

Дупилумаб в лечении тяжелого атопического дерматита и респираторной аллергии: клиническое наблюдение

И.А. Афонина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9147-169X>, shmaneva@list.ru

С.А. Шкодкина, <https://orcid.org/0000-0001-5622-5960>

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Резюме

Возросшая частота развития аллергических заболеваний представляет собой значительную медико-социальную проблему. В частности, атопический дерматит, являющийся хроническим зудящим иммуноопосредованным воспалительным дерматозом, характеризуется Th2-фенотипом иммунного ответа, нередко ассоциирован с другими формами аллергопатологии и может являться пусковым механизмом развития атопического марша. Таргетная терапия препаратами моноклональных антител, направленная на ключевые звенья патогенеза аллергических заболеваний, показывает достаточную эффективность и высокий профиль безопасности. Так, дупилумаб, α -антагонист рецептора интерлейкина 4, ингибирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 посредством блокады общей субъединицы ИЛ-4 α , что приводит к отрицательной модуляции Th2-иммунного ответа. В статье рассмотрены современные представления о патогенезе аллергического Th2-зависимого воспаления, о ключевых механизмах формирования атопического дерматоза и его роли в индуцировании прогрессивного течения атопии. Приведен клинический пример успешного лечения ребенка 8 лет с атопическим дерматитом тяжелого течения, среднетяжелой, частично контролируемой бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и мультисенситизацией к пищевым и пыльцевым аллергенам. Достигнутые результаты позволяют оценить проводимое лечение как высокоэффективное. На фоне включения в комплексную терапию дупилумаба удалось добиться устойчивой ремиссии в течении атопического дерматита и бронхиальной астмы. Индекс SCORAD, составляющий до начала лечения дупилумабом 66,8 баллов, снизился до 8,9 баллов. Включение в арсенал лечения новых терапевтических опций, таких как таргетная терапия препаратом дупилумаб, позволяет эффективно управлять течением аллергических заболеваний, снижая их тяжесть и увеличивая продолжительность ремиссии. Дупилумаб в качестве монотерапии или при одновременном применении топических кортикостероидов может значительно улучшить клинические исходы и качество жизни у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и атопическим дерматитом средней и тяжелой степени.

Ключевые слова: атопический дерматит, бронхиальная астма, атопический марш, биологическая терапия, ИЛ-4, ИЛ-13, дупилумаб

Для цитирования: Афонина ИА, Шкодкина СА. Дупилумаб в лечении тяжелого атопического дерматита и респираторной аллергии: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2024;18(1):222–226. <https://doi.org/10.21518/ms2023-477>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dupilumab in the treatment of severe atopic dermatitis and respiratory allergy: a case report

Irina A. Afonina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9147-169X>, shmaneva@list.ru

Svetlana A. Shkodkina, <https://orcid.org/0000-0001-5622-5960>

Oryol State University named after I.S. Turgenev; 95, Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia

Abstract

The use of biological targeted therapy for allergic diseases has significantly increased the effectiveness of the treatment of patients with atopic dermatitis, bronchial asthma, and combined allergopathology. Dupilumab, a monoclonal antibody drug that blocks signaling from IL-4 and IL-13, is one of the options for biological therapy aimed at modifying the Th2 immune response. The article discusses current ideas about the pathogenesis of allergic Th2-dependent inflammation, about the key mechanisms of the formation of atopic dermatosis and its role in inducing the progressive course of atopy. A clinical example of successful treatment of an 8-year-old child with severe atopic dermatitis, moderate partially controlled bronchial asthma, allergic rhinitis, and multisensitization to food and pollen allergens is given. The use of biological targeted therapy with dupilumab made it possible to achieve sustainable remission in the course of atopic dermatitis and bronchial asthma. The SCORAD index, which was 66.8 points before dupilumab treatment, decreased to 8.9 points. Immunobiological therapy with an IL-4R α inhibitor, dupilumab, is indicated for patients with moderate to severe allergic diseases when it is not possible to achieve adequate control with standard treatment methods. The presented clinical case of the use of the drug contributes to the study of the clinical efficacy and safety of dupilumab during its long-term use.

Keywords: atopic dermatitis, bronchial asthma, atopic march, biological therapy, IL-4, IL-13, dupilumab

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия аллергических заболеваний, с которой столкнулось человечество, остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку количество пациентов с аллергопатологией продолжает неуклонно увеличиваться. Это гетерогенная группа заболеваний, имеющая общие фундаментальные механизмы аллергического воспаления.

Согласно многочисленным иммунологическим и генетическим исследованиям, ключевым механизмом патогенеза аллергического воспаления является путь активации рецептора интерлейкина 4 (IL-4R). Центральная роль этого пути в формировании аллергической реакции опосредована лигандами для IL-4R—IL-4 и IL-13 – ключевыми игроками в организации аллергической реакции. Ось IL-4/IL-13/IL-4R способствует дифференцировке Т-хелперов типа 2 (Th2), которые опосредуют проаллергический адаптивный иммунный ответ [1–4]. Результатом является поражение тканей-мишеней и развитие клинических проявлений аллергических заболеваний.

Установлен канонический сигнальный путь активации IL-4R. Как только IL-4 или IL-13 связывается с рецептором, IL-4R запускает трансфосфорилирование и активацию рецепторных протеинкиназ семейства Janus (JAKs), включая JAK1, JAK3 и JAK2. Активация JAK инициирует каскад фосфорилирования специфических остатков тирозина в цитоплазматическом домене IL-4R α , что позволяет рекрутировать преобразователь сигнала транскрипционного фактора и активатор транскрипции STAT6, что приводит к иницированию регулируемых им программ транскрипции [5]. Помимо канонического, определены и иные пути реализации воспаления при аллергии: через связывание белков инсулинового рецептора 1/2 (IRS1/2) и активацию карбоксилированного тирозина (Y713) IL-4R α [6, 7]. В работах M. Noval Rivas et al. была показана роль врожденных лимфоидных клеток (ILC) в патогенезе астмы и пищевой аллергии [8]. Так, ILC способны к выработке большого количества IL-13 и IL-4, что, в свою очередь, влияет на функцию и активность клеток Th2.

Также было показано, что канонический сигнальный путь активации IL-4R не только активирует эффекторные механизмы проаллергического Th2-зависимого иммунного ответа, но и способствует модуляции иммунной толерантности, изменяя функциональную активность Т-регуляторных клеток (Treg), что может иметь решающее значение для реализации хронического аллергического воспаления [8, 9].

Таким образом, многовекторность оси IL-4/IL-13/IL-4R в формировании и поддержании воспаления при аллергических заболеваниях определяет ее как ключевую мишень для прецизионной медицины, что способствует

повышению эффективности лечения и совершенствованию стратегии менеджмента хронического заболевания.

Препараты моноклональных антител как вариант таргетной терапии все чаще применяются в терапии иммунопатологических состояний. Так, дупилумаб стал одним из наиболее успешных препаратов, направленных на блокаду активации IL-4R через IL-4 и IL-13 [1, 10–13]. Дупилумаб, зарегистрированный в 2017 г. FDA и EMA, является рекомбинантным моноклональным человеческим антителом класса IgG4, которое связывает IL-4R α . В многочисленных исследованиях было показано, что дупилумаб ингибирует передачу сигналов IL-4R, индуцированных как IL-4, так и IL-13, и снижает Th2-воспаление при различных аллергических патологиях [14–16]. Высокий профиль эффективности и безопасности дупилумаба был подтвержден рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями фазы III SOLO1 и SOLO2 продолжительностью 16 нед., в которых участвовали взрослые пациенты со среднетяжелым и тяжелым, недостаточно контролируемым АД [17]. В 2019 г. препарат получил регистрацию в Российской Федерации и был включен в утвержденные Минздравом РФ Клинические рекомендации по atopическому дерматиту (при среднетяжелом и тяжелом течении АД у пациентов с 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими глюкокортикостероидами или при наличии противопоказаний к их применению) и бронхиальной астме (в качестве дополнительной терапии БА среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов с 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или с гормонозависимой бронхиальной астмой) [18, 19].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ИНИЦИАЦИЯ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

Атопический дерматит (АД) – широко распространенный дерматоз (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), которому подвержены лица обоих полов в разных возрастных группах. Однако атопический дерматит в детском возрасте встречается до 10 раз чаще, чем у взрослых [20]. АД – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [18].

Из-за хронического характера течения и частых рецидивов АД может стать тяжелым бременем, особенно для пациентов, применяющих длительную системную терапию. Зуд и поражения кожи вызывают нарушения сна, беспокойство, депрессию и низкую самооценку, ставя под угрозу качество жизни пациентов и их семей. В исследованиях P.E. Beattie et al. нарушение сна было оценено как второй по величине фактор, приводящий

к ухудшению качества жизни у детей с АД [21, 22]. Показано, что дети с АД имеют более низкое качество жизни, чем дети с другими хроническими заболеваниями кожи, такими как псориаз, крапивница и акне, а также другими хроническими заболеваниями, такими как заболевания почек, муковисцидоз, эпилепсия и диабет [14, 22].

Патогенез АД, наряду с повышенной колонизацией золотистым стафилококком, активированным иммунным ответом Th2-типа с сенсибилизацией к аллергенам, повышением уровня IgE и эозинофилией крови, включает изменения барьерной функции кожи, в половине случаев связанные с мутациями в гене белка филагрина (FLG) [23–25]. Филаггрин крайне важен для формирования кожного барьера, он играет основную роль в терминальной дифференцировке эпидермиса. Этот структурный белок был впервые идентифицирован в 1977 г., он вызывает агрегацию и уплотнение промежуточных волокон кератина. Мутация в гене, кодирующем филаггрин, может приводить к снижению барьерных свойств кожи, что позволяет антигенам проникать в глубокие слои кожи и взаимодействовать с факторами врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя сенсибилизации и запуску каскада аллергических реакций. Эти процессы существенно влияют на пенетрантность, тяжесть и траекторию развития патологии [23–25].

Атопический дерматит может быть ассоциирован с респираторной аллергией. Для описания последовательного развития бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) у пациентов с атопическим дерматитом и пищевой аллергией используется концепция «атопического марша» [26–28]. Это позволяет предположить, что АД играет иницирующую роль в этом процессе. Недавние исследования продемонстрировали, что носители мутаций FLG имеют более высокий риск прогрессирования атопического дерматита, развития бронхиальной астмы и аллергического ринита [25]. Филаггрин не экспрессируется в слизистой оболочке бронхов, носа или желудочно-кишечного тракта. Вероятно, механизм, с помощью которого мутации FLG способствуют развитию пищевой и респираторной аллергии, заключается в системной сенсибилизации к аллергенам, проникающим через нарушенный кожный барьер, а не через слизистые оболочки [3, 25–29].

Таким образом, адекватное своевременное лечение АД, особенно в детском возрасте, способствующее восстановлению и поддержанию эпидермального барьера, увеличивает шансы предотвратить последующее развитие «атопического марша» и сочетается с новой парадигмой применения проактивного подхода к лечению атопического дерматита. Сочетанные формы АД и респираторной аллергии имеют общие звенья патогенеза, которые могут выступать мишенью для таргетной терапии. Многочисленные исследования показали, что применение препарата моноклональных антител дупилумаба является одним из наиболее успешных методов лечения аллергического воспаления Th2-типа, включая атопический дерматит, бронхиальную астму, аллергический ринит, полипоз носа, эозинофильный эзофагит [30–34].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка С., 8 лет, наблюдается у аллерголога-иммунолога с раннего возраста. Диагноз на момент наблюдения: «Атопический дерматит, детская форма, диффузный, тяжелое течение. Бронхиальная астма, атопическая форма, средней степени тяжести, частично контролируемая, персистирующий аллергический ринит, аллергия к пыльце березы и луговых трав. Множественная перекрестная пищевая аллергия».

Ребенок от вторых нормальных родов, на грудном вскармливании до 18 мес., проявления атопического дерматита с 2 мес. жизни, с эпизодами обострения во время введения прикормов. С 2-летнего возраста стали отмечаться рецидивы бронхообструкции 2–3 раза в год, в этот же период наблюдается у отоларинголога с аллергическим ринитом, гипертрофией аденоидов 2-й степени. До 6 лет проявления АД локализовались на лице, сгибах, дистальных отделах конечностей. В 5 лет, в весенний период, появились признаки обострения аллергического ринита, атопического дерматита и развился бронхообструктивный синдром. В дальнейшем обострения в апреле-мае повторялись ежегодно.

В феврале 2020 г. в связи с развитием приступа удушья поступает в стационар, где был впервые выставлен диагноз бронхиальной астмы. Выписана с рекомендациями базисной терапии будесонидом и монтелукастом. В это же время происходит увеличение площади АД до 50%, обострения трудно поддаются купированию, беспокоит мучительный кожный зуд. Проводится алергодиагностика, определение специфических иммуноглобулинов E, выявлен VI класс сенсибилизации (более 100 кU/l) к пыльце березы, эпителию кошки, IV класс (17,5–52,4 кU/l) – к клещам *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus*, яблоку, моркови, фундуку, белку куриного яйца, III класс (3,5–17,5 кU/l) – к луговым травам, пшеничной муке, рису, персику. Компонентная диагностика не проводилась.

В октябре 2020 г. сделана попытка проведения курса аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергеном пыльцы березы, который привел к обострению АД, АСИТ была отменена. В январе 2021 г. у ребенка развивается обострение АД и признаки неконтролируемой БА, с которыми не удалось справиться стандартной терапией, потребовалось назначение системных глюкокортикостероидов (преднизолон 0,5 мг/кг в сутки с постепенной отменой). Продолжается использование эомелентов 2–3 раза в день, наружная терапия топическими ГКС и такролимусом, а также антигистаминные препараты для облегчения выраженного зуда кожных покровов. Кратковременная ремиссия АД была достигнута только при применении преднизолона. Продолжена базисная терапия БА комбинированным препаратом будесонид/формотерол 80/4,5 мкг x 2 раза в сутки, проводятся курсы интраназальных ГКС по поводу аллергического ринита.

В марте 2021 г. вновь обострение АД, потребовавшее приема преднизолона. В апреле 2021 г., в связи с тяжелым течением АД, частыми обострениями,

комбинированным аллергическим заболеванием кожи и респираторного тракта (БА + АР), была рекомендована терапия дупилумабом в дозе 300 мг п/к каждые 4 нед. В октябре 2021 г. было начато лечение с введения нагрузочной дозы 600 мг, затем в рекомендованной дозе 300 мг ежемесячно. Побочных реакций на лечение в течение года терапии не отмечалось. В течение первых 5 мес. применения отмечалась эозинофилия периферической крови до 550–670 кл/мкл, затем показатели снизились до 220–340 кл/мкл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Достигнутые результаты позволяют оценить проводимое лечение как высокоэффективное: после 3 инъекций высыпания на коже разрешились полностью. Индекс SCORAD, составляющий до начала лечения дупилумабом 66,8 баллов, снизился до 8,9 баллов, рецидивов в течение года не было, обострений бронхиальной астмы и аллергического ринита, в т. ч. и в период поллинии березы, не отмечалось. На фоне применения дупилумаба была расширена диета ребенка, нормализовался сон и психоэмоциональное состояние, отменены другие лекарственные средства.

Приведенные в клиническом наблюдении результаты лечения соответствуют выводам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фазы III SOLO1 и SOLO2 [17].

Опубликованные ранее работы российских исследователей не противоречат приведенному нами клиническому наблюдению. Так, Ю.В. Молочковой с соавт. было

показано, что курсовое лечение препаратом дупилумаб позволяет достигнуть снижения величины SCORAD на 44% от исходной через 8 нед. лечения, а к 24-й нед. у 19 пациентов из 21 зафиксирован полный или почти полный регресс высыпаний – SCORAD снизился до $6,8 \pm 5,3$ (на 87%) [35]. Кейс Е.В. Свечниковой с соавт. также подтверждает высокую результативность и отсутствие серьезных побочных эффектов при применении дупилумаба в лечении пациента с тяжелой формой atopического дерматита – индекс SCORAD через 1 мес. от начала терапии снизился на 50% от исходного и сохранялся на этом уровне длительное время [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический пример демонстрирует высокий профиль эффективности и безопасности терапии препаратом дупилумаб. Применение таргетной биологической терапии при условии имеющих точек приложения для лекарственного средства в патогенезе патологического процесса позволяет затормозить развитие хронического аллергического воспаления, добиться стойкой ремиссии и контроля над заболеванием, а также значительно повысить качество жизни пациента и членов его семьи, что, безусловно, имеет особое значение в детском возрасте, когда негативные факторы существенно влияют на траекторию формирования когнитивных, поведенческих и социальных доменов. 

Поступила / Received 07.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 16.11.2023

Принята в печать / Accepted 10.12.2023

Список литературы / References

- Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14. <https://doi.org/10.1111/cea.13491>.
- Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. 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>.
- Maspero JF, Bachert C, Martinez FJ, Hanania NA, Ortiz B, Patel N et al. Clinical Efficacy among Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Clinical Features of Obstructive Lung Disease: Post Hoc Analysis of the Phase III SINUS-24 and SINUS-52 Studies. *J Asthma Allergy*. 2023;16:333–342. <https://doi.org/10.2147/jaa.s357393>.
- Ford AQ, Dasgupta P, Mikhailenko I, Smith EM, Noben-Trauth N, Keegan AD. Adoptive transfer of IL-4Rα+ macrophages is sufficient to enhance eosinophilic inflammation in a mouse model of allergic lung inflammation. *BMC Immunol*. 2012;13:6. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-13-6>.
- Kelly-Welch A, Hanson EM, Boothby M, Keegan AD. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science*. 2003;300(5625):1527–1528. <https://doi.org/10.1126/science.1085458>.
- Johnson DJ, Pao LI, Dhanji S, Murakami K, Ohashi PS, Neel BG. Shp1 regulates T cell homeostasis by limiting IL-4 signals. *J Exp Med*. 2013;210(7):1419–1431. <https://doi.org/10.1084/jem.20122239>.
- McCormick SM, Gowda N, Fang JX, Heller NM. Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)1 Regulates Interleukin-4 (IL-4)-activated Insulin Receptor Substrate (IRS)-2 Tyrosine Phosphorylation in Monocytes and Macrophages via the Proteasome. *J Biol Chem*. 2016;291(39):20574–20587. <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.746164>.
- Noval Rivas M, Burton OT, Oettgen HC, Chatila T. IL-4 production by group 2 innate lymphoid cells promotes food allergy by blocking regulatory T-cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):801–811. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.030>.
- Knosp CA, Johnston JA. Regulation of CD4+ T-cell polarization by suppressor of cytokine signalling proteins. *Immunology*. 2012;135(2):101–111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03520.x>.
- Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): a phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):506–515. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.054>.
- Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ 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>.
- Silverberg JI, Boguniewicz M, Hanifin J, Papp KA, Zhang H, Rossi AB, Levit NA. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis is Efficacious Regardless of Age of Disease Onset: a Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(12):2731–2746. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00822-x>.
- Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(1):87–94. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000007>.
- Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):393–408. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00685-0>.
- Tsianakas A, Luger TA, Radin A. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):406–414. <https://doi.org/10.1111/bjd.15905>.
- Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):888–891. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.015>.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ et al. SOLO1 and SOLO2 Investigators. 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>.

18. Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарчян ЭТ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
19. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2.
20. 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 I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1016/j.jderm.2018.01.016>.
21. Hon KL, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(6):705–709. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02853.x>.
22. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x>.
23. Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine*. 2015;73(2):311–318. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2014.11.023>.
24. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*. 2013;68(8):974–982. <https://doi.org/10.1111/all.12184>.
25. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280–291. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.668>.
26. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):118–127. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.033>.
27. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67–73. <https://doi.org/10.4168/aa.2011.3.2.67>.
28. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45–56. <https://doi.org/10.1038/ni.3049>.
29. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, Charbonnier L-M, Georgiev P, Oettgen HC 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. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.004>.
30. Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G et al. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs*. 2020;22(3):295–310. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00387-2>.
31. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):85–96. <https://doi.org/10.1111/bjd.18476>.
32. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K, Matsunaga K et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):187–196. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.01.002>.
33. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130–139. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1314768>.
34. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu L-R, Mao H, Luo F-M. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(2):190–198. <https://doi.org/10.1016/j.jderm.2018.01.016>.
35. Молочкова ЮВ, Карзанов ОВ, Молочков ВА, Монаenkova МК. Дупилумаб в дерматологии: атопический дерматит и перспективные направления. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(9):18–23. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-9-18-23>.
36. Молочкова ЮВ, Карзанов ОВ, Молочков ВА, Монаenkova МК. Дупилумаб в дерматологии: атопический дерматит и перспективные направления. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(9):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-9-18-23>.
37. Свечникова ЕВ, Маршани ЗБ, Ушакова ДВ, Ойоткинова ОШ. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(6):768–775. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061768>.
38. Свечникова ЕВ, Маршани ЗБ, Ушакова ДВ, Ойоткинова ОШ. Дупилумаб в клинической практике: Clinical case of severe atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(6):768–775. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061768>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.А. Афонина, С.А. Шкодкина
 Написание текста – И.А. Афонина
 Сбор и обработка материала – И.А. Афонина, С.А. Шкодкина
 Обзор литературы – И.А. Афонина, С.А. Шкодкина
 Редактирование – И.А. Афонина, С.А. Шкодкина

Contribution of authors:

Study concept and design – Irina A. Afonina, Svetlana A. Shkodkina
 Text development – Irina A. Afonina
 Collection and processing of material – Irina A. Afonina, Svetlana A. Shkodkina
 Literature review – Irina A. Afonina, Svetlana A. Shkodkina
 Editing – Irina A. Afonina, Svetlana A. Shkodkina

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

Информация об авторах:

Афонина Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95; shmaneva@list.ru
Шкодкина Светлана Анатольевна, старший преподаватель кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Information about the authors:

Irina A. Afonina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department Immunology and Specialized Clinical Disciplines of the Medical Institute, Oryol State University after named I.S. Turgenev; 95, Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia; shmaneva@list.ru
Svetlana A. Shkodkina, Senior Lecturer of the Department Immunology and Specialized Clinical Disciplines of the Medical Institute, Oryol State University after named I.S. Turgenev; 95, Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia