

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2312>**Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>,  
Э.Т. Амбарчян<sup>4</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.В. Федоров<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

## Новая эра в лечении атопического дерматита: результаты длительного применения дупилумаба

### 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: 08.07.2021, принята к печати: 22.10.2021

Атопический дерматит (АтД) — заболевание, характеризующееся хроническим воспалением кожи и дисфункцией эпидермального барьера, приводящими к снижению качества жизни пациентов. АтД широко распространен в популяции, включая детей. В статье обсуждены патофизиологические механизмы заболевания, в т.ч. в зависимости от эндотипа, рассмотрены основные принципы системной терапии детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД. Описаны особенности таргетной терапии таких пациентов ингибитором интерлейкинов IL-4 и -13 — препаратом дупилумаб. Приводится обзор результатов исследований эффективности и безопасности дупилумаба в кратко- и долгосрочной перспективе.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, эндотипы, дупилумаб, дети

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В., Куколева Д.С. Новая эра в лечении атопического дерматита: результаты длительного применения дупилумаба. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):390–395. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2312

### ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся экзематозными поражениями и зудом, часто сопровождающееся внекожными аллергическими состоя-

ниями, что снижает качество жизни пациентов [1, 2]. Больные АтД отличаются более высоким риском развития бронхиальной астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии, в т.ч. и в зрелом возрасте [3–5]. Особую озабоченность вызывает распространенность

**Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>,  
Eduard T. Ambarchyan<sup>4</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Dmitriy V. Fedorov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>**<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

## New Era in Atopic Dermatitis Treatment: Results of Long-Term Dupilumab Administration

Atopic dermatitis (AD) is a disease characterized by chronic skin inflammation and epidermal barrier dysfunction leading to decrease in patients' quality of life. AD is widespread in general population including children. This article covers the disease pathophysiological mechanisms including those that depend on the endotype, as well as core principles of systemic therapy for children with moderate and severe AD. Features of targeted therapy of such patients with dupilumab (IL-4 and IL-13 inhibitor) are presented. The studies' results on dupilumab efficacy and safety in the short- and long-term are shown.

**Keywords:** atopic dermatitis, endotypes, dupilumab, children

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitriy V., Kukoleva Daria S. New Era in Atopic Dermatitis Treatment: Results of Long-Term Dupilumab Administration. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):390–395. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2312

среди пациентов с АтД депрессивно-тревожных расстройств и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, что определяет психосоциальное бремя заболевания [6–8].

АтД имеет сложные патофизиологические механизмы развития и неоднородные клинические проявления [9–11]. Лучшее понимание роли иммуновоспалительных механизмов в развитии АтД позволило разработать биологические препараты и малые молекулы, действующие на ключевые патогенетические процессы болезни [12–14]. Вместе с этим лучше пониманию заболевания, а также более точному подбору таргетного лечения способствует концепция фенотипов (клинических признаков) и эндотипов болезни (патогенетических механизмов) [15, 16]. Эндотип определяется как молекулярный механизм, лежащий в основе видимых признаков / фенотипа заболевания и подразделяется при АтД на тип 2 (Т2) и не-тип 2 (не-Т2). Как Т2-, так и не-Т2-эндотипы воспалительной реакции имеют характерные признаки эпителиальной дисфункции [16–18], выражающиеся в характерной клинической картине [15].

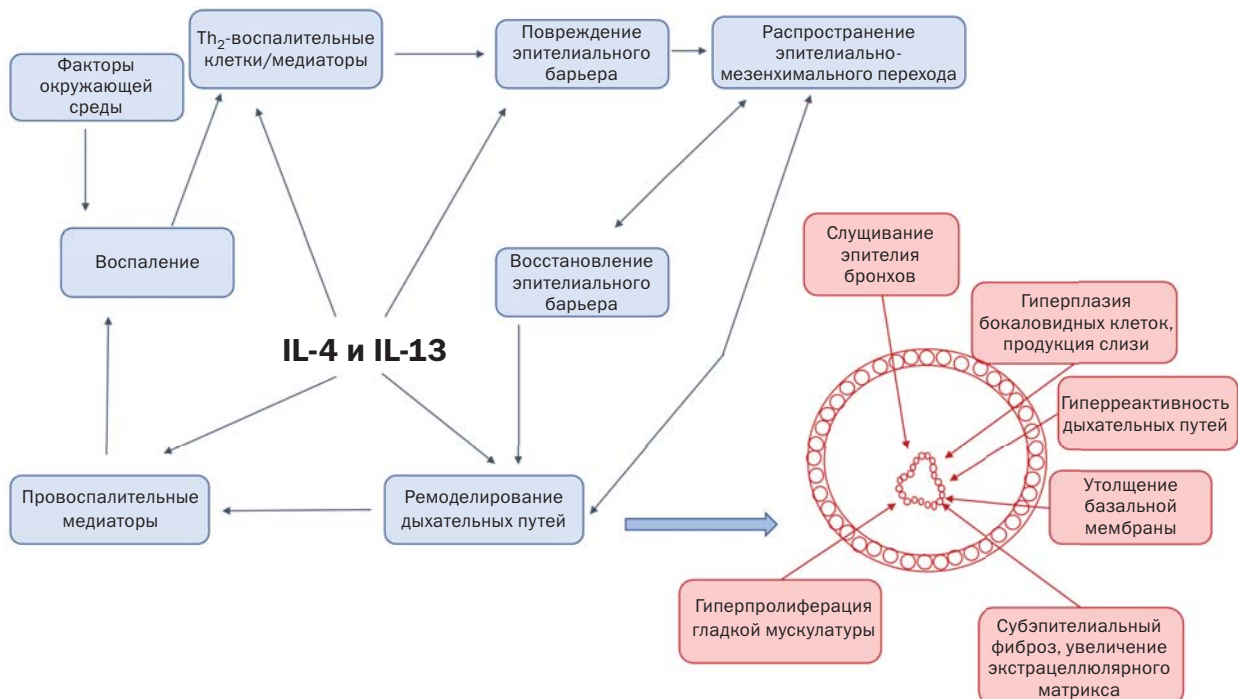
Изучение экспрессии генов в биоптатах кожи позволило установить молекулярный профиль, демонстрирующий активность иммунных клеток при АтД [19]. Особенности генотипа определяют иммунный профиль воспаления и кожного барьера у пациентов с АтД и здоровых [15]. При этом у 50% пациентов с АтД отмечен Т2-эндотип воспаления, связанный с более тяжелым течением болезни [20–22]. Ключевыми цитокинами, участвующими в патогенезе Т2-эндотипа, являются интерлейкины IL-4 и -13 (рис. 1) [9].

Современные исследования показали, что IL-4 и -13 присутствуют в коже больных АтД в высоких концентрациях и оказывают значительное стимулирующее влияние на воспалительные процессы (привлекая воспалительные клетки, преимущественно лимфоциты), на состояние микробиома кожи и снижение функции

эпидермального барьера [1, 23, 24]. В публикациях последних лет продемонстрирована также и роль IL-33 в модулировании каскада воспалительных реакций в коже при АтД [25]. Наиболее изученные эффекты IL-33 связаны с инициированием врожденного и адаптивного иммунных ответов Т2-эндотипа, приводящих к продуцированию IL-4, -5 и -13 [25]. Введение IL-33 мышам способствует выработке большого количества цитокинов каскада Т2, повышению концентрации IgE, эозинофилии, гиперплазии эпителиальных клеток [25]. Вырабатываемые в процессе воспаления в коже у пациентов с АтД цитокины активируют сенсорные окончания чувствительных нервных волокон, влияя таким образом на нейрональную передачу сигналов рецепторов IL-4 (IL-4Rα) и JAK1 при хроническом зуде [26]. Т2 является преобладающим эндотипом АтД, однако распределение субэндотипов (Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>/Th<sub>17</sub>/Th<sub>22</sub> с нарушенным эпидермальным барьером, включая терминальную дифференцировку и аномалии липидов и плотных контактов) зависит от возраста и этнической принадлежности. Так, у взрослых пациентов, как правило, определяются субэндотипы Th<sub>22</sub>, Th<sub>17</sub> и Th<sub>1</sub> и характерно нарушение структурно-функциональной целостности эпидермального барьера [17]. У детей дефект кожного барьера обусловлен усиленной полярностью путей Th<sub>17</sub>/Th<sub>22</sub> [27, 28]. У пациентов афроамериканского происхождения с АтД по сравнению с европеоидами изменения эпидермального барьера происходят параллельно с пониженной экспрессией маркеров врожденного иммунитета Th<sub>1</sub> и Th<sub>17</sub>, а также с прогрессивной активацией Th<sub>2</sub>/Th<sub>22</sub> [28]. Пациенты азиатского происхождения демонстрируют более высокую активность Th<sub>22</sub>/Th<sub>17</sub> в сравнении с европеоидами, а также дефект эпидермального барьера при сохранении экспрессии филаггрина и лорикрина. У афроамериканцев обнаруживают менее изученные мутации филаггрина и небольшую активацию Th<sub>1</sub>/Th<sub>17</sub> [29–31].

**Рис. 1.** Роль IL-4 и -13 в патогенезе Т2-эндотипа воспаления (адаптировано из [9])  
Источник: Akdis C.A. и соавт., 2020.

**Fig. 1.** Role of IL-4 and -13 in pathogenesis of inflammatory endotype T2 (adapted from [9])  
Source: Akdis C.A. et al., 2020.



## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Спектр лекарственных препаратов для лечения АД представлен местными средствами — глюкокортикостероидами (ГКС), ингибиторами кальциневрина, кризаборола, полидоканола [32]. Однако эти средства недостаточно эффективны при лечении среднетяжелой и тяжелой форм заболевания [32]. Кроме того, длительное применение топических ГКС чревато развитием побочных эффектов, что диктует своевременное назначение системной терапии [32]. Системные иммуносупрессивные препараты, используемые в лечении больных АД (метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин, азатиоприн), рекомендуют только для краткосрочной терапии из-за высокого риска развития инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, а также токсического влияния на печень, почки и гемопоэз [33–35]. Таким образом, актуальной является разработка безопасного и эффективного средства для длительного лечения детей со среднетяжелым и тяжелым течением АД.

За последние годы достигнуты большие успехи в разработке препаратов для таргетной терапии, ингибирующих ключевые цитокины. Так, высокую терапевтическую активность показал препарат дупилумаб — человеческое моноклональное антитело, связывающее рецептор IL-4Rα и таким образом ингибирующее передачу сигналов, индуцированных IL-4 и -13 [36, 37]. Препарат подавляет воспаление T2-эндотипа при различных аллергических болезнях, включая АД, бронхиальную астму и другие аллергические состояния [38]. Моноклональное антитело к IL-4Rα может либо ингибировать связывание IL-4 с рецепторным комплексом типа I, либо подавлять сборку рецепторного комплекса типа II, предотвращая форми-

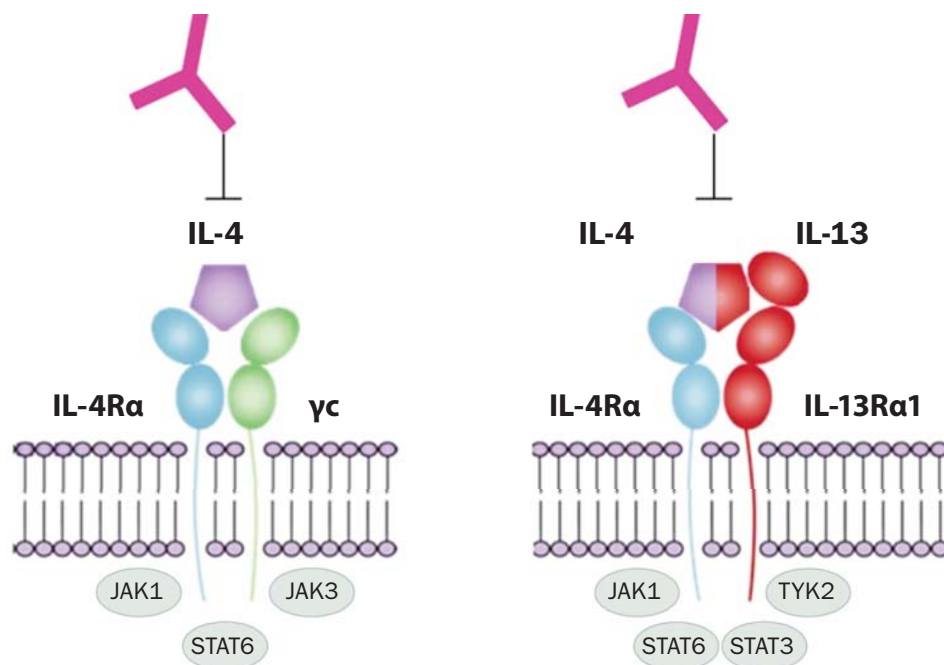
рование комплекса IL-4Rα с субъединицей IL-13Rα1 при связывании последней с IL-13 (рис. 2) [36]. Кроме того, у дупилумаба есть еще несколько мишеней. В частности, обсуждается его способность блокировать дифференцировку Th<sub>2</sub>-лимфоцитов [39], снижать продукцию IgE В-лимфоцитами [39]. Препарат может воздействовать на сосудистый эндотелий, снижая таким образом транзит иммунных клеток в очаги воспаления и транссудацию из кровеносных сосудов, связанную с анафилактическими реакциями [39].

Проведенные в последние годы многочисленные рандомизированные исследования дупилумаба с участием пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами АД показали, что препарат имеет благоприятный профиль безопасности, при этом на фоне лечения не только достигался регресс кожного патологического процесса, но и отмечалось положительное влияние на показатели тревожности, депрессии и качества жизни [40–42]. Также сообщалось об успешном применении дупилумаба при хроническом полипозном риносинусите и эозинофильном эзофагите [43–45].

В 2020 г. были представлены данные многоцентрового открытого исследования, в котором оценивались результаты длительной (до 3 лет) терапии дупилумабом у взрослых с АД среднетяжелого и тяжелого течения, которые ранее участвовали в I–III фазах клинических испытаний этого препарата [46]. Первичной конечной точкой исследования была оценка безопасности. В результате было зарегистрировано 13 826 нежелательных явлений, связанных с лечением, у 2264 из 2677 пациентов (84,6%), из них тяжелые нежелательные явления наблюдались у 9,2% пациентов. Сообщалось о двух случаях смерти, не связанных с лечением. Наиболее частым побочным эффектом

Рис. 2. Возможные механизмы действия дупилумаба на комплекс IL-4R [36]

Fig. 2. Possible mechanisms of dupilumab effect on IL-4R complex [36]



Примечание. IL — интерлейкины; γс — гамма-цепь; IL-4Rα — альфа-субъединица рецептора IL-4; IL-13Rα1 — альфа-1-субъединица рецептора IL-13; JAK — янус-киназа; TYK — тирозинкиназа; STAT — signal transducers and activators of transcription (сигнальный белок и активатор транскрипции).

Источник: <https://www.huidziekten.nl/systemischetherapie/dupilumab.htm>

Note. IL — interleukins; γс — gamma chain; IL-4Rα — alpha-subunit of IL-4 receptor; IL-13Rα1 — alpha-1-subunit of IL-13 receptor; JAK — Janus kinase; TYK — tyrosine kinase; STAT — signal transducers and activators of transcription.

Source: <https://www.huidziekten.nl/systemischetherapie/dupilumab.htm>

являлись назофарингит, АТД, инфекция верхних дыхательных путей, конъюнктивит, головная боль, простой герпес и реакции в месте инъекции. Большинство случаев конъюнктивита были легкой или средней тяжести и не являлись причиной отмены лечения. Следует отметить, что частота конъюнктивита и развитие реакции в месте инъекции на фоне лечения дупилумабом были ниже, чем в ранее проведенном 52-недельном исследовании [47], что указывает на снижение вероятности развития данных побочных явлений при продолжении лечения препаратом в долгосрочной перспективе. Частота прекращения лечения в связи с нежелательными событиями была низкой (3,5%). Кроме того, немногим пациентам (7,5%), получавшим дупилумаб в этом исследовании, потребовалось назначение системной терапии. Дополнительно было отмечено, что дупилумаб обеспечивает длительную ремиссию АТД среднетяжелого и тяжелого течения.

Успешное применение дупилумаба у взрослых явилось основанием для изучения эффективности препарата у детей. Так, M.J. Cork и соавт. в 2020 г. представили результаты II (12 нед) и III фазы (52 нед) клинического исследования дупилумаба у подростков с неконтролируемым течением АТД средней и тяжелой степени [48]. Были продемонстрированы долгосрочная безопасность и эффективность препарата при применении в течение 52 нед с режимом приема 2 и 4 мг/кг массы тела. Число нежелательных событий в группе 4 мг/кг было выше, чем в группе 2 мг/кг, однако в открытой фазе исследования количество таких событий в группах не различалось. Ни одно серьезное нежелательное событие не было связано с дупилумабом. Кожные инфекции были зарегистрированы в обеих группах с более высокой частотой в группе 4 мг/кг. Более того, исследование с участием взрослых показало, что дупилумаб был связан со снижением риска кожных инфекций по сравнению с плацебо и не увеличивал общую частоту кожных инфекций по сравнению с плацебо у пациентов с АТД [46]. Реакции в месте инъекции дупилумаба и случаи конъюнктивита у подростков с АТД не приводили к отмене препарата. Обострения АТД были связаны с периодами прекращения приема дупилумаба во II фазе исследования, однако долгосрочное исследование показало, что профиль безопасности аналогичен таковому при краткосрочном лечении [48].

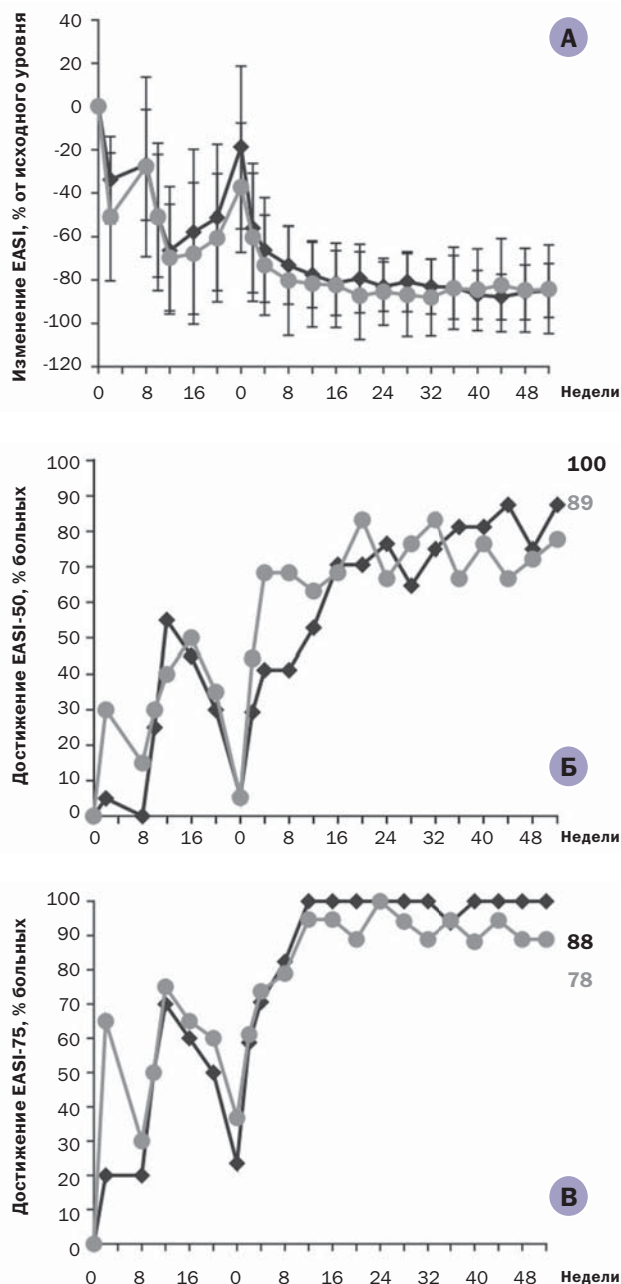
Об эффективности дупилумаба у подростков с АТД можно судить по результатам исследования II фазы [48]. После однократной инъекции дупилумаба отмечено, например, улучшение показателей индекса площади и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index; EASI) и числовой шкалы оценки зуда (Numerical Rating Scale; NRS). Хотя влияние дупилумаба на сопутствующие аллергические состояния в этих исследованиях не анализировали, в исследовании III фазы с участием подростков наблюдалась ремиссия сопутствующих состояний, таких как астма, аллергический ринит и пищевая аллергия. Результаты долгосрочного исследования также подтвердили безопасность и эффективность дупилумаба у подростков со среднетяжелой и тяжелой формами АТД (рис. 3) [48].

У детей с АТД, в отличие от взрослых пациентов, как указывалось выше, показана усиленная поляриность путей Th<sub>17</sub>/Th<sub>22</sub> [31]. M. Patrick и соавт. продемонстрировали, что дупилумаб подавляет активность осей Th<sub>17</sub>/Th<sub>22</sub> [31]. Данный факт указывает на необходимость продолжения изучения влияния дупилумаба на течение АТД у детей.

A. Paller и соавт. исследовали эффективность дупилумаба в сочетании с топическими ГКС у детей в возрасте от 6 до 11 лет с АТД, недостаточно контролируемым исключительно местными лекарственными средствами

**Рис. 3.** Некоторые показатели эффективности дупилумаба у подростков с АТД: результаты 52-недельного исследования (адаптировано с изменениями из [48])

**Fig. 3.** Some dupilumab success rates in adolescents with AD: 52-week study results (adapted with changes from [48])



**Примечание.** EASI — Eczema Area and Severity Index (Индекс площади и тяжести экземы); EASI-50 — повышение оценки  $\geq 50\%$  от исходного уровня; EASI-75 — повышение оценки  $\geq 75\%$  от исходного уровня. Серые кружки — дупилумаб в дозировке 4 мг/кг, черные ромбики — дупилумаб в дозировке 2 мг/кг. Повторное исчисление по оси абсцисс означает переход в открытую фазу наблюдения. Дугавр на рис. А означает стандартное отклонение, опирающееся на пояснения в оригинальной статье.

Источник: Cork M.J. и соавт., 2019.

**Note.** EASI — Eczema Area and Severity Index; EASI-50 —  $\geq 50\%$  increase in EASI score from baseline; EASI-75 —  $\geq 75\%$  increase in EASI score from baseline. Grey circles — dupilumab in a dose of 4 mg/kg, black rhombi — dupilumab in a dose of 2 mg/kg. Recalculation along the abscisse means a transition to the open phase of observation. I-beam on Figure A shows standard deviation based on the explanations from the original article.

Source: Cork M.J. et al., 2019.

[49]. Применение дупилумаба в сочетании с топическими ГКС приводило к статистически и клинически значимым улучшениям, в частности снижению интенсивности зуда, оценки по шкалам тревоги, депрессии и качества жизни. Авторы подчеркнули положительное влияние дупилумаба в виде достижения ремиссии при таких коморбидных состояниях, как бронхиальная астма, аллергический ринит и пищевая аллергия, объясняя данный факт воздействием препарата на механизмы воспаления 2-го типа. Кроме того, если для системных ГКС, циклоспорина, ингибиторов янус-киназ, блокаторов фактора некроза опухоли и азатиоприна характерно повышение риска развития инфекции, применение дупилумаба, напротив, сопровождалось снижением этого риска [49].

Опыт применения и исследования дупилумаба у взрослых и подростков с АтД позволил приступить к изучению безопасности и эффективности препарата у пациентов младших возрастных групп. В 2021 г. A. Paller и соавт. опубликовали результаты исследования дупилумаба в лечении пациентов в возрасте от 6 мес до 6 лет с АтД среднетяжелого и тяжелого течения [50]. В исследовании были сформированы 2 возрастные группы: в возрасте от 6 мес до 2 лет и от 2 до 6 лет. Исследуемые группы за 3 нед наблюдения продемонстрировали улучшение клинической симптоматики АтД по шкалам SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), EASI и NRS. На 4-й нед показатели клинической эффективности не имели выраженной отрицательной динамики, однако потеря эффективности была более выражена в группе с меньшей дозировкой [50].

В России дупилумаб одобрен для подкожного введения при лечении пациентов в возрасте от 6 лет и старше по показанию «АтД среднетяжелого и тяжелого течения», с 12 лет — «бронхиальная астма», с 18 лет — «полипозный риносинусит».

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение АтД является сложной и многофакторной задачей, требующей тщательной клинической оценки состояния пациента и правильного выбора терапевтической тактики. В патогенезе заболевания превалирует воспаление 2-го типа, ключевыми цитокинами которого являются IL-4 и -13. Воспаление этого типа обуславливает развитие не только АтД, но и таких заболеваний, как бронхиальная астма, пищевая аллергия, полипозный риносинусит. Превалирование воспаления 2-го типа у детей раннего возраста указывает на необходимость патогенетической терапии, направленной на ключевые звенья воспалительного каскада с участием IL-4 и -13. С этой целью в настоящее время может быть применен дупилумаб. Этот препарат, по данным многочисленных клинических исследований, показал свою эффективность и безопасность у детей с АтД при длительном применении, что позволяет его рекомендовать к использованию в клинической практике.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
- 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
- Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):668–671. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.003
- Halvorsen JA, Lien L, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2014;134(7):1847–1854. doi: 10.1038/jid.2014.70

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Н.Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма».

**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.

### DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

**Eduard T. Ambarchyan** — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Johnson & Johnson.

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

### ORCID

**Н.Н. Мурашкин**

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

**Р.В. Епишев**

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

**Д.В. Федоров**

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

**А.И. Материкин**

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

**Э.Т. Амбарчян**

<https://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>

- Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, et al. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):176–180. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2104032
- Ekbäck M, Tedner M, Devenney I, et al. Severe eczema in infancy can predict asthma development: a prospective study to the age of 10 years. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99609. doi: 10.1371/journal.pone.0099609
- Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):388–398. doi: 10.1111/pde.12867
- Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from

childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):280–285. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.018

9. Akdis CA, Arkwright PD, Brügger MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020;75(7):1582–1605. doi: 10.1111/all.14318

10. Bieber T, Traidl-Hoffmann C, Schäppi G, et al. Unraveling the complexity of atopic dermatitis: The CK-CARE approach toward precision medicine. *Allergy.* 2020;75(11):2936–2938. doi: 10.1111/all.14194

11. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, et al. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36(3):100–103. doi: 10.12788/j.sder.2017.036

12. Badloe FMS, De Vriese S, Coolens K, et al. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy.* 2020;3(10):34. doi: 10.1186/s13601-020-00338-7

13. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellingens PW, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis — PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1347–1358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010

14. Roesner LM, Heratizadeh A, Begemann G, et al. Der p1 and Der p2-Specific T Cells Display a Th2, Th17, and Th2/Th17 Phenotype in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(9):2324–2327. doi: 10.1038/jid.2015.162

15. 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

16. Schwartz C, Moran T, Saunders SP, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice with a defective skin barrier is independent of ILC2 and mediated by IL-1 $\beta$ . *Allergy.* 2019;74(10):1920–1933. doi: 10.1111/all.13801

17. Jiao Q, Qian Q, Liu C, et al. T helper 22 cells from Han Chinese patients with atopic dermatitis exhibit high expression of inducible T-cell costimulator. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):648–657. doi: 10.1111/bjd.18040

18. Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy.* 2020;75(3):546–560. doi: 10.1111/all.14027

19. Dyjack N, Goleva E, Rios C, et al. Minimally invasive skin tape strip RNA sequencing identifies novel characteristics of the type 2-high atopic dermatitis disease endotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1298–1309. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.046

20. He H, Bissonnette R, Wu J, et al. Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):199–212. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.048

21. Pavel AB, Renert-Yuval Y, Wu J, et al. Tape strips from early-onset pediatric atopic dermatitis highlight disease abnormalities in nonlesional skin. *Allergy.* 2021;76(1):314–325. doi: 10.1111/all.14490

22. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterize acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012

23. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):54–62. doi: 10.1111/all.13954

24. Yamanishi Y, Mogi K, Takahashi K, et al. Skin-infiltrating basophils promote atopic dermatitis-like inflammation via IL-4 production in mice. *Allergy.* 2020;75(10):2613–2622. doi: 10.1111/all.14362

25. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2019;11(515):eaax2945. doi: 10.1126/scitranslmed.aax2945

26. 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

27. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic variations of atopic dermatitis by age, race, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1840–1852. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.022

28. Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):99–110.e6. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.024

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

30. Margolis DJ, Mitra N, Wubbenhorst B, et al. Association of

Filaggrin Loss-of-Function Variants With Race in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(11):1269–1276. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1946

31. Brunner PM, Israel A, Zhang N, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2094–2106. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.040

32. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891

33. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, et al. The European TREATment of severe Atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):901–909. doi: 10.1111/bjd.12505

34. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: the PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):281–285. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.021

35. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888

36. 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

37. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J. 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

38. 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

39. Harb H, Chatila T. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(1):5–14. doi: 10.1111/cea.13491

40. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130–139. doi: 10.1056/NEJMoa1314768

41. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387(10013):40–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8

42. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020

43. Castro M, Corren J, Pavord I, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092

44. Rabe K, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093

45. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1

46. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(4):567–577. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x

47. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in moderate-to-severe atopic dermatitis patients enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):377–388. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.074

48. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase II a open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):85–96. doi: 10.1111/bjd.18476

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

50. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, et al. A phase 2, open-label study of single dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):464–475. doi: 10.1111/jdv.16928