности дупилумаба

Основным нежелательным явлением при лечении дупилумабом больных с АтД является конъюнктивит [60]. Однако следует помнить, что офтальмологическая патология типична для пациентов с АтД, особенно тяжелого течения. Об этом же говорит отсутствие различий в частоте офтальмологических осложнений среди паци-

ентов с бронхиальной астмой или хроническим синуситом с полипами носовой полости по сравнению с группой плацебо в исследованиях дупилумаба [61, 62]. Другие нежелательные явления включают реакции в месте инъекции (эритема, отечность, зуд), хотя механизм их развития пока неясен [63]. Неясны механизмы и относительно часто регистрируемой на фоне применения дупилумаба локализованной герпетической инфекции [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При АтД тяжелого течения у детей в лечебные схемы рекомендуется включать биологическую терапию ингибитором IL 4/IL 13 дупилумабом, эффективность которого продемонстрирована в ряде клинических исследований. Препарат снижает выраженность местного и системного воспаления, интенсивность зуда, меняет качественный и количественный состав микробиома кожного покрова. Дупилумаб характеризуется низким риском развития нежелательных реакций, проявления которых успешно купируются без отмены лечения. Перспективным можно считать применение препарата в раннем детском возрасте с целью модификации течения болезни — предотвращения хронического развития аллергического воспаления и исключения системного воздействия на сердечно-сосудистую систему растущего организма.

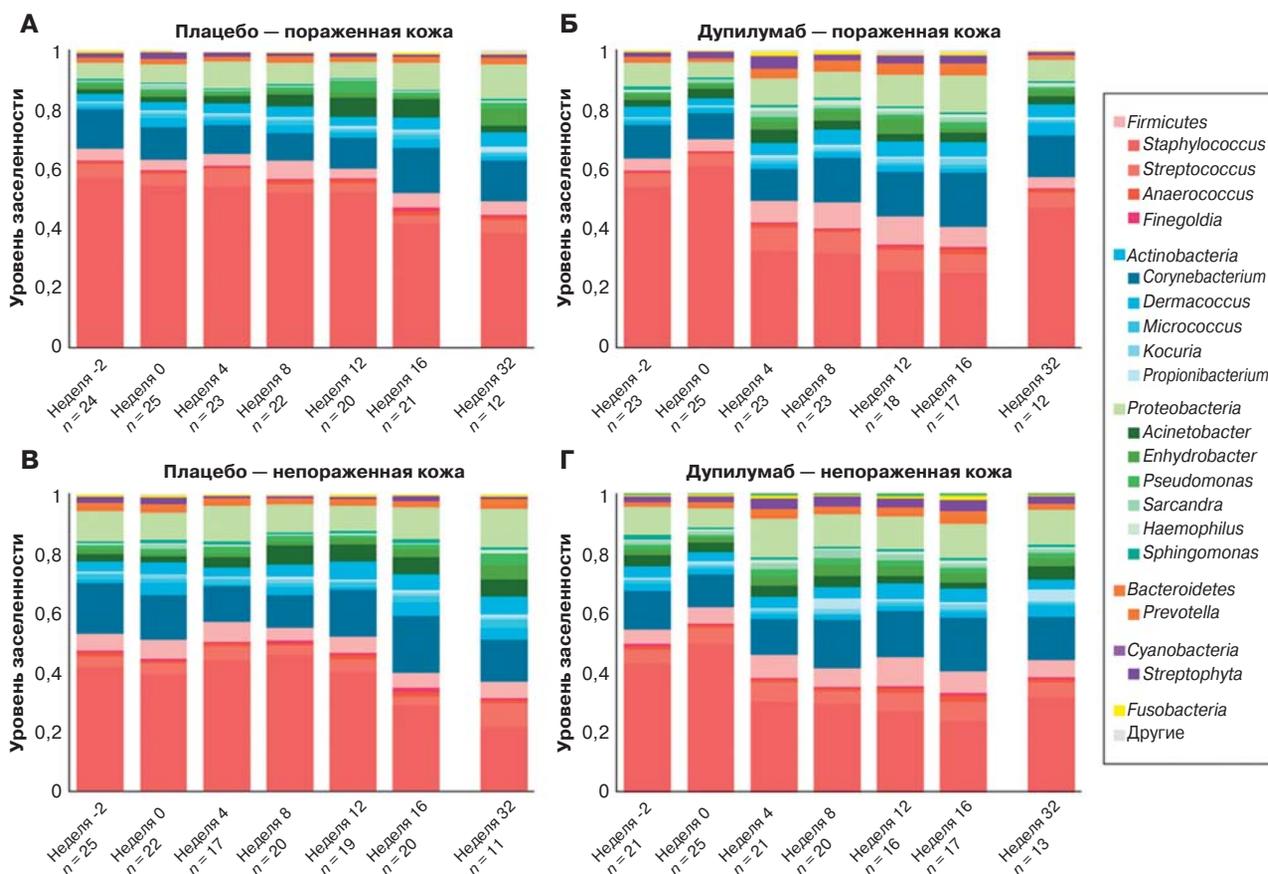
ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациентки В. (рис. 11) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 04.02.2020).

От матери пациента Б. (рис. 12) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 11.12.2019).

Рис. 10. Относительное количество доминирующих микроорганизмов в течение 32 нед лечения дупилумабом (в сравнении с плацебо) в пораженной и непораженной коже (адаптировано из [46])

Fig. 10. Relative value of dominant microorganisms in affected and unaffected skin during 32 weeks of dupilumab treatment (in comparison with placebo) (adapted from [46])



Примечание. Представлены наиболее распространенные таксономические единицы. А — микробная изменчивость в группе плацебо в пораженной коже; Б — микробная изменчивость в группе, получавшей дупилумаб, в пораженной коже; В — микробная изменчивость в группе, получавшей дупилумаб, в непораженной коже; Г — микробная изменчивость в группе плацебо в непораженной коже. Во время лечения (недели 4–16) общее снижение относительной численности стафилококка зарегистрировано у пациентов, получавших дупилумаб, в пораженной коже.
Источник: Callewaert С. и соавт., 2019.

Note. The most common taxonomic units are presented. А — microbial variability in the placebo group in affected skin; Б — microbial variability in the dupilumab-treated group with affected skin; В — microbial variability in the dupilumab-treated group with unaffected skin; Г — microbial variability in the placebo group with unaffected skin. Overall decrease of staphylococcus abundance was reported in patients during dupilumab treatment (weeks 4–16) with affected skin.
Source: Callewaert С. et al., 2019.

От матери пациента Д. (рис. 13) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 05.09.2019).

INFORMED CONSENT

Patient V. mother (Fig. 11) has signed written voluntary informed consent on publication of the clinical case description (signed on 04.02.2020).

Patient B. mother (Fig. 12) has signed written voluntary informed consent on publication of the clinical case description (signed on 11.12.2019).

Patient D. mother (Fig. 13) has signed written voluntary informed consent on publication of the clinical case description (signed on 05.09.2019).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis.

Э. Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma PLC. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

Рис. 11. Пациентка В., возраст 12 лет 6 мес
Fig. 11. Patient V. (f), 12 years 6 months



Примечание. Дебют заболевания в возрасте 7 мес. Заболевание характеризуется регулярными обострениями (до 5–6 раз в год), отсутствием периодов полной ремиссии. Кожный патологический процесс имеет распространенный симметричный характер, представлен множественными экскориациями, покрытыми геморрагическими корками, значительным ксерозом и распространенными очагами лихенификации. Отмечается поражение кожи лица: визуализируются заметные складки Дени–Моргана, выраженная отечность лица. Беспокоит выраженный зуд, особенно ночью. SCORAD — 77,5, EASI — 20, IMS — 4. Предшествующее лечение: эмоленты до 5 раз/сут, топические глюкокортикостероиды слабой и средней активности, антигистаминные препараты второго поколения внутрь курсами до 14 сут.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.
Note. Disease manifestation at the age of 7 months. The disease is characterized by regular aggravations (up to 5–6 times per year), no complete remission. The skin pathological process has advanced symmetric character presented by multiple excoriations covered with hemorrhagic crusts, significant xerosis and common lichenification foci. There are also several facial skin lesions: visible Dennie–Morgan folds, facial swelling. Significant itching especially at night. SCORAD — 77,5, EASI — 20, IMS — 4. Previous treatment: emollients up to 5 times/day, topical glucocorticosteroids of weak and moderate activity, second-generation antihistamines courses up to 14 days.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

Рис. 13. Пациент Д., возраст 17 лет
Fig. 13. Patient D., 17 years



Примечание. Первые признаки заболевания — с 6 мес жизни. Заболевание характеризуется частыми обострениями (до 3–4 раз в год). Кожный патологический процесс имеет распространенный и симметричный характер, представлен множественными папулами по всему телу, экскориациями, лихенификацией, выраженным ксерозом, вовлечением в патологический процесс функционально активных зон кожного покрова в области лица, кистей, гениталий. Со слов отца, за последний год отмечалось два эпизода развития аллергической реакции в виде ангионевротического отека на прием цитрусовых. Ежегодно в весенний период происходит обострение аллергического ринита. SCORAD — 66, EASI — 14,5, IMS — 4. Предшествующее лечение: элиминационная диета, эмоленты, топические глюкокортикостероиды слабой и средней силы на места высыпаний, назальные глюкокортикостероиды. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

Note. Disease manifestation at the age of 6 months. The disease is characterized by frequent aggravations (up to 3–4 times a year). The skin pathological process is advanced and symmetrical presented by multiple papules on the body, excoriations, lichenification, severe xerosis, involvement of functionally active zones of the skin (face, hands, genitalia). There have been two episodes of allergic reaction development (angioedema on citrus fruits) over the past year according to his father. Aggravation of allergic rhinitis occurs annually in the spring. SCORAD — 66, EASI — 14,5, IMS — 4. Previous treatment: elimination diet, emollients, topical glucocorticosteroids of mild and moderate strength at the sites of rashes, nasal glucocorticosteroids.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

Рис. 12. Пациент Б., возраст 16 лет 9 мес
Fig. 12. Patient B., 16 years 9 months



Примечание. Дебют болезни в 2 года. Заболевание характеризуется отсутствием ремиссий. Кожный патологический процесс представлен эритродермией, выраженной отечностью и инфильтрацией кожного покрова, лихенификацией в области спины, локтевых и коленных сгибов, тыльной поверхности голеностопных суставов, выраженным ксерозом. Отмечаются значительные расстройства психоэмоционального состояния, нарушение сна. SCORAD — 76,5, EASI — 20, IMS — 2. При лечении заболевания применяли большое количество эмолентов, длительно — топические глюкокортикостероиды средней и сильной активности на все тело, системные антигистаминные препараты, метотрексат в дозировке 10 мг/нед в течение последних 6 мес.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.
Note. Disease manifestation at the age of 2 years. The disease is characterized by no remissions. The skin pathological process is presented with erythroderma, skin swelling and infiltration, lichenification of back, elbow and knee joints, dorsum of ankle joints, severe xerosis. There are significant disorders of the psychoemotional state, sleep disturbance. SCORAD — 76,5, EASI — 20, IMS — 2. Large number of emollients, long-term topical glucocorticosteroids of moderate and strong activity on the whole body, systemic antihistamines, methotrexate at the dosage of 10 mg/week for the last 6 months were used in the treatment of the disease.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis.

Eduard T. Ambarchian — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma PLC. Scientific consultant of Johnson & Johnson company.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests

ORCID

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Л. С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Р. В. Епишев

<http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

Д. В. Фёдоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

А. И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л. А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Р. А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Д. С. Куколева

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
- Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017–2018 годы. М.; 2019. С. 121–123. [Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsii dermatovenerologicheskogo profilya. Zaboлеваемость инфекциями, передаемыми половым путем, заразными кожными болезнями i zaboлевaniyami kozhi za 2017–2018 gody. Moscow; 2019. pp. 121–123. (In Russ).]
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 279–293. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA., et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
- Pols DHJ, Wartna JB, Moed H, et al. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2): 143–150. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629.
- Hill DA, Spergel JM. The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2): 131–137. doi: 10.1016/j.anaai.2017.10.037.
- Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Eng J Med*. 2008;358(14): 1483–1494. doi: 10.1056/NEJMra074081.
- Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769–79. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.
- Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5): 1068–1075. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.065.
- Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. и др. Синдром чувствительной кожи при атопическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 285–293. [Murashkin NN, Epishev RV, Fedorov DV, et al. Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(4):285–293. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i4.2046.
- Bunickowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):119–124. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70535-x.
- Paus R, Schmelz M, Biro T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1174–1186. doi: 10.1172/JCI28553.
- Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*. 2015;517(7534):293–301. doi: 10.1038/nature14189.
- Clark RA. Skin-Resident T Cells: The Ups and Downs of On Site Immunity. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):362–370. doi: 10.1038/jid.2009.247.
- Szabo PA, Miron M, Farber DL. Location, location, location: Tissue resident memory T cells in mice and humans. *Sci Immunol*. 2019;4(34):eaas9673. doi: 10.1126/sciimmunol.aas9673.
- Gollwitzer ES, Marsland BJ. Impact of Early-Life Exposures on Immune Maturation and Susceptibility to Disease. *Trends Immunol*. 2015;36(11):684–696. doi: 10.1016/j.it.2015.09.009.
- Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):271–282. doi: 10.1038/nri3831.
- Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
- LaPorte SL, Joo ZS, Vaclavikova J, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system. *Cell*. 2008;132(2):259–272. doi: 10.1016/j.cell.2007.12.030.
- Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(4):225–235. doi: 10.1038/nri2735.
- Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, et al. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Paediatric Drugs*. 2020;22(3):295–310. doi: 10.1007/s40272-020-00387-2.
- Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:701–738. doi: 10.1146/annurev.immunol.17.1.701.
- Chiaromonte MG, Mentink-Kane M, Jacobson BA, et al. Regulation and function of the interleukin 13 receptor alpha 2 during a T helper cell type 2-dominant immune response. *J Exp Med*. 2003;197(6):687–701. doi: 10.1084/jem.20020903.
- Wood N, Whitters MJ, Jacobson BA, et al. Enhanced interleukin (IL)-13 responses in mice lacking IL-13 receptor alpha 2. *J Exp Med*. 2003;197(6):703–709. doi: 10.1084/jem.20020906.
- Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии // *Медицинский Алфавит. Дерматология*. — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 29–32. [Kruglova LS, Gensler EM. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet. Dermatology*. 2019;1(7):29–32. (In Russ).] doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32.
- Tanaka Y, Hamano S, Gotoh K, et al. T helper type 2 differentiation and intracellular trafficking of the interleukin 4 receptor-alpha subunit controlled by the Rac activator Dock2. *Nat Immunol*. 2007;8(10):1067–1075. doi: 10.1038/ni1506.
- Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, et al. Regulatory T cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity*. 2015;42(3):512–523. doi: 10.1016/j.immuni.2015.02.004.
- Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA, et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the

- interleukin-4 receptor. *N Engl J Med.* 1997;337(24):1720–1725. doi: 10.1056/NEJM199712113372403.
29. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012.
30. Honzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and β -Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):631–639. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.007.
31. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.
32. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А. и др. Особенности микробиома кожи у детей с atopическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии // *Педиатрическая фармакология.* — 2019. — Т. 16. — № 5. — С. 304–309. [Murashkin NN, Materikin AI, Opryatin LA, et al. Features of Cutaneous Microbiome in Children With Atopic Dermatitis and New Pathogenetic Therapy Options. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2019;16(5):304–309. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v16i5.2060.
33. Yosipovitch G, Papoiu ADP. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Reps.* 2008;8(4):306–311. doi: 10.1007/s11882-008-0049-z.
34. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* 2017;171(1):217–228.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006.
35. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
36. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):145–151. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.023.
37. Brunner PM, Suarez-Farinas M, He H, et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep.* 2017;7(1):8701. doi: 10.1038/s41598-017-09207-z.
38. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J, et al. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):603–613. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.037.
39. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, et al. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(9):2129–2139. doi: 10.1080/21645515.2019.1582403.
40. Del Rosso JQ. Monoclonal antibody therapies for atopic dermatitis: where are we now in the spectrum of disease management? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(2):39–41.
41. Wang L-H, Xue Y, Murphy A, Stevens S. *Humanized IL-4 and IL-4R alpha animals.* Patent. Publication Number WO/2015/171861. Publication Date 12.11.2015. International Application No. PCT/US2015/029638. International Filing Date 07.05.2015. US.
42. Kostic A, Kelly L, Liu X, Classon BJ. *Methods for treating eosinophilic esophagitis by administering an IL-4r inhibitor.* Patent. Publication Number WO/2015/006571. Publication Date 15.01.2015. International Application No. PCT/US2014/046170. International Filing Date 10.07.2014. US.
43. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44–56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
44. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156.
45. Regeneron Pharmaceuticals. Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered With Topical Corticosteroids (TCS) in Participants \geq 6 to < 12 Years With Severe Atopic Dermatitis (AD). *ClinicalTrials.gov.* August 13, 2020. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03345914>. Accessed on September 12, 2020.
46. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, et al. IL-4R α Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2020;140(1):191–202.e7. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.024.
47. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298.
48. Barbier N, Paul C, Luger T, et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):96–102. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05696.x.
49. Waters A, Sandhu D, Beattie P, et al. Severity stratification of Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) scores. *Br J Dermatol.* 2010;163(Suppl 1):121.
50. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol.* 2001;144(1):104–110. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.03960.x.
51. Basra MKA, Sue-Ho R, Finlay AY. The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):528–538. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07617.x.
52. Lee JY, Kim M, Yang H-K, et al. Reliability and validity of the Atopic Dermatitis Symptom Score (ADSS). *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(3):290–295. doi: 10.1111/pai.12865.
53. Cella D, Yount S, Rothrock N, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *Med Care.* 2007;45(Suppl 1):S3–S11. doi: 10.1097/01.mlr.0000258615.
54. Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266–1277. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.101111.
55. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int.* 2020;69(2):187–196. doi: 10.1016/j.allit.2020.01.002.
56. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. Современные представления о патогенезе и принципах наружной терапии atopического дерматита у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 6. — С. 584–589. [Murashkin NN, Materikin AI, Ambarchyan ET, Epishev RV. Current Views on the Pathogenesis and Principles of External Treatment of Atopic Dermatitis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2016;15(6):584–589. (In Russ).] doi: 10.1016/15690/vsp.v15i6.1655.
57. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):416–425. doi: 10.4103/2229-5178.142483.
58. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther.* 2016;7(1):1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1.
59. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2015;8:511–520. doi: 10.2147/ccid.s87987.
60. Ivert LU, Wahlgren CF, Ivert L, et al. Eye complications during dupilumab treatment for severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(4):375–378. doi: 10.2340/00015555-3121.
61. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al., Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2455–2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
62. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous Dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(5):469–479. doi: 10.1001/jama.2015.19330.
63. Ou Z, Chen C, Chen A, et al. Adverse events of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2018;54:303–310. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.031.
64. Thomson J, Wernham A, Williams HC. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):897–902. doi: 10.1111/bjd.16317.