

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1465>

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Новые возможности терапии тяжёлого атопического дерматита

И.В. Демко^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, А.Ю. Крапошина^{1,2}, Н.А. Шестакова^{1,2}, Н.В. Гордеева^{1,2},
К.Ф. Касимова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

² Красноярская краевая клиническая больница, Красноярск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Представлен случай успешного применения препарата дупилумаб у 21-летнего пациента с тяжёлым атопическим дерматитом, сопутствующей бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Пациент наблюдался в аллергологическом отделении КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница» в течение 2 лет. Заболевание характеризовалось постоянными кожными симптомами, частыми обострениями, устойчивостью к стандартной терапии, в том числе системными глюкокортикоидами и иммуносупрессивными препаратами. Учитывая вышеперечисленные факторы, было принято решение о начале таргетной терапии дупилумабом, зарегистрированным в Российской Федерации для применения при атопическом дерматите, резистентном к стандартному протоколу лечения. На фоне введения препарата (13 процедур) достигнуто стойкое значимое снижение активности кожного синдрома (снижение индекса SCORAD с 72 до 9 баллов) и значительное улучшение качества жизни пациента.

Ключевые слова: атопический дерматит; биологическая терапия; дупилумаб; клинический случай

Для цитирования: Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А., Гордеева Н.В., Касимова К.Ф. Новые возможности терапии тяжёлого атопического дерматита // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18. № 3. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1465>

New opportunities of therapy of severe atopic dermatitis

I.V. Demko^{1,2}, E.A. Sobko^{1,2}, A.Yu. Kraposhina^{1,2}, N.A. Shestakova^{1,2}, N.V. Gordeeva^{1,2},
K.F. Kasymova¹

¹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents a case of successful use of the drug dupilumab in a 21-year-old patient with severe atopic dermatitis, concomitant bronchial asthma and allergic rhinitis. The patient was observed in the allergological department of the Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital for 2 years. The disease was characterized by constant skin symptoms, frequent exacerbations, resistance to

standard therapy, including systemic glucocorticosteroids and immunosuppressors. Considering the above factors, it was decided to begin targeted therapy with dupilumab, registered in the Russian Federation for use in atopic dermatitis resistant to standard therapy. Against the background of biological therapy (13 injections were carried out), a stable significant decrease in skin syndrome activity was achieved (SCORAD index decreased from 72 to 9 points), the patient's quality of life significantly improved.

Keywords: atopic dermatitis; biological therapy; dupilumab; case report

For citation: Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AYU, Shestakova NA, Gordeeva NV, Kasymova KF. New opportunities of therapy of severe atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):00–00. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1465>

Статья поступила 26.05.2021 Принята к печати 08.09.2021 Опубликована 15.09.2021
Received: 26.05.2021 Accepted: 8.09.2021 Published: 15.09.2021

Актуальность

Атопический дерматит остаётся сложной проблемой в аллергологии. Распространённость заболевания среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого — от 2 до 8% [1]. За последние 16 лет заболеваемость атопическим дерматитом выросла в 2,1 раза. Тяжёлое течение атопического дерматита не является летальным, однако серьёзно влияет на качество жизни пациентов [2]. Несмотря на разработанные подходы к терапии заболевания, при лечении тяжелого атопического дерматита долгосрочного эффекта достигнуть не удаётся.

В последние годы в лечении аллергических заболеваний особое внимание уделяется генно-инженерным биологическим препаратам, представленным группой моноклональных антител, блокирующих ключевые цитокины воспаления и их рецепторы [3–5]. За счёт селективного действия биологические препараты лишены побочных эффектов (нарушение углеводного, минерального обмена; атрофические изменения кожи; угнетение кроветворения; вторичные иммунодефицитные состояния и др.), свойственных традиционным в лечении аллергопатологий лекарственным средствам, глюкокортикоидам и иммуносупрессивным препаратам.

На сегодняшний день среди всего спектра генно-инженерных препаратов для лечения атопического дерматита в Российской Федерации зарегистрирован один препарат — дупилумаб. Препарат одобрен в качестве первой линии терапии атопического дерматита средней и тяжёлой степени при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными средствами у пациентов с 12 лет. Механизм действия дупилумаба обусловлен блокированием передачи сигналов интерлейкинов (ИЛ) 4 и 13 путём специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Известно, что ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами T2-зависимого типа воспаления, характерного для атопических заболеваний. Эффективность дупилумаба в лечении пациентов с атопическим дерматитом подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований [6–8].

Описание клинического случая

Пациент в возрасте 20 лет обратился в отделение аллергологии КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница» с жалобами на генерализованные высыпания, сопровождаемые зудом и нарушающие сон; периодическую заложенность носа, приступы

чихания и ринорею при контакте с животными (кошка, собака), а также весной в период цветения деревьев. Ранее отмечал приступы затруднённого дыхания.

По данным анамнеза и медицинской документации детского возраста пациента установлено, что первые признаки атопического дерматита появились в возрасте до 1 года жизни, периодами носили распространённый характер. С 3-летнего возраста симптомы приобрели слабовыраженный характер (высыпания локализовались преимущественно в локтевых сгибах), усиливались при употреблении большого количества citrusовых или сладких блюд. С 3 лет появились симптомы ринита, конъюнктивита, приступы удушья при контакте с животными (кошка, собака, кролик). В этот же возрастной период установлен диагноз бронхиальной астмы. Приступы удушья были редкими; базисную терапию пациент не получал, пользовался сальбутамолом по потребности. С 4 лет в периоды с мая по июнь ежегодно стали беспокоить симптомы поллиноза в виде ринита и конъюнктивита. Наблюдался у аллерголога-педиатра: выявлена сенсибилизация к пыльцевым (берёза, полынь) и эпидермальным (кошка, собака, кролик) аллергенам. Отмечались перекрёстные реакции при употреблении гороха, миндаля в виде зуда и першения в горле; непереносимость лекарственных препаратов (цефотаксим и пенициллин вызывали зудящие высыпания на коже). Наследственного анамнеза атопии у пациента не выявлено, паразитарной инвазии не обнаружено. Получал лечение антигистаминными препаратами, кромоном; применял короткодействующие бета-агонисты по потребности. В возрасте 7 лет проведено два курса лечения противоаллергическим препаратом Рузам с положительным эффектом: проявления атопического дерматита и поллиноза в весенний период стали минимальными; приступы удушья прекратились; потребности в бронхолитиках короткого действия не возникало. Была установлена стадия стойкой ремиссии бронхиальной астмы. В подростковом возрасте в холодное время года вновь стали беспокоить выраженные кожные проявления с локализацией в области кистей, локтевых и подколенных сгибов. Применял эмоллиенты, топические стероиды с умеренным положительным эффектом.

С 18-летнего возраста течение атопического дерматита стало более тяжёлым, приобрело распространённый характер: кроме кистей, локтевых и подколенных сгибов высыпания распространились на лицо, ушные раковины, шею, волосистую часть головы, туловище, ягодицы, бёдра, тыльную поверхность стоп. В октябре 2018 и ноябре 2019 г. в связи с обострением заболевания получал стационарное лечение в кожно-венерологическом диспансере: проведено лечение системными и топическими глюкокортикоидами, антигистаминными препаратами, эмоллиентами с неполным кратковременным положительным эффектом. В декабре 2019 г. с очередным обострением госпитализирован в отделение аллергологии Красноярской краевой клинической больницы.

Результаты физикального, лабораторного, инструментального и аллергологического исследования

При поступлении: эритематозно-сквамозные высыпания на спине, животе, груди, плечах, предплечьях, ягодицах, бёдрах; кожа на этих участках утолщена, местами усилен кожный рисунок; на веках, в области лба, щеках наблюдается лёгкая гиперпигментация, гиперемия, шелушение. В области тыльной поверхности стоп — усиление кожного рисунка, лёгкая гиперемия, корочки от расчёсов. Индекс атопического дерматита SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) составил 72 балла, что соответствует тяжёлому течению атопического дерматита.

Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в 1 мин; уровень насыщения крови кислородом (SaO_2) 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 79 ударов в 1 мин. Артериальное давление 105/75 мм рт.ст.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

При лабораторном обследовании обращали на себя внимание эозинофилия периферической крови (12,9%; 780 кл./мкл), повышенный уровень общего IgE (482 МЕ/мл).

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа: патологии не выявлено; исследование органов грудной клетки: в лёгких без затемнений, лёгочный рисунок и корни структурны, тень средостения обычно расположена, контур диафрагмы чёткий, ровный, синусы свободны.

Спирограмма. Исходные показатели: форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) 93,5%, объём форсированного выдоха за первую секунду выдоха (ОФВ₁) 88,8%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 80,8%. Через 20 мин после применения сальбутамола в дозе 400 мкг: ФЖЕЛ 93,6%, ОФВ₁ 90,1%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 81,9%. Заключение: показатели функции вентиляции лёгких в норме. Бронходилатационная проба отрицательная, прирост ОФВ₁ после 400 мкг сальбутамола 1,5%.

Аллергологическое обследование. Методом ImmunoCAP подтверждена сенсibilизация к аллергенам берёзы, пыльцы смеси трав, шерсти кошки и собаки, фундуку.

Лечение

В отделении проведён курс терапии топическими и системными глюкокортикоидами (преднизолон в дозе 60 мг/сут внутривенно), антигистаминными препаратами (лоратадин 10 мг/сут), эмоллиентами. В связи со слабым ответом на терапию подключены ингибиторы кальциневрина (такролимус) и иммуносупрессивные препараты (циклоsporин по 200 мг/сут) с положительным, но неполным эффектом. Индекс SCORAD на момент выписки составил 15,3 балла. На амбулаторном этапе рекомендована местная терапия мометазона фууроатом, такролимусом, циклоспоринем в дозе 100 мг 2 раза в день (суточная доза 200 мг) с осмотром аллергологом 1 раз/мес с целью оценки эффективности лечения и при необходимости его коррекции. Через 1 мес после выписки из стационара доза циклоспорина была снижена до 150 мг/сут, через 2 мес — до 100 мг/сут.

Несмотря на проводимое комплексное лечение, достигнуть стойкого улучшения не удалось, атопический дерматит непрерывно рецидивировал. В сентябре 2020 г. пациент вновь поступил в отделение аллергологии с тяжёлыми проявлениями дерматита (индекс SCORAD 64 балла), изнуряющим зудом и расстройством сна. С учётом тяжёлого течения заболевания, частых обострений (4 обострения за 2020-й год), отсутствия стойкого эффекта от стандартной терапии и иммуносупрессивных препаратов, частого применения системных глюкокортикоидов, сопутствующего аллергического ринита и бронхиальной астмы (в стадии ремиссии) было принято решение о введении генно-инженерного препарата дупилумаб. Согласно инструкции к препарату, начальная доза составила 600 мг (2 инъекции по 300 мг) подкожно, далее — по 300 мг каждые 2 нед. Побочные эффекты на введение препарата отсутствовали.

Исход и результаты последующего наблюдения

На фоне 13 проведённых инъекций дупилумаба отмечена чёткая положительная динамика в виде значительного регресса высыпаний, уменьшения зуда, нормализации ночного сна. Индекс SCORAD к 13-му введению составил 9 баллов (рис. 1).



Рис. 1. Активность заболевания (SCORAD) на фоне применения препарата дупилумаб.

Fig. 1. Disease activity (SCORAD) against background of dupilumab use

За весь период наблюдения обострений аллергического ринита не было, пациент отмечал свободное носовое дыхание, приступы удушья не беспокоили. Лечение признано эффективным, введение препарата рекомендовано продолжить.

Из биомаркеров Т2-воспаления в процессе лечения исследовали концентрации эозинофилов периферической крови (перед каждым введением препарата) и общего IgE (до применения и после 8-го введения дупилумаба по техническим причинам). Уровень эозинофилов на фоне введения препарата дупилумаба повысился и достиг максимальных значений к 4-му введению, затем стал снижаться и к 13-й процедуре составил 71% от исходного значения, но не достиг нормальных показателей (рис. 2). Уровень концентрации общего IgE исходно составлял 482 МЕ/мл, после 8-го введения дупилумаба отмечено его снижение до 458 МЕ/мл.



Рис. 2. Количество эозинофилов в периферической крови на фоне применения препарата дупилумаб.

Fig. 1. Number of eosinophils in peripheral blood against background of dupilumab preparation application

Обсуждение

Классически атопический марш дебютирует с проявлений атопического дерматита с последующим присоединением симптомов пищевой аллергии, аллергического ринита и бронхиальной астмы в финале. Развитие заболеваний обусловлено длительно персистирующим Т2-опосредованным типом иммунного ответа, лабораторными проявлениями которого являются эозинофилия периферической крови, повышение уровня

общего иммуноглобулина Е (IgE) [9]. К настоящему времени накоплены также данные о синхронном развитии кожного и бронхообструктивного синдрома у ряда пациентов [10].

В представленном клиническом случае у пациента имеют место классические признаки Т2-дисфункции, стартовавшей с поражения кожи и раннего появления аллергического ринита и бронхиальной астмы. Несмотря на оптимальную терапию ассоциированных аллергических заболеваний, соблюдение пациентом рекомендаций по гипоаллергенному быту и диете, достигнуть устойчивого контроля над симптомами не удалось. Частые рецидивы атопического дерматита, начиная с подросткового возраста, с генерализацией кожного процесса, сопровождаемые выраженными расстройствами сна и снижением физической активности, требовали длительного применения не только топических, но и системных глюкокортикоидов, иммуносупрессивных препаратов. Учитывая коморбидность патологии, риски обострения бронхиальной астмы при тяжёлом течении атопического дерматита увеличиваются. В связи с появившейся возможностью применения при среднетяжёлом и тяжёлом атопическом дерматите у пациентов старше 6 лет нового генно-инженерного препарата дупилумаб было решено использовать препарат у нашего пациента, имеющего и другие Т2-зависимые аллергические заболевания (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма) [6, 11, 12]. Уже после первых инъекций дупилумаба у пациента отмечен значительный положительный клинический эффект, не выявлено каких-либо нежелательных реакций, что свидетельствует о высоком профиле эффективности и безопасности препарата.

Из маркеров Т2-воспаления в работе проанализированы число эозинофилов периферической крови и концентрация общего IgE. В представленном клиническом случае уровень эозинофилов периферической крови в процессе терапии дупилумабом повышался и достиг максимума на 8-й нед. терапии, затем отмечалось его снижение, что согласуется с данными плацебоконтролируемых клинических исследований, которые также показали транзиторное повышение уровня эозинофилов в крови, несмотря на положительный клинический эффект терапии дупилумабом у больных атопическим дерматитом. При исследовании дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой показано, что снижение выраженности эозинофильного воспаления в лёгких происходит независимо от уровня (нормального или повышенного) эозинофилов в крови и также сопровождается положительным клиническим эффектом [3, 12]. Временное нарастание эозинофилии крови может быть связано с тем, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткань, подавляя опосредованное ИЛ-4 и ИЛ-13 производство эотаксина и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), но не влияет на производство и выход эозинофилов из костного мозга [13].

Сравнение уровня общего IgE исходно и через 16 нед. терапии у наблюдаемого пациента позволяет говорить о тенденции к снижению показателя, однако необходим дальнейший его мониторинг, т.к. ранее было показано, что снижение общего IgE, в отличие от других биомаркеров Т2-воспаления, таких как периостин, провоспалительные цитокины и хемокины (например эотаксин, тимусом и активацией регулируемый хемокин (thymus- and activation-regulated chemokine – TARC)), происходит медленнее, но к 52-й нед. терапии уменьшается более чем на 70%, что связано с нарушением пролиферации В-клеток и секреции ими IgE при нарушении связывания ИЛ-4, вызываемом дупилумабом [11, 14].

Таким образом, появление на рынке генно-инженерных биологических препаратов для лечения атопического дерматита позволяет расширить возможности лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм заболевания у пациентов с отсутствием эффекта от стандартной терапии, повысить качество их жизни, уменьшить риск развития побочных эффектов, свойственных системной терапии глюкокортикоидами и иммуносупрессивными препаратами [15, 16].

Заключение

Представленный клинический случай интересен с точки зрения оценки эффективности терапии атопического дерматита, сочетающегося с другими аллергическими заболеваниями. Учитывая личный опыт и опыт коллег, следует рассматривать пациентов с тяжёлым течением атопического дерматита и слабым ответом на стандартную терапию в качестве кандидатов на терапию таргетными препаратами.

По мере накопления опыта использования препарата дупилумаб представляется возможным оценить его эффекты в лечении атопического дерматита, а также при других аллергических заболеваниях, протекающих по T2-типу иммунного ответа.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.

Funding source. This article 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. И.В. Демко - редактирование статьи;

Е.А. Собко – ведение пациента, редактирование статьи;

А.Ю.Крапошина - подготовка и написание текста статьи;

Н.А. Шестакова - подготовка и написание текста статьи;

Н.В. Гордеева - написание текста статьи;

К.Ф. Касимова - сбор и анализ литературных источников,

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. I.V. Demko - editing the article;

E.A. Sobko - patient management, editing the article;

A.Yu.Kraposhina - preparation and writing the article;

N.A. Shestakova - preparation and writing the text of the article;

N.V. Gordeeva - writing the text of the article;

K.F. Kasymova - collection and analysis of literary sources.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме

Consent for publication. Written consent for publication of relevant medical information within the manuscript was obtained from the patient.

ЛИТЕРАТУРА

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

2. Козьева В.В. Распространенность бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей // Аллея науки. 2017. Т. 3, № 9. С. 469–472.
3. Дынева М.Е., Аминова Г.Э., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 1. С. 18–31. doi: 10.36691/RJA1408
4. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., и др. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия). Часть 1 // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020. Т. 60, № 1. С. 4–25. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10001
5. Snast I., Reer O., Hodak E., et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis // Am J Clin Dermatol. 2018. Vol. 19, N 2. P. 145–165. doi: 10.1007/s40257-017-0324-7
6. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // N Engl J Med. 2016. Vol. 375, N 24. P. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
7. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., 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. Vol. 389, N 10086. P. 2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
8. Thaçi D., Simpson E., Deleuran M., et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2) // J Dermatol Sci. 2019. Vol. 94, N 2. P. 266–275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002
9. Lowe A.J., Leung D.Y., Tang M.L., et al. The skin as a target for prevention of the atopic march // Ann Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120, N 2. P. 145–151. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.023
10. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis // J Allergy Clin Immunol. 2006. Vol. 118, N 1. P. 209–213. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.043
11. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Вопросы применения биологической терапии при атопическом дерматите: акцент на дупилумаб // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020. Т. 61, № 2. С. 27–40. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10005
12. Zayed Y., Kheiri B., Banifadel M., et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // J Asthma. 2019. Vol. 56, N 10. P. 1110–1119. doi: 10.1080/02770903.2018.1520865
13. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J., et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter // Mol Cell Biol. 2011. Vol. 31, N 11. P. 2196–2209. doi: 10.1128/MCB.01430-10
14. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., и др. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм // Пульмонология. 2010. № 3. С. 113–119.
15. Fleming P., Drucker A.M. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials // J Am Acad Dermatol. 2018. Vol. 78, N 1. P. 62–69. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.052
16. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н., Модестов А.А. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1. С. 63–67.

REFERENCES

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
2. Kozyeva VV. Prevalence of bronchial asthma and atopic dermatitis in children. *Allea nauki*. 2017;3(9):469–472. (In Russ).
3. Dyneva ME, Aminova GE, Kurbacheva OM, et al. Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):18–31. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1408
4. Smolkin YS, Balabolkin II, Gorlanov IA, et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version). Part 1. *Allergol Immunol Pediatr*. 2020;60(1):4–25. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10001
5. Snast I, Reer O, Hodak E, et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):145–165. doi: 10.1007/s40257-017-0324-7
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
8. Thaçi D, Simpson E, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci*. 2019;94(2):266–275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002
9. Lowe AJ, Leung DY, Tang ML, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):145–151. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.023
10. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):209–213. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.043
11. Smolkin YS, Masalsky SS, Smolkina OY. The application of the biological treatment in atopic dermatitis: focus on dupilumab. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;61(2):27–40. (In Russ). doi: 10.24411/2500-1175-2020-10005
12. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma*. 2019;56(10):1110–1119. doi: 10.1080/02770903.2018.1520865
13. Tozawa H, Kanki Y, Suehiro J, et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol Cell Biol*. 2011;31(11):2196–2209. doi: 10.1128/MCB.01430-10
14. Mineev VN, Sorokina LN, Trofimov VI, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 receptors: structure, function and genetic polymorphism. *Pulmonology*. 2010;(3):113–119. (In Russ).
15. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):62–69. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.052
16. Balabolkin II, Terletskaya RN, Modestov AA. Allergic morbidity of children in modern environmental conditions. *Siberian Medical Review*. 2015;91(1):63–67. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS INFO
Автор, ответственный за переписку:	Corresponding author:
Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н.,	Angelina Yu. Kraposhina, MD, Cand. Sci.

доцент; адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6896-877X ; eLibrary SPIN: 8829-9240; e-mail: angelina-maria@inbox.ru	(Med.), Associate Professor; address: 1, Partizan Zheleznyak str., 660022, Krasnoyarsk, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6896-877X ; eLibrary SPIN: 8829-9240; e-mail: angelina-maria@inbox.ru
Соавторы:	Co-authors:
Демко Ирина Владимировна , д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8982-5292 ; eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru	Irina V. Demko , MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8982-5292 ; eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru
Собко Елена Альбертовна , д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9377-5213 ; eLibrary SPIN: 9132-6756; e-mail: sobko29@mail.ru	Elena A. Sobko , MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9377-5213 ; eLibrary SPIN: 9132-6756; e-mail: sobko29@mail.ru
Шестакова Наталья Алексеевна , к.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2252-7423 ; eLibrary SPIN: 4579-4502; e-mail: barsk@rambler.ru	Natalia A. Shestakova , MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2252-7423 ; eLibrary SPIN: 4579-4502; e-mail: barsk@rambler.ru
Гордеева Наталья Владимировна , к.м.н., доцент; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0586-8349 ; eLibrary SPIN: 7914-7630; e-mail: natagorday@yandex.ru	Natalia V. Gordeeva , MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0586-8349 ; eLibrary SPIN: 7914-7630; e-mail: natagorday@yandex.ru
Касымова Карина Фарман кызы ; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8448-6113 ; eLibrary SPIN: 4691-2399; e-mail: ayaneshiroi@gmail.com	Karina F. Kasymova , MD; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8448-6113 ; eLibrary SPIN: 4691-2399; e-mail: ayaneshiroi@gmail.com