

Иммунные механизмы атопического дерматита и новые подходы к таргетной биологической терапии

Н.Н. Потекаев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Г.П. Терещенко^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Р.А. Ханферьян³, <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>, khanfer1949@gmail.com

А.Л. Савастенко³, <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>, savastenko-al@rudn.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные данные об иммунопатогенезе, роли цитокинов в воспалении при атопическом дерматите. Рассматриваются патогенетические фенотипы заболевания, связанные с различными нарушениями иммунных механизмов и дисфункцией эпидермального барьера. Показано, что воспалительные процессы при атопическом дерматите реализуются, главным образом, через Th2-лимфоциты и продуцируемые ими IL-4 и IL-13, которые играют ключевую роль в каскаде аллергических реакций. Именно воздействием цитокинов IL-4 и IL-13 обусловлены основные патофизиологические механизмы, такие как уменьшение экспрессии белков эпидермального барьера и подавление терминальной дифференцировки кератиноцитов, нарушение микробиоты, ремоделирование тканей, переключение изотипа иммуноглобулинов В-лимфоцитами и синтез IgE, дегрануляция тучных клеток и базофилов, направленная миграция воспалительных клеток в ткани, зуд. Среднетяжелые и тяжелые формы атопического дерматита требуют назначения системной терапии, которая до недавнего времени была представлена неселективными иммуносупрессивными препаратами, обладающими умеренной эффективностью и выраженными побочными эффектами при их длительном применении. Современная таргетная терапия атопического дерматита предусматривает использование моноклональных антител как против провоспалительных цитокинов, так и их рецепторов. Прицельное воздействие на ключевые механизмы и мишени иммунного воспаления позволяет минимизировать возможные побочные эффекты иммуносупрессивной терапии. Описаны клинические исследования по изучению эффективности и безопасности ингибиторов IL-4 и IL-13 в терапии атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, цитокины, таргетная терапия, дупилумаб, IL-4, IL-13

Для цитирования: Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Ханферьян Р.А., Савастенко А.Л. Иммунные механизмы атопического дерматита и новые подходы к таргетной биологической терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(3):130–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-130-136>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immune mechanisms of atopic dermatitis and new approaches to targeted biological therapy

Nikolay N. Potekaev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Roman A. Khanferyan³, <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>, khanfer1949@gmail.com

Aleksey L. Savastenko³, <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>, savastenko-al@rudn.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Annotation

This review presents current data on immunopathogenesis, the role of cytokines in inflammation in atopic dermatitis (AD). The pathogenetic phenotypes of the disease associated with various abnormalities of immune mechanisms and dysfunction of the epidermal barrier are considered. The inflammatory processes in atopic dermatitis were shown to be implemented mainly through Th2-lymphocytes and IL-4 and IL-13 produced by these cells, which play a key role in the allergic cascade. It is the effects of IL-4 and IL-13 cytokines that determine the main pathophysiological mechanisms, such as decreased expression of epidermal barrier proteins and suppression of terminal differentiation of keratinocytes, microbiota disturbances, tissue remodelling, immunoglobulin isotype switching by B-lymphocytes and IgE synthesis, degranulation of mast cells and basophils, trafficking of inflammatory cells into tissues, itching. Moderate and severe forms of AD require administration of systemic therapy, which has been represented until recently by non-selective immunosuppressive drugs with moderate efficacy and pronounced side effects if they are

used for a long time. Modern targeted therapy of atopic dermatitis provides for the use of monoclonal antibodies against both pro-inflammatory cytokines and their receptors. Directional action on the key mechanisms and targets of immune inflammation can minimize possible side effects of immunosuppressive therapy. Clinical trials on the efficacy and safety of IL-4 and IL-13 inhibitors in the treatment of atopic dermatitis are described.

Keywords: atopic dermatitis, cytokines, targeted therapy, dupilumab, IL-4, IL-13

For citation: Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Khanferyan R.A., Savastenko A.L. Immune mechanisms of atopic dermatitis and new approaches to targeted biological therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-130-136>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является одним из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи с распространенностью до 25–30% среди детей и до 7–10% среди взрослых. Уровень заболеваемости в XXI в. увеличился практически во всех популяциях – не только среди детей, но и взрослого населения [1, 2]. Манифестация заболевания в большинстве случаев отмечается в первый год жизни (до 80%) и ассоциируется с частым сочетанием с пищевой аллергией, однако у 16,8% наблюдается развитие АтД после подросткового возраста [3]. Зачастую АтД является первым проявлением атопического марша с присоединением других аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит, а также эозинофильный эзофагит и гастроэнтерит, которые также относят к Т2-ассоциированным воспалительным патологическим состояниям [4–8]. Основными симптомами АтД являются экзематозные высыпания на коже в сочетании с интенсивным мучительным зудом, что оказывает значительное влияние на сон, повседневную активность, эмоциональное состояние, увеличивая вероятность тревожных и депрессивных расстройств [9, 10]. Для оценки степени тяжести АтД применяют несколько шкал, наиболее популярные из них SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и EASI (Eczema Area and Severity Index), которые объединяют ряд объективных и субъективных параметров, таких как выраженность морфологических симптомов, площадь поражения кожи и зуд. По разным данным легкое течение АтД наблюдается у 60% пациентов, почти 29% имеют среднетяжелую форму и 11% соответствуют критериям тяжелого течения [11, 12]. Степень тяжести заболевания определяет тактику и подходы к лечению, что отражено в рекомендациях по ступенчатому подходу к терапии АтД [13].

Традиционные методы лечения АтД включают местные смягчающие средства, кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. В различных комбинациях эти препараты значительно улучшают течение заболевания легкой и умеренной степени тяжести и остаются базисным методом терапии. Однако около 20% пациентов страдают среднетяжелой и тяжелой формами, когда одной из причин является развитие системного воспаления и местные методы лечения часто бывают малоэффективными [11, 14, 15].

Большинство клиницистов оправданно считают показанием к системной терапии не только распространенные поражения кожи и интермиттирующее течение, но и стойкое поражение кожи лица и видимых участков тела, рефрактерность к адекватной топической терапии, негативное влияние на психосоциальные сферы жизни, частые бактериальные, грибковые и вирусные инфекции [16]. Тяжелые и среднетяжелые формы АтД нередко сочетаются не только с другими атопическими заболеваниями, но и имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, предрасположенность к курению и злоупотреблению алкоголем, более высокий индекс массы тела и, как следствие, развитие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца [17–20]. Это позволяет назвать АтД системным заболеванием с корреляцией тяжести симптомов и влияния на качество жизни, связанное со здоровьем, что имеет важное значение с позиции необходимости системной терапии.

Традиционная системная терапия АтД подразумевает применение препаратов с иммуносупрессивным действием, таких как циклоспорин А и системные глюкокортикостероиды. Системные глюкокортикостероиды иногда применяются в рутинной практике и могут быть приемлемой опцией в некоторых случаях, например, при назначении короткими курсами для быстрого облегчения состояния при выраженном обострении. Однако их относительная эффективность и тяжелые побочные реакции ставят под сомнение пользу от их длительного применения.

Применение циклоспорина может быть эффективно при АтД, однако, согласно клиническим рекомендациям по АтД от 2020 г. и инструкции по медицинскому применению, в число противопоказаний по применению циклоспорина входит детский возраст до 18 лет [21]. Иммуносупрессивную, системную терапию АтД необходимо проводить до достижения клинической ремиссии заболевания при регулярном контроле лабораторных показателей и оценки тяжести заболевания с учетом сопутствующих заболеваний. Длительное применение циклоспорина во многом ограничено не только его умеренной эффективностью, но и большим количеством серьезных побочных эффектов и нередко требует изменения режима терапии, дозировки, вплоть до прекращения лечения [22]. Одним из важных факторов при назна-

чении системной терапии являются приверженность самих пациентов к лечению, удобство применения и безопасность лекарственных средств. Назначение неселективных иммуносупрессивных препаратов с высокими рисками развития побочных реакций зачастую приводит к отказу или самостоятельному прекращению лечения пациентами.

Применение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм при АТД показывает хорошую эффективность у некоторых пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами, однако определенные факторы, включая ряд противопоказаний, длительность наступления терапевтического эффекта, труднодоступность методики, во многом ограничивают ее применение [23].

ОСНОВНЫЕ ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Сложный патогенез АТД связан с нарушениями врожденного и адаптивного иммунных ответов, дисфункцией кожного барьера при участии факторов окружающей среды. Развитие заболевания обусловлено взаимодействием различных подтипов Тh-лимфоцитов (Th2, Th17, Th22) и других иммунокомпетентных клеток (врожденные лимфоидные клетки, дендритные клетки и клетки кожного барьера – кератиноциты). Ключевыми механизмами считают иммунную дисрегуляцию, включающую многочисленные нарушения Тh2-лимфоцитов, и выделяемые ими цитокины: интерлейкин (IL) 4, IL-5, IL-13, которые приводят к повышенной выработке IgE, усилению и поддержанию воспаления в коже и усугубляю дефекты кожного барьера [24].

Эпидермальная барьерная функция обеспечивается различными барьерными протеинами, такими как филаггрин (FLG) и лорикрин (LOR), и их белковыми продуктами, а также липидными слоями [25]. Филаггрин является одним из основных белков рогового слоя и синтезируется преимущественно в зернистом слое эпидермиса в виде предшественника – профилаггрина. При дезаминировании и разрушении филаггрина вырабатывается естественный фактор увлажнения, который играет ключевую роль в поддержании гидратации рогового слоя [26, 27]. Мутации, ведущие к нарушению функции филаггрина, являются наиболее частой генетической предрасположенностью к АТД, однако они обнаруживаются лишь у 10–40% пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АТД [28–30]. Тем не менее при АТД независимо от статуса наличия мутаций экспрессия филаггрина и других маркеров эпидермальной дифференцировки снижена как в пораженной, так и в непораженной коже. Экспрессия генов барьерной дифференцировки регулируется различными внешними и внутренними стимулами, включая Th2 (IL-4, IL-13) и Th22 (IL-22) цитокины [26, 31, 32]. Установлено, что цитокины IL-4, IL-13 посредством активации STAT6 (сигнальный белок и активатор транскрипции б) значительно снижают экспрессию ключевых структурных белков: филаггрина, лорикрина, инволюкина, кератина, что способствует тран-

сэпидермальной потере воды. Кератиноциты, дифференцированные в присутствии IL-4 и IL-13, показывают значительное подавление уровня белков эпидермиса даже у пациентов без наличия мутаций в генах эпидермальной дифференцировки, что приводит к значительному нарушению барьерной функции кожи [31, 33].

Известно, что эволюционно Т2-иммунный ответ развивался для защиты от паразитарных инфекций. Помимо Тh2-лимфоцитов, в этом иммунном ответе участвуют и другие клетки, такие как врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), тучные клетки, базофилы, которые являются источником ключевых воспалительных цитокинов (IL-4, IL-13, IL-5) [34, 35].

С помощью Тh2-цитокинов активированные В-клетки начинают синтезировать IgE, часть из которых характеризуется аутореактивностью. Дисфункция кожного барьера и колонизация *Staphylococcus aureus* способствуют прогрессированию заболевания и aberrантной продукции IgE при АТД [36].

Предполагается, что эпидермальные клетки играют важную роль в первых фазах АТД: генетически обусловленный дефект кожного барьера индуцирует продукцию медиаторов кератиноцитами в ответ на раздражение. Эти медиаторы, или аллармины, основные из которых TSLP, IL-33, IL-35, способствуют инициации местной воспалительной реакции, которая, вероятно, способствует возникновению и развитию IgE-сенсibilизации. Так, в контексте атопического воспаления встревоженные кератиноциты запускают активацию ILC2 и синтез TSLP, IL-25, IL-31, что приводит к усилению продукции IL-4/IL-13 в коже и привлечению эозинофилов, базофилов в период воспаления [37–39]. Кроме того, эти медиаторы снижают продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами, способствуя сильной колонизации кожи золотистым стафилококком. Более ранние исследования сходились на том, что АТД является Тh2-заболеванием с передачей сигналов IL-4, поскольку этот цитокин играет ключевую роль в синтезе IgE. Последние исследования убедительно показали, что IL-13 является не менее важным медиатором Тh2-ответа в коже [40]. Помимо общих с IL-4 влияний на кожный барьер и иммунное воспаление при АТД, IL-13, по всей видимости, является индуктором повышенного отложения коллагена и ремоделирования фиброзной ткани, приводя к фиброзу с избыточным отложением коллагена, что наблюдается в хронических лихенифицированных очагах кожи при АТД [41, 42]. Также предполагают, что IL-4 и IL-13, наряду с IL-31, могут стимулировать периферические нейроны, чувствительные к зуду [43]. Хронический интенсивный зуд, который наблюдается у больных с АТД, вносит вклад в формирование своего рода порочного круга. Цитокины IL-4, IL-13 и IL-22 подавляют экспрессию структурных белков эпидермиса и ухудшают состояние кожного барьера. Кератиноциты выделяют воспалительный медиатор TSLP, который усиливает Т2 иммунный ответ, и медиаторы зуда (субстанция Р, фактор роста нервов и др.). Расчесывание вследствие интенсивного зуда еще больше ухудшает дисфункцию кожного барьера, а эмоциональный дистресс спо-

способствует нарушению нейровегетативной регуляции и усилению ощущения зуда [44].

Последние достижения молекулярно-генетических исследований позволяют говорить об АтД как о гетерогенном заболевании с наличием нескольких подтипов. При АтД преобладает Т2-воспаление, но также наблюдаются выраженная клеточная инфильтрация кожи или повышенный уровень синтеза цитокинов и хемокинов, продуцируемых Th1-, Th17- и Th22 субпопуляциями лимфоцитов. Показано, что при некоторых подтипах АтД, помимо Th2-лимфоцитов, существенную роль играют Th17- и Th22-лимфоциты, выделяющие цитокины IL-17, IL-19 и IL-22. При этом Th17- и Th22-подтипы демонстрируют сходную активацию с Th2 субпопуляцией лимфоцитов [45, 46]. По сравнению со взрослыми у детей наблюдается низкая экспрессия Th1-цитокинов и хемокинов в коже, и, наоборот, цитокины и хемокины, продуцируемые Th2-клетками, обнаруживаются в детской коже в более высоких уровнях по сравнению со взрослыми. Наряду с этим показано, что маркеры, связанные с Th17/Th22 субпопуляциями, включая антимикробные пептиды, связанные с IL-17, у детей с АтД обнаруживаются в большей степени, чем у взрослых, и их уровень нередко доходит до уровней, часто сравнимых с таковыми у взрослых с псориазом [47].

Необходимо отметить, что IgE-опосредованный механизм не является обязательным условием развития АтД, и на основании уровня IgE в сыворотке крови можно выделить две группы: внешний (extrinsic) и внутренний (intrinsic) АтД. В отличие от внутреннего АтД, внешний тип, который встречается в большинстве случаев (80%), обычно связан с гиперпродукцией IgE и эозинофилией в сыворотке крови, личным и семейным atopическим анамнезом, более тяжелым течением заболевания, что обусловлено также выраженными нарушениями кожного барьера с большей долей мутаций филагрина и повышенной трансэпидермальной потерей воды [46, 48].

Системный характер АтД подтверждают исследования, в которых показано, что активация иммунной системы выходит далеко за пределы только пораженной кожи. У пациентов с АтД выявляются специфические воспалительные маркеры не только в очагах поражения, но и в видимых здоровых участках кожи, а также в сыворотке крови. Интересно, что у младенцев с ранним началом заболевания еще до появления высыпаний в коже выявляются значительная гиперплазия и активация цитокинов, в частности TSLP, который является основным одним из инициаторов Th2 клеточной дифференцировки наряду с IL-4 [49, 50].

СОВРЕМЕННАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Успехи, достигнутые в последние годы в лечении другого широко распространенного воспалительного иммуноопосредованного кожного заболевания – псориаза – с применением специфических ингибиторов цитокинов, во многом способствовали разработке методов иммунобиотерапии АтД [51, 52]. Новые классы системных методов

лечения АтД представлены биологическими препаратами, которые представляют собой моноклональные антитела, блокирующие ключевые цитокины воспаления или рецепторы к ним. Учитывая многочисленные эффекты IL-4 и IL-13 в механизмах развития и течения АтД, включая нарушение кожного барьера, индукцию бактериального связывания и колонизации, а также привлечение воспалительных клеток, эти цитокины и их рецепторы являются привлекательными кандидатами терапевтического нацеливания. Действительно, за последние годы было разработано несколько терапевтических подходов, направленных на ингибирование этих цитокинов, и дупилумаб является первым биологическим препаратом, одобренным для лечения АтД от среднетяжелой до тяжелой степени [53, 54].

Дупилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG4, которое взаимодействует с альфа-цепью рецептора IL-4R (IL-4R α), общей для обоих рецепторов IL-4 и IL-13. Блокирование передачи сигналов IL-4R подавляет Т2-воспаление при воспалительных заболеваниях, таких как АтД, бронхиальная астма и хронический полипозный риносинусит [55–58]. Хотя повышенные уровни IL-4 и IL-13 цитокинов были описаны у пациентов с АтД еще в 1994 г., целевое действие и доказанная клиническая эффективность антагониста альфа-субъединицы рецептора IL-4 дупилумаба позволили подтвердить важность Т2 иммунного пути в патогенезе заболевания. Рецептор IL-4 и IL-13 имеют общую субъединицу рецептора – IL4R α (рецептор типа II), связываясь с которым, они посредством передачи сигналов через янус-киназу (JAK) 1 и JAK2/ТYK2 активируют пути транскрипции STAT. Клинически доказанное эффективное воздействие дупилумаба на основные патофизиологические механизмы иммунного Т2-воспаления сочетается с низкой частотой побочных эффектов. В настоящее время продолжаются исследования по оценке эффективности и безопасности применения дупилумаба при других Т2-воспалительных заболеваниях. [55].

Дупилумаб впервые был одобрен в FDA в 2017 г. и в настоящее время во всем мире является препаратом для системной терапии АтД первой линии. В США дупилумаб показан для лечения пациентов с умеренным и тяжелым АтД при недостаточном контроле заболевания с помощью топической лекарственной терапии или наличии к ним противопоказаний; в Японии также рекомендуется в случае неэффективности других местных методов лечения, а в Европе показан пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением, являющихся кандидатами на системную терапию [59]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, дупилумаб также является одним из основных средств системной терапии АтД для пациентов со средней и тяжелой степенью заболевания. Дупилумаб показал высокую клиническую эффективность в масштабных независимых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Так, в третьей фазе исследований SOLO 1 и 2, CHRONOS, CAFÉ на фоне применения дупилумаба отмечались устойчивое увеличение частоты достижения оценки по шкале глобальной оценки исследователя IGA (Investigator Global

Assessment) 0–1 и частоты достижения показателя EASI-75. Среди побочных эффектов чаще наблюдались реакции в месте инъекции (около 8%), конъюнктивит (8,2%), реже регистрировались местные реакции в виде покраснения, отечности и зуда, боль в горле, респираторные инфекции, эпизоды герпетических высыпаний в области рта. При этом частота кожных инфекционных осложнений АТД, включая герпетиформную экзему, достоверно снижалась в сравнении с группой плацебо [60–62].

Дупилумаб оценивался более чем в 30 клинических исследованиях с участием более 7 тыс. пациентов, в т. ч. в возрасте от 12 до 17 лет при среднетяжелом и тяжелом АТД. В течение 52 нед. профиль безопасности применения дупилумаба у пациентов детского возраста соответствовал профилю безопасности в исследованиях с участием взрослой популяции. По шкале оценки площади и степени тяжести экземы (EASI) у пациентов контрольной группы наблюдалось трехкратное улучшение по сравнению с группой плацебо. Отмечалось более чем в 10 раз больше пациентов, достигших полной ремиссии кожного процесса, и в 7 раз больше пациентов, сообщивших об уменьшении или прекращении зуда, в сравнении с группой плацебо¹. По результатам исследования LIBERTY AD ADOL у подростков на фоне применения дупилумаба отмечалось выраженное снижение баллов по шкалам тяжести IGA, EASI и SCORAD, значимое снижение выраженности зуда (по шкале Peak Pruritus NRS) и статистически и клинически достоверное устойчивое повышение качества жизни (согласно индексам и опросникам CDLQI (The Children's Dermatology Life Quality Index), POEM (Patient Oriented Eczema Measure), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)) [63, 64]. В настоящее время с успешным результатом завершены клинические исследования 3-й фазы, и препарат дупилумаб одобрен в России для лечения неконтролируемого среднетяжелого и тяжелого АТД у пациентов в возрасте с 6 лет [65].

Таким образом, большое количество клинических исследований показало хорошую эффективность и высокий профиль безопасности дупилумаба, однако именно накопленные к настоящему времени данные о его применении в реальной клинической практике, приверженности пациентов к лечению в условиях, не связанных с клиническими испытаниями, переносимости при длительном применении, позволяют считать дупилумаб современным препаратом для системного лечения АТД с высокой терапевтической эффективностью и низкой частотой побочных эффектов. По данным немецкого регистра атопической экземы TREAT, через 3 мес. от начала лечения дупилумабом доля пациентов, достигших показателя EASI-50, EASI-75 и EASI-90 (улучшение показателя EASI на 50, 75 и 90% и более, соответственно) составила 77,1, 57,1 и 25,7% соответственно. Через 6 мес. соответствующие показатели составили 85, 52 и 32%. Показателей индекса IGA 0–1 (т. е. чистая или практически чистая кожа) удалось достичь у 29,5% через 3 мес. и у 33% через 6 мес. Средние

числовые показатели интенсивности зуда через 6 мес. лечения улучшились на 72,2%. Побочные эффекты от лечения в виде конъюнктивита наблюдались у 13,3% через 3 мес. и у 23% пациентов через 6 мес. после начала терапии [66]. В другом сообщении представлены данные о 70 пациентах, получавших дупилумаб, среди них через 6 мес. у 60–70% отмечались улучшение состояния кожи и снижение зуда [67]. Точных опубликованных сведений о приверженности пациентов к лечению не представлено, однако, исходя из плановых посещений и анализа по выполнению рекомендаций специалистов, можно сказать о более чем 90%-й комплаентности. В настоящее время в эпоху пандемии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 вопросы безопасности и повышенных рисков инфицирования у пациентов, получающих системную терапию, особенно актуальны. На сегодняшний день повышенного риска инфицирования у пациентов, принимающих дупилумаб, не наблюдается [68–70]. В отличие от других таргетных препаратов, в период лечения дупилумабом скрининг и лабораторный мониторинг на туберкулез, гепатиты В и С не требуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярная неоднородность АТД и новые возможные терапевтические мишени для инновационных методов лечения являются важнейшим предметом современных исследований. На сегодняшний день активация Т2 иммунной оси однозначно признана ведущей и является общей молекулярной чертой для всех подтипов АТД. Различные варианты АТД в настоящее время рассматриваются как единая нозологическая форма, требующая общих подходов к терапии. Учитывая многочисленные эффекты IL-4 и IL-13 в патофизиологии АТД, в т. ч. в нарушении кожного барьера, индукции бактериального инфицирования и привлечении воспалительных клеток, раннее блокирование иммунного Т2-воспаления предотвращает цитокиновый каскад и активацию сопутствующих клеток в органах-мишенях. Несмотря на то что основной механизм действия дупилумаба напрямую связан с подавлением эффектов ключевых Т2-цитокинов, установлено, что он также приводит к подавлению синтеза некоторых маркеров, продуцируемых Th17 и Th22 субпопуляциями, что доказывает его более широкие фармакологические эффекты, выходящие за рамки только прямого ингибирования IL-4 и IL-13 цитокинов [71]. Активация Т2 сигнального пути включает и другие важные иммунные механизмы, отличные от IL-4 и IL-13, такие как пути продукции IL-31, TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин, способствующий дифференцировке Т-лимфоцитов в Th2-клетки) и др., что обуславливает необходимость дальнейших научных и клинических исследований для анализа более глубоких патофизиологических механизмов развития и течения АТД и последующей разработки новых биотерапевтических подходов лечения [47].



Поступила / Received 14.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022
Принята в печать / Accepted 07.02.2022

¹ FDA approves Dupixent® (dupilumab) for moderate-to-severe atopic dermatitis in adolescents. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-dupixent-dupilumab-moderate-severe-atopic/>.

1. Yew Y.W., Thyssen J.P., Silverberg J.I. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):390–401. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.035>.
2. Bylund S., Kobyletzki L.B., Svalstedt M., Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>.
3. Sugita K., Akdis C.A. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020;69(2):204–214. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.013>.
4. Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131–137. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.037>.
5. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):1–10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
6. Ridolo E., Melli V., De' Angelis G., Martignago I. Eosinophilic disorders of the gastro-intestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:17. <https://doi.org/10.1186/s12948-016-0055-y>.
7. Guarino M.P., Cicala M., Behar J. Eosinophilic esophagitis: New insights in pathogenesis and therapy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):66–77. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i1.66>.
8. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ramos M., Spergel J.M. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1528–1533. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.010>.
9. Yu S.H., Attarian H., Zee P., Silverberg J.I. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2016;27(2):50–58. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000161>.
10. Yu S.H., Silverberg J.I. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults. *J Invest Dermatol*. 2015;135(12):3183–3186. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.337>.
11. Chiesa Fuxench Z.C., Block J.K., Boguniewicz M., Boyle J., Fonacier L., Gelfand J.M. et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):583–590. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.028>.
12. Silverberg J.I., Simpson E.L. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis*. 2014;25(3):107–114. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000034>.
13. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. 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. <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>.
14. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729–747. <https://doi.org/10.1111/jdv.13599>.
15. Ungar B., Garcet S., Gonzalez J., Dhingra N., Correa da Rosa J., Shemer A. et al. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):603–613. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.09.037>.
16. Simpson E.L., Bruin-Weller M., Flohr C., Ardern-Jones M.R., Barbarot S., Deleuran M. et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):623–633. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.042>.
17. Silverberg J.I., Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):721–728.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.023>.
18. Zhang A., Silverberg J.I. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):606–616.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.12.013>.
19. Silverberg J.I., Becker L., Kwasy M., Menter A., Cordero K.M., Paller A.S. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(2):144–152. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3059>.
20. Hjuler K.F., Böttcher M., Vestergaard C., Deleuran M., Raaby L., Bøtker H.E. et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis. *Am J Med*. 2015;128(12):1325–1334.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.05.041>.
21. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.: 2021. 81 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
22. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaïtov R.M., Ilyina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchyan E.T. et al. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
23. Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S65–S76. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.011>.
24. Johnson B.B., Franco A.I., Beck L.A., Prezzano J.C. Treatment-resistant atopic dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:181–192. <https://doi.org/10.2147/CCID.S163814>.
25. Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol*. 2017;48:68–73. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.008>.
26. Furue M., Tsuji G., Mitoma C., Nakahara T., Chiba T., Morino-Koga S., Uchi H. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci*. 2015;80(2):83–88. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.07.011>.
27. Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M., Selvakumar T.A., McPherson T., Taylor S., Ogg G.S. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*. 2012;21(2):104–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x>.
28. Bin L., Leung D.Y. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0158-5>.
29. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441–446. <https://doi.org/10.1038/ng1767>.
30. Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A., Campbell L.E., Pohler E., Kezic S. et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):98–104. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.342>.
31. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>.
32. Howell M.D., Kim B.E., Gao P., Grant A.V., Boguniewicz M., De Benedetto A. et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150–155. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.031>.
33. Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M., Taylor S., Ogg G.S. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):492–498. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10400.x>.
34. Takei K., Mitoma C., Hashimoto-Hachiya A., Uchi H., Takahara M., Tsuji G. et al. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol*. 2015;42(2):171–180. <https://doi.org/10.1111/1546-8138.12717>.
35. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. <https://doi.org/10.1038/nrd4624>.
36. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. <https://doi.org/10.1080/17446666X.2017.1298443>.
37. Furue M., Chiba T., Tsuji G., Ulzji D., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Kadono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017;66(3):398–403. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>.
38. Saunders S.P., Moran T., Floudas A., Wurlod F., Kaszklikowska A., Salimi M. et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):482–491. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.045>.
39. Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of retinoic acid inhibition. *Cell Tissue Res*. 2013;351(2):289–300. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1558-1>.
40. Furio L., de Veer S., Jaillet M., Briot A., Robin A., Deraison C., Hovnanian A. Transgenic kallikrein 5 mice reproduce major cutaneous and systemic hallmarks of Netherton syndrome. *J Exp Med*. 2014;211(3):499–513. <https://doi.org/10.1084/jem.20131797>.
41. Bao K., Reinhardt R.L. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*. 2015;75(1):25–37. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.05.008>.
42. He C.H., Lee C.G., Dela Cruz C.S., Lee C.M., Zhou Y., Ahangari F. et al. Chitinase 3-like 1 regulates cellular and tissue responses via IL-13 receptor $\alpha 2$. *Cell Rep*. 2013;4(4):830–841. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.07.032>.
43. Oh M.H., Oh S.Y., Yu J., Myers A.C., Leonard W.J., Liu Y.J. et al. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol*. 2011;186(12):7232–7242. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100504>.
44. McCormick S.M., Heller N.M. Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. *Cytokine*. 2015;75(1):38–50. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.05.023>.
45. Klasa B., Cichożka-Jarosz E. Atopic Dermatitis – Current State of Research on Biological Treatment. *J Mother Child*. 2020;24(1):53–66. <https://doi.org/10.54763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010>.
46. Noda S., Suárez-Fariñas M., Ungar B., Kim S.J., de Guzman Strong C., Xu H. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.015>.
47. Suárez-Fariñas M., Dhingra N., Gittler J., Shemer A., Cardinale I., de Guzman Strong C. et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):361–370. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.046>.
48. Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):28–35. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.005>.

48. Martel B.C., Litman T., Hald A., Norsgaard H., Lovato P., Dyring-Andersen B. et al. Distinct molecular signatures of mild extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2016;25(6):453–459. <https://doi.org/10.1111/exd.12967>.
49. Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y., Czarnowicki T., Huynh T., Tran G. et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1639–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.013>.
50. Kim J., Kim B.E., Lee J., Han Y., Kim H. et al. Epidermal thymic stromal lymphopoietin predicts the development of atopic dermatitis during infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1282–1285.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1306>.
51. Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. Systemic therapies in atopic dermatitis: The pipeline. *Clin Dermatol.* 2017;35(4):387–397. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.012>.
52. Noda S., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):324–336. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.015>.
53. Moyle M., Cevikbas F., Harden J.L., Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol.* 2019;28(7):756–768. <https://doi.org/10.1111/exd.13911>.
54. Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1723–1734. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.004>.
55. Harb H., Chatila T.A. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(1):5–14. <https://doi.org/10.1111/cea.13491>.
56. Massoud A.H., Charbonnier L.M., Lopez D., Pellegrini M., Phipatanakul W., Chatila T.A. An asthma-associated IL4R variant exacerbates airway inflammation by promoting conversion of regulatory T cells to TH17-like cells. *Nat Med.* 2016;22(9):1013–1022. <https://doi.org/10.1038/nm.4147>.
57. Thaçi D., Simpson E.L., Beck L.A., Bieber T., Blauvelt A., Papp K. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00388-8).
58. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>.
59. Deleuran M., Thaçi D., Beck L.A., de Bruin-Weller M., Blauvelt A., Forman S. et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):377–388. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.074>.
60. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., Cather J.C., Weisman J., Pariser D. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1).
61. De Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., Reich K., Cork M.J., Radin A. 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. <https://doi.org/10.1111/bjd.16156>.
62. Gooderham M.J., Hong H.C., Eshtiaghi P., Papp K.A. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3 Suppl 1):S28–S36. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022>.
63. Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Boguniewicz M., Sher L., Gooderham M.J. 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. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>.
64. Paller A.S., Bansal A., Simpson E.L., Boguniewicz M., Blauvelt A., Siegfried E.C. et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):119–131. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00478-y>.
65. Paller A.S., Siegfried E.C., Thaçi D., Wollenberg A., Cork M.J., Arkwright P.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. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>.
66. Abraham S., Haufe E., Harder I., Heratizadeh A., Kleinheinz A., Wollenberg A. et al. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATGermany. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):382–384. <https://doi.org/10.1111/bjd.18958>.
67. Ruiz-Villaverde R., Dominguez-Cruz J., Armario-Hita J.C., Martinez-Pilar L., Alcantara-Luna S., Pereyra-Rodriguez J.J. Dupilumab: short-term effectiveness and security in real clinical practice – A retrospective multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):e21–e22. <https://doi.org/10.1111/jdv.15118>.
68. Carugno A., Raponi F., Locatelli A.G., Vezzoli P., Gambini D.M., Di Mercurio M. et al. No evidence of increased risk for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in patients treated with Dupilumab for atopic dermatitis in a high-epidemic area – Bergamo, Lombardy, Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e433–e434. <https://doi.org/10.1111/jdv.16552>.
69. Ceryn J., Niedzwiedz M., Skibińska M., Ciężńska M., Lesiak A., Narbutt J. COVID-19 in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: Three Cases and a Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:1131–1138. <https://doi.org/10.2147/CCID.S321003>.
70. Kridin K., Schonmann Y., Solomon A., Onn E., Bitan D.T., Weinstein O., Cohen A.D. Risk of COVID-19 and its complications in patients with atopic dermatitis undergoing dupilumab treatment—a population-based cohort study. *Immunol Res.* 2022;70(1):106–113. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09234-z>.
71. Hamilton J.D., Suárez-Fariñas M., Dhingra N., Cardinale I., Li X., Kostic A. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.013>.
72. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., Kabashima K., Irvine A.D. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>.

Информация об авторах:

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; klinderma@mail.ru

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром «Клиника аллергических болезней кожи» филиала «Юго-Западный», Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; доцент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; gala_ter@mail.ru

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор Медицинского института, Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; khanfer1949@gmail.com

Савастенко Алексей Леонидович, заведующий учебной частью кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; savastenko-al@rudn.ru

Information about authors:

Nikolay N. Potekae, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center “Clinic of Allergic Skin Diseases” of the South-West Branch, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Allergology with a Course in Immunology, Medical Institute, Peoples’ Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; gala_ter@mail.ru

Roman A. Khanferyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Medical Institute, Peoples’ Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; khanfer1949@gmail.com

Aleksey L. Savastenko, Head of the Educational Department of the Department of Dermatovenereology and Allergology with a Course of Immunology of the Medical Institute, Peoples’ Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; savastenko-al@rudn.ru