

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1424>

## Клинический случай применения препарата дупилумаб у ребёнка с atopическим дерматитом

© В.А. Ревякина, И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова, В.А. Мухортых, К.С. Мельникова

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

В последние годы отмечена чёткая тенденция к увеличению числа больных atopическим дерматитом тяжёлого течения. В большинстве случаев у пациентов отмечается неудовлетворённость предшествующей терапией, что требует стационарного лечения для купирования острых проявлений atopического дерматита и подбора фармакологических средств, направленных на достижение долгосрочного контроля над симптомами болезни. В статье представлены особенности терапии atopического дерматита на современном этапе, опыт использования нового биологического препарата дупилумаб у ребёнка 7 лет.

**Ключевые слова:** T2-воспаление; atopический дерматит; детский возраст; биологическая терапия; дупилумаб

**Для цитирования:** Ревякина В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д., Мухортых В.А., Мельникова К.С. Клинический случай применения препарата дупилумаб у ребёнка с atopическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 115–122. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1424>

---

## Case report of the dupilumab applying in atopic dermatitis child

© V.A. Revyakina, I.A. Larkova, E.D. Kuvshinova, V.A. Mukhortykh, K.S. Melnikova

The Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

In recent years, there has been a clear trend towards an increase in the number of patients with severe atopic dermatitis. In most cases, patients are dissatisfied with the previous therapy, which requires hospital treatment to relieve acute manifestations of atopic dermatitis and the selection of pharmacological agents aimed at achieving long-term control under the of the disease symptoms

The article presents the features of the atopic dermatitis therapy of at the present stage, the experience of using the new biological drug dupilumab in a 7-year-old child.

**Keywords:** T2 inflammation; atopic dermatitis; children; biological therapy; dupilumab

**For citation:** Revyakina VA, Larkova IA, Kuvshinova ED, Mukhortykh VA, Melnikova KS. Case report of the Dupilumab applying in atopic dermatitis child. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):115–122.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1424>Статья поступила 04.03.2021  
Received: 04.03.2021Принята к печати 03.06.2021  
Accepted: 03.06.2021Опубликована 10.06.2021  
Published: 10.06.2021

### Актуальность

Атопический дерматит (АтД) — системное хроническое воспалительное заболевание кожи с рецидивирующим течением, сопровождаемое зудом кожных покровов и нарушением качества жизни. Распространённость АтД колеблется от 2 до 10% у взрослых и 15–30% у детей [1–3]. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о различных фенотипах АтД, обуславливающих разную

эффективность и неодинаковый ответ на проводимую стандартную терапию, что связано со сложными иммунологическими механизмами развития и многообразием причинных факторов [4–7].

Стандартная терапия АтД предусматривает комплексный подход с применением элиминационных мероприятий, гипоаллергенной диеты, эмоленгов, наружных глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, антигистаминных препаратов

и фототерапии. Больным АтД тяжёлого течения, согласно клиническим рекомендациям, показана системная иммуносупрессивная терапия. Такие препараты, как циклоспорин А, азатиоприн, метотрексат и др., обладают выраженным иммуносупрессивным или цитостатическим действием, способным подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов и высвобождение противовоспалительных цитокинов. Действие иммуносупрессивных препаратов не является направленным, поэтому длительное их применение может вызывать ряд побочных эффектов, в том числе повышение уровня креатинина в крови и развитие артериальной гипертензии. Опубликованные результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой частоте случаев отказа пациентов от этих препаратов из-за возникающих желудочно-кишечных и неврологических нарушений: так, 38% больных отказались от лечения циклоспорином А, 41% — метотрексатом, 56% — такролимусом [8]. В связи с этим продолжаются исследования эффективности и безопасности целого ряда биологических препаратов, воздействующих на определённые мишени, а именно антагонистов интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1R, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и их рецепторов [9–14].

Одним из новых методов лечения аллергических заболеваний у детей и взрослых является биологическая терапия моноклональными антителами [15]. Появлению этого метода лечения в клинической практике предшествовал прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов воспаления и иммунной регуляции при аллергических заболеваниях кожи и лёгких [16–18].

В последние годы активно изучаются механизмы иммунного ответа Т2-воспаления в шоковых органах. Так, бронхиальную астму (БА) и АтД относят к заболеваниям, в механизмах развития которых ключевую роль играет Т2-воспаление. В качестве основных факторов Т2-иммунного воспаления выступают ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-9, которые секретируются и продуцируются CD4+Th2-клетками, а также врождёнными лимфоидными клетками (ВЛК) 2-го типа под влиянием различных аллергенов/антигенов, вирусов, бактерий и токсинов.

Ведущая роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в развитии Т2-иммунного воспаления может быть связана с активацией сигнальных путей рецепторов ИЛ-4, ИЛ-13, активацией Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, эозинофилов, макрофагов и продукцией IgE-антител с последующим высвобождением гистамина, лейкотриенов, простагландинов, эотаксина, эйкозаноидов, хемокинов [19, 20]. Известно также, что ИЛ-5 действует на активацию и выживание эозинофилов, ИЛ-9 усиливает продукцию IgE-антител и эозинофилов. Эти цитокины могут непосредственно индуцировать продукцию цитокинов Th2-клетками и ВЛК 2-го типа, напрямую активировать тучные клетки.

Тимический стромальный лимфопоэтин стимулирует Th0 и дендритные клетки, а также способствует пролиферации В-клеток [21, 22].

В настоящее время разработаны пять биологических препаратов, ингибирующих иммунное воспаление 2-го типа: моноклональные антитела против IgE, ИЛ-5 и его рецептора, а также субъединицы альфа рецептора ИЛ-4 (IL-4R $\alpha$ ). Так, омализумаб ингибирует связывание антител изотипа IgE с высокоаффинными рецепторами к IgE (Fc $\epsilon$ RI), расположенными на поверхности тучных клеток. Действие меполизумаба и реслизумаба направлено на блокаду ИЛ-5, а бенрализумаба — на субъединицу рецептора ИЛ-5. Дупилумаб блокирует эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 посредством специфического связывания с IL-4R $\alpha$  — общей субъединицей гетеродимерных рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13 [23, 24].

Действия биологических препаратов, связанных с блокированием определённых классов цитокинов и путей передачи сигналов, приводят к снижению многих маркеров Т2-воспаления, таких как IgE, провоспалительные цитокины и хемокины (эотаксин; тимусом и активацией регулируемый хемокин), периостин, уровень оксида азота. Применение таргетных биологических препаратов открывает новые горизонты в лечении аллергических заболеваний.

Особый интерес вызывает препарат дупилумаб для лечения больных АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию местными лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, а также в качестве дополнительной поддерживающей терапии БА среднетяжёлого и тяжёлого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонально-зависимой БА, получающих системные глюкокортикоиды [25, 26].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы I типа (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ).

Для оценки эффективности и безопасности дупилумаба при АтД использовалась девятибалльная методология GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — *система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций*): критически важные результаты (7–9); важные результаты (4–6); малозначимые результаты (1–3). К критически важным результатам относили статистически значимые изменения баллов по шкалам SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis — *оценка тяжести симптомов АтД*), EASI-50 и EASI-75 (Eczema Area and Severity Index — *индекс площади и тяжести экземы*; уменьшение значений на 50 и 70% соответственно), а также по шкалам оценки зуда кожных

покровов и оценки частоты случаев нежелательных явлений (показатели безопасности), связанных с применением препарата. К важным показателям были отнесены общая оценка исследователем, использование препаратов с целью оказания скорой помощи, боль, нарушение сна, симптомы тревоги и депрессии, качество жизни (QoL). Качество доказательств по каждому результату оценивали как высокое, среднее, низкое и очень низкое [25, 26]. Эффективность и безопасность дупилумаба были подтверждены ослаблением тяжести течения АтД, снижением потребности в базисной и симптоматической терапии, улучшением качества жизни как у взрослых и подростков 12–17 лет, так и у детей 6–11 лет.

Исследования по изучению эффективности и безопасности дупилумаба в отделении аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» начались с сентября 2020 года. На сегодняшний день препарат получают 20 детей в возрасте от 6 до 17 лет.

В данной статье приводится клинический случай ребёнка 7 лет, страдающего АтД тяжёлого течения, торпидным к обычным методам терапии.

### Описание случая

Девочка С., 7 лет (2013 года рождения), поступила в отделение аллергологии и диетотерапии с жалобами на выраженный зуд кожных покровов, распространённые кожные высыпания с локализацией на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях (рис. 1–3).

*Анамнез жизни и заболевания.* Наследственность отягощена по аллергическим заболеваниям: у отца — аллергический ринит, у тётки по отцовской линии — бронхиальная астма. Девочка от третьей беременности, протекавшей без особенностей, третьих срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3880 г, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9. К груди приложена сразу после рождения. Грудное вскармливание до 2,5 лет. В 3 мес на введение молочной смеси «Малютка» (докорм) появились первые кожные высыпания на лице и туловище в виде гиперемии, участков с экссудацией; отмечался выраженный зуд кожных покровов. При введении прикорма в 6 мес на фоне грудного вскармливания отмечалось обострение кожного процесса, наблюдалась у врача-педиатра с диагнозом «Атопический дерматит». Получала антигистаминные препараты, средства наружной терапии (топические глюкокортикоиды). В 1 год перенесла стафилодермию, получала антибактериальную терапию. С 2,5 лет кожный процесс распространился на верхние и нижние конечности, отмечалось усиление кожного зуда; болезнь приобрела тяжёлое, непрерывно рецидивирующее течение. Аллергологом ребёнок не консультирован. Наблюдалась дерматологом по месту жительства, аллергологическое обследование в амбулаторных условиях не проводилось. После смены обстановки (пребывание на Алтае) отмечалась ремиссия заболевания, которая продолжалась в течение года. В феврале 2020 года кожные высыпания приобрели



**Рис. 1.** Кожные покровы лица пациентки С., 7 лет, до лечения: интенсивная гиперемия, выраженная сухость кожных покровов, множественные папулёзные высыпания, корочки, эксфолиации.

**Fig. 1.** Patient's S facial skin., 7 years old, before treatment: intense hyperemia, pronounced dryness of the skin, multiple papular rashes, crusts, excoriation.



**Рис. 2.** Та же пациентка: кожные покровы шеи до лечения: интенсивная гиперемия, выраженная сухость, множественные папулёзные высыпания, корочки, эксфолиации.

**Fig. 2.** Patient's S neck skin., 7 years old, before treatment: intense hyperemia, pronounced dryness of the skin, multiple papular rashes, crusts, excoriation.



**Рис. 3.** Та же пациентка: кожные покровы спины до лечения: интенсивная гиперемия, выраженная сухость, множественные папулёзные высыпания, корочки, эксфолиации.

**Fig. 3.** Patient's S skin of the back., 7 years old, before treatment: intense hyperemia, pronounced dryness of the skin, multiple papular rashes, crusts, excoriation.

генерализованный характер, усилились зуд кожных покровов и нарушения сна. С 5 лет в весенний период отмечались жалобы на чихание, покраснение и зуд глаз, заложенность и зуд носа. Была осмотрена врачом-оториноларингологом по месту жительства, верифицирован диагноз: «Поллиноз: аллергический риноконъюнктивит». Назначена симптоматическая терапия (антигистаминные препараты, назальные глюкокортикоиды) — с хорошим эффектом.

В марте 2020 года девочка была госпитализирована в стационар, где ей было впервые проведено клинико-иммунологическое обследование и выявлено повышение уровня IgE к аллергенам берёзы, луговых трав, белку коровьего молока, яйцу (желтку и белку), гороху, свинине, баранине, моркови. Уровень общего IgE составил 7864 (норма до 100) МЕ/мл, эозинофилия периферической крови 15,8%, абсолютное количество  $0,79 \times 10^9/\text{л}$ . Результаты обследования на паразитарные инвазии отрицательные. Проводимая терапия (строгая и длительная безмолочная диетотерапия; кетотифен; топические и системные глюкокортикоиды — дексаметазон курсом 7 дней, метилпреднизолона ацепонат, бетаметазон + гентамицин + клотримазол, гидрокортизон, а также средство по уходу за кожей декспантенол) не принесла стойкого эффекта. При отмене терапии отмечалось обострение АД. От курса системной терапии циклоспорином мать ребёнка отказалась.

Для решения вопроса о целесообразности назначения таргетной терапии больная была направлена в отделение аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

**Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования при поступлении в отделение аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»**

*Данные объективного осмотра.* На момент осмотра состояние тяжёлое по основному заболеванию. Самочувствие нарушено за счёт выраженного зуда и нарушения сна. Масса тела 19 кг, рост 114 см, ин-

декс массы тела 14,6, по Z-score 0,55 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы гиперемированы, сухие, имеются множественные эритематозно-сквамозные высыпания на коже туловища, участки лихенификации на разгибательных участках верхних и нижних конечностей, геморрагические корочки, множественные следы от расчёсов. Артериальное давление 110/65 мм рт.ст. Носовое дыхание затруднено. При аускультации дыхание жёсткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 20 в 1 мин. Сатурация (SpO<sub>2</sub>) 97%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 65 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Оценка по шкале SCORAD 60 баллов.

*Аллергологическое обследование.* Выявлено повышение уровней аллергенспецифических антител изотипа IgE в сыворотке крови к аллергенам яблока (63,8 МЕ/мл), груши (10,4 МЕ/мл), сливы (1,78 МЕ/мл), баранины (2,09 МЕ/мл), яйца куриного (1,525), гречки (0,385), кошки (27 МЕ/мл), nFel d 1 (125 МЕ/мл при норме 0–0,35) и пыльцевым аллергенам (табл. 1).

Выявлены низкие значения витамина D (25 гидроксивитамин D) в крови — 21,35 нг/мл при норме 30–100.

Результаты исследования на паразитарные (антитела изотипов IgM и IgG к токсокарам собак, аскаридам, лямблиям) и герпетические инфекции (ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, герпеса человека 6-го типа, простого герпеса 1-го и 2-го типов) отрицательные.

Биохимический анализ крови и общий анализ мочи без патологических изменений.

Уровни гормонов щитовидной железы (Т3 свободный, Т4 свободный, тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) в крови в норме.

*Инструментальное исследование.* Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек не выявило признаков структурных изменений. УЗИ щитовидной железы — признаки увеличения объ-

**Таблица 1. Исследование специфических IgE-антител к пыльцевым аллергенам**

**Table 1. Study of specific IgE antibodies to pollen allergens**

Исследование	Показатель, МЕ/мл	
	Результат	Норма
Скрининг аллергенов трав № 1: ежа сборная, овсяница луговая, рожь многолетняя, тимофеевка, мятлик луговой	36,2	0–0,35
Скрининг бытовых аллергенов: домашняя пыль ( <i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i> ), таракан	0,112	0–0,35
Скрининг аллергенов растений: амброзия высокая, полынь обыкновенная, нивяник, одуванчик, золотарник	2,91	0–0,35
Скрининг аллергенов поздноцветущих деревьев: клён ясенелистный, берёза бородавчатая, дуб, бук крупнолистный, грецкий орех	0,284	0–0,35
Скрининг аллергенов раннецветущих деревьев: ольха серая, лещина, вяз, ива, тополь	51,3	0–0,35

ёма щитовидной железы и признаки аутоиммунного тиреоидита. Осмотрена врачом-эндокринологом, верифицирован диагноз «Эндемический зоб 1-й степени, эутиреоз. Недостаточность витамина D».

**Клинический диагноз:** Атопический дерматит, распространённая форма тяжёлого непрерывно рецидивирующего течения, резистентный к традиционным методам терапии. Поллиноз: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, период ремиссии. Сенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав. Пищевая аллергия. Эндемический зоб 1-й степени, эутиреоз. Недостаточность витамина D.

Отсутствие полного контроля над симптомами АД на фоне постоянного приёма антигистаминных средств (цетиризин, супрастин), топических глюкокортикоидов (метилпреднизолон ацепонат, бетаметазон + гентамицин + клотримазол, гидрокортизон), а также наличие упорного тяжёлого непрерывно рецидивирующего течения болезни послужило основанием для проведения таргетной биологической терапии дупилумабом в начальной дозе 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 нед.

**Результаты терапии дупилумабом.** Через 2 нед. после первой инъекции пациентка отметила значительное улучшение самочувствия в виде уменьшения зуда и улучшения сна. На фоне терапии состояние со значимой положительной динамикой — проявления АД в стадии обратного развития. Оценка по шкале SCORAD через 4 нед. составила 27 баллов.

Через 2,5 мес от начала терапии значительно уменьшился зуд кожных покровов, девочка стала лучше спать. Снизилась степень тяжести по шкале SCORAD — 16 баллов (рис. 4).

В течение 3 мес лечения дупилумабом обострений АД не было. Ребёнок продолжал соблюдать гипоаллергенную диету и применять средства по уходу за кожей (декспантенол). Отмечено уменьшение заложенности носа. Топические глюкокортикоиды



**Рис. 4.** Та же пациентка: кожные покровы туловища после 3-й инъекции дупилумаба: интенсивность гиперемии, выраженность сухости, шелушение, количество папулезных высыпаний, эксфолиаций значительно снизились.

**Fig. 4.** Patient's S skin of the trunk., 7 years old, after the 3rd injection of dupilumab: the intensity of hyperemia, the severity of dry skin, peeling, the number of papular rashes, excoriation significantly decreased.

(мометазона фураат), которые пациентка получала по поводу сезонного аллергического ринита, были отменены. Планируется продолжить курс лечения дупилумабом в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед., длительно.

Нежелательных явлений на введение дупилумаба не наблюдалось.

На фоне лечения препаратом дупилумаб отмечались изменения показателей клинического анализа крови и уровней иммуноглобулинов E, A, M, G

**Таблица 2. Результаты клинического анализа крови до и после 1-й и 3-й инъекции дупилумаба**

**Table 2. Clinical blood analysis results before and after 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> dupilumab injections**

Показатель	Норма	До лечения	После 1-й инъекции	После 3-й инъекции
Гемоглобин, г/л	114–147	129,1	124	118
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,09–5,33	4,927	4,793	4,577
Гематокрит, %	35–43	40,87	39,85	37,24
Лейкоциты, $10^9/л$	3,9–11,5	7,54	6,72	6,71
Нейтрофилы, % / $10^9$	38–60/1,1–5,8	45,2/3,4	38,4/2,6	32,8/2,2
Лимфоциты, % / $10^9$	33–50/0,9–5,0	32,5/2,5	35,9/2,4	37,9/2,5
Моноциты, % / $10^9$	5–12,5/0,37–1,26	7,6/0,6	7,6/0,5	6,4/0,4
Эозинофилы, % / $10^9$	0–5/0,02–0,65	14,3/1,1	17,5/1,2	21,8/1,5
Тромбоциты, $10^9/л$	175–436	371,9	390	334,8/7,86
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2–20	5	8	2

**Таблица 3. Показатели уровней иммуноглобулинов E, A, M, G в сыворотке крови до и после 1-й и 3-й инъекции дупилумаба****Table 3. Immunoglobulin E, A, M, G levels in serum before and after 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> dupilumab injections**

Показатель	Норма	До лечения	После 1-й инъекции	После 3-й инъекции
Общий IgE, МЕ/мл	0–100	6948	5010	1965
IgM, г/л	0,34–2,5	1,15	1,25	0,97
IgG, г/л	6,8–16,5	10,45	11,19	9,58
IgA, г/л	0,7–4,06	2,21	2,22	1,85

в сыворотке крови (табл. 2, 3). Отмечено снижение концентрации общего IgE в сыворотке крови (с 6948 до 1965 МЕ/мл).

Таким образом, применение дупилумаба привело к выраженному улучшению состояния кожных покровов и уменьшению кожного зуда у ребёнка с АтД тяжёлого течения. Изначально у пациентки был отмечен рост эозинофилов в абсолютных и относительных значениях, однако после 4-й инъекции (при дальнейших наблюдениях) уровень эозинофилов вернулся к исходным значениям ( $10,2\% / 0,7 \times 10^9/\text{л}$ ).

### Обсуждение

Данный клинический случай свидетельствует об эффективности нового биологического препарата дупилумаб у ребёнка 7 лет, страдающего АтД тяжёлого, непрерывно рецидивирующего течения, резистентного к проводимой ранее стандартной терапии. Применение дупилумаба в течение 3 мес позволило достичь контроля над симптомами АтД, предупредить развитие серьёзных побочных реакций от применения кортикостероидов и существенно улучшить качество жизни больной и её родителей.

### Заключение

Таким образом, анализ литературных данных и результатов проведённых исследований показывает, что важен индивидуальный подход к лечению больных АтД в каждом конкретном случае с учётом особенностей течения заболевания, его тяжести, эффективности проводимой терапии. Поиск значимых специфических биомаркеров АтД является перспективным направлением для использования лекарственных средств направленного действия, что даёт возможность целенаправленно проводить отбор пациентов, которым необходима терапия определёнными препаратами.

Изучение эффективности и безопасности дупилумаба, приобретение клинического опыта его применения у детей с АтД даёт определённые надежды на достижение контроля над заболеванием. Для лечения тяжёлых форм АтД дупилумаб крайне необходим, поскольку препарат позволяет снизить объём проводимой терапии и улучшить качество жизни пациентов.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании рукописи.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** В.А. Ревякина — концепция и дизайн исследования, написание текста; И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова, В.А. Мухортых, К.С. Мельникова — сбор и обработка материала; В.А. Мухортых — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Authors' contribution.** V.A. Revyakina — concept and design of the study, writing the text; I.A. Larkova, E.D. Kuvshinova, V.A. Mukhortykh, K.S. Melnikova — collection and processing of the material; V.A. Mukhortykh — editing by. All authors made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, read and approved the final version before publication.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие от законных представителей пациента на публикацию в «Российском аллергологическом журнале» обезличенных медицинских данных и фотографий в научных целях.

**Consent for publication.** Written consent for publication of relevant medical information and photos within the manuscript was obtained from the patient's parents.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 659 с.
2. РААКИ. Российское общество дерматовенерологов и косметологов (проект). Атопический дерматит. Кли-

- нические рекомендации. Союз педиатров России, 2020. Режим доступа: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/100.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/100.html). Дата обращения: 16.04.2021.
3. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. Т. 95, № 4. С. 8–23. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
  4. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases // *J Clin Invest*. 2019. Vol. 129, N 4. P. 1493–1503. doi: 10.1172/JCI124611
  5. Ревякина В.А., Иванова Е.В., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А. Влияние семейных психологических факторов на течение атопического дерматита у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 2. С. 38–43. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-38-43
  6. Тамразова О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами атопического дерматита // Русский медицинский журнал. Педиатрия. 2013. Т. 21, № 2. С. 108–114.
  7. Ларькова И.А. Эффективная терапия атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 162–167. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-162-167
  8. Megna M., Napolitano M., Patrino C., et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1
  9. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Таргетная терапия — будущее аллергологии и клинической иммунологии // Российский аллергологический журнал. 2014. № 4. С. 69–75.
  10. Simon D., Hösli S., Kostylina G., et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 1. P. 122–128. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.016
  11. Oldhoff J.M., Darsow U., Werfel T., et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis // *Allergy*. 2005. Vol. 60, N 5. P. 693–696. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00791.x
  12. Vigo P.G., Girgis K.R., Pfuete B.L., et al. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2006. Vol. 55, N 1. P. 168–170. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.045
  13. Ruzicka T., Hanifin J.M., Furue M., et al; XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, N 9. P. 826–835. doi: 10.1056/NEJMoa1606490
  14. Belloni B., Ziai M., Lim A., et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120, N 5. P. 1223–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.060
  15. Ильина Н.И., Курбачева О.М. Моноклональные антитела в системе противоастматического лечения // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15, № 3. С. 5–15.
  16. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 2. P. 311–325. doi: 10.1111/all.13985
  17. Busse W.W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care // *Allergol Int*. 2019. Vol. 68, N 2. P. 158–166. doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004
  18. Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W., 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. Vol. 137, N 5. P. 1347–1358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010
  19. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 4. P. 984–1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033
  20. Sugita K., Steer C.A., Martinez-Gonzalez I., et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 1. P. 300–310.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.038
  21. Sugita K., Altunbulakli C., Morita H., et al. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13 // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2534–2537. doi: 10.1111/all.13935
  22. Xiong Y., Cui X., Li W., et al. BLT1 signaling in epithelial cells mediates allergic sensitization via promotion of IL-33 production // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 3. P. 495–506. doi: 10.1111/all.13656
  23. Papadopoulos N.G., Barnes P., Canonica G.W., et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 7. P. 1555–1563. doi: 10.1111/all.14256
  24. Akdis C.A., Arkwright P.D., Brüggemann M.C., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 7. P. 1582–1605. doi: 10.1111/all.14318
  25. Sanofi-Aventis U.S. LLC and Regeneron Pharmaceuticals Inc. Dupixent (dupilumab) injection: US prescribing information. 2019. Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov>. Дата обращения: 21.05.2021.
  26. Shirley M. Dupilumab: first global approval // *Drugs*. 2017. Vol. 77, N 10. P. 1115–1121. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3

## REFERENCES

1. Allergology and Immunology: a national guide. Ed. by R.M. Khaifov, N.I. Ilyina. Moscow : GEOTAR-Media; 2009. 659 p. (In Russ).
2. RAAKI. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists (project). Atopic dermatitis. Clinical recommendations. Union of Pediatricians of Russia. 2020. (In Russ). Available from: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/100.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/100.html)
3. Kubanov AA, Bogdanova EV. Organization and results of medical care in the field of dermatovenerology in the Russian Federation. Results of 2018. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2019;95(4):8–23. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
4. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1493–1503. doi: 10.1172/JCI124611
5. Revyakina VA, Ivanova EV, Kuvshinova ED, Larkova IA. Influence of family psychological factors on the course of atopic dermatitis in children. *Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky*. 2018;97(2):38–43. (In Russ). doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-38-43

6. Tamrazova OB. Pathogenetic therapy of children suffering from severe forms of atopic dermatitis. *Russian Medical Journal. Pediatrics*. 2013;21(2):108–114. (In Russ).
7. Larkova IA. Effective therapy of atopic dermatitis in children complicated by secondary infection. *Medical advice*. 2016;1:162–167. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-162-167
8. Megna M, Napolitano M, Patrino C, et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1
9. Ilina NI, Gudima GO. Targeted therapy – the future of allergology and clinical immunology. *Russian Allergological Journal*. 2014;4:69–75. (In Russ).
10. Simon D, Hösli S, Kostylina G, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):122–128. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.016
11. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005;60(5):693–696. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00791.x
12. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetez BL, et al. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):168–170. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.045
13. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al; XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376(9):826–835. doi: 10.1056/NEJMoa1606490
14. Belloni B, Ziai M, Lim A, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1223–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.060
15. Ilina NI, Kurbacheva OM. Monoclonal antibodies in the system of anti-asthmatic treatment. *Russian Allergological Journal*. 2018;15(3):5–15. (In Russ).
16. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020;75(2):311–325. doi: 10.1111/all.13985
17. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158–166. doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004
18. Muraro A, Lemanske RF, Hellings 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
19. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033
20. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):300–310.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.038
21. Sugita K, Altunbulakli C, Morita H, et al. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13. *Allergy*. 2019;74(12):2534–2537. doi: 10.1111/all.13935
22. Xiong Y, Cui X, Li W, et al. BLT1 signaling in epithelial cells mediates allergic sensitization via promotion of IL-33 production. *Allergy*. 2019;74(3):495–506. doi: 10.1111/all.13656
23. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(7):1555–1563. doi: 10.1111/all.14256
24. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020;75(7):1582–1605. doi: 10.1111/all.14318
25. Sanofi-Aventis U.S. LLC and Regeneron Pharmaceuticals Inc. Dupixent (dupilumab) injection: US prescribing information. 2019. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov>
26. Shirley M. Dupilumab: first global approval. *Drugs*. 2017;77(10):1115–1121. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Ревякина Вера Афанасьевна**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 109240, Москва, Устьинский пр-д,  
д. 2/14; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;  
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

Соавторы:

**Ларькова Инна Анатольевна**, к.м.н., с.н.с.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7640-0754>;  
eLibrary SPIN: 2991-3774; e-mail: inna\_larkova@mail.ru

**Кувшинова Елена Дмитриевна**, к.м.н., с.н.с.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3650-6305>;  
eLibrary SPIN: 8403-2424;  
e-mail: len.kuwshinowa@yandex.ru

**Мухортых Валерий Алексеевич**, м.н.с.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8549-9493>;  
eLibrary SPIN: 3437-4081; e-mail: valera-89@yandex.ru

**Мельникова Ксения Сергеевна**;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6583-0545>;  
e-mail: melnikova\_ksenya85@bk.ru

**AUTHORS' INFO**

Corresponding author:

**Vera A. Revyakina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 2/14, Ustinsky proezd, Moscow, 109240, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;  
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

Co-authors:

**Inna A. Larkova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7640-0754>;  
eLibrary SPIN: 2991-3774; e-mail: inna\_larkova@mail.ru

**Elena D. Kuvshinova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3650-6305>;  
eLibrary SPIN: 8403-2424;  
e-mail: len.kuwshinowa@yandex.ru

**Valery A. Mukhortykh**, Junior Research Associate;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8549-9493>;  
eLibrary SPIN: 3437-4081; e-mail: valera-89@yandex.ru

**Kseniya S. Melnikova**;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6583-0545>;  
e-mail: melnikova\_ksenya85@bk.ru