

Э.Т. Амбарчян¹, В.В. Иванчиков¹, А.Д. Кузьминова¹, П.А. Пыжьянова², Л.Р. Аглиуллова²

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Успешное применение дупилумаба у подростка с гнездной алопецией и атопическим дерматитом: клинический случай

Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, e-mail: edo_amb@mail.ru

Статья поступила: 27.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

Обоснование. Гнездная алопеция — аутоиммунное заболевание, характеризующееся выпадением волос, развивается при участии CD8⁺ Т-клеток иммунной системы и цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 2-го типа (Th2). Лечение гнездной алопеции ограничено эффективно. Потенциально эффективным методом терапии тяжелых форм гнездной алопеции при наличии атопического дерматита (АтД) является генно-инженерный биологический препарат дупилумаб — антагонист рецепторов интерлейкина 4, подавляющий Th2-ответ. **Описание клинического случая.** В отделение дерматологии поступил мальчик, возраст 11 лет, с жалобами на обострение АтД и многочисленные очаги выпадения волос. Назначен дупилумаб по 300 мг однократно каждые 4 нед. В течение 9 мес значительно уменьшилась выраженность эритематозно-папулезных высыпаний, уменьшилась интенсивность зуда. На местах прежних очагов гнездной алопеции отмечено полное восстановление роста волос. **Заключение.** Дупилумаб может быть эффективен в лечении тяжелых форм гнездной алопеции у детей с сопутствующим АтД. Для подтверждения этой гипотезы необходимы клинические исследования эффективности и безопасности такой терапии.

Ключевые слова: гнездная алопеция, дупилумаб, атопический дерматит, клинический случай, дети

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Кузьминова А.Д., Пыжьянова П.А., Аглиуллова Л.Р. Успешное применение дупилумаба у подростка с гнездной алопецией и атопическим дерматитом: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(4):258–265. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2784>

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — одно из наиболее распространенных дерматологических заболеваний, диагностируемое у каждого пятого ребенка в раз-

витых странах [1]. АтД характеризуется сильным зудом, упорным рецидивирующим течением и возрастными особенностями морфологии и локализации высыпаний [2]. В патогенезе ключевую роль играют Т-хелперы 2-го типа

Eduard T. Ambarchyan¹, Vladislav V. Ivanchikov¹, Anastasiya D. Kuzminova¹, Polina A. Pyzhyanova², Liana R. Agliullova²

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Successful Dupilumab Administration in Adolescent with Alopecia Areata and Atopic Dermatitis: Clinical Case

Background. Alopecia areata is an autoimmune disease characterized by hair loss that develops with the involvement of CD8⁺ T-cells of the immune system and cytokines produced by T-helper 2 cells (Th2). Efficacy of alopecia areata management is limited. The one potentially effective variant for treatment of severe forms of alopecia areata complicated with atopic dermatitis (AD) is genetically engineered biologic drug dupilumab (interleukin 4 receptor antagonist that suppresses Th2 response). **Clinical case description.** 11 years old boy was admitted to the dermatology department with complaints on aggravation of AD and numerous hair loss foci. Dupilumab, 300 mg, was prescribed once every 4 weeks. Severity of erythematous papular rashes significantly decreased within 9 months, as well as irritation intensity. Complete restoration of hair growth was noted in areas of former alopecia areata foci. **Conclusion.** Dupilumab can be effective in the management of severe forms of alopecia areata in children with comorbid AD. Clinical studies on the efficacy and safety of such therapy are needed to confirm this hypothesis.

Keywords: alopecia areata, dupilumab, atopic dermatitis, clinical case, children

For citation: Ambarchyan Eduard T., Ivanchikov Vladislav V., Kuzminova Anastasiya D., Pyzhyanova Polina A., Agliullova Liana R. Successful Dupilumab Administration in Adolescent with Alopecia Areata and Atopic Dermatitis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):258–265. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2784>

(Th2) и продуцируемые ими интерлейкины (IL) -4, -5, -13 и -31 [3]. Известно, что АтД ассоциирован с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний, и в частности целиакии, болезни Крона, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, язвенного колита, витилиго и гнездной алопеции [4–6]. Кроме того, в систематическом обзоре и метаанализе Z. Lu и соавт. показали, что АтД ассоциирован с высоким риском развития гнездной алопеции [7]. При этом связь между тотальной и универсальной алопецией и АтД сильнее, чем при более легком течении гнездной алопеции [8]. Гнездная алопеция — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким или временным нерубцовым выпадением волос, которое развивается при участии CD8⁺ Т-лимфоцитов и Т-хелперов 1-го типа (Th1), которые модулируют активность воспалительного процесса в целом [9], а также продукцию цитокинов Th2 в частности [10]. В связи с этим потенциально эффективным в терапии тяжелых форм гнездной алопеции представляется генно-инженерный иммунобиологический препарат дупилумаб, способный подавлять Th2-ответ через ингибирование сигналов IL-4 и IL-13. Необходимость такой терапии продиктована низкой эффективностью топических и инъекционных глюкокортикостероидов, а также фототерапии у пациентов с тяжелыми и распространенными формами заболевания. Положительные результаты применения дупилумаба при гнездной алопеции у детей продемонстрированы в ряде клинических случаев [11–13], в том числе при первичной неэффективности терапии барицитинибом [14].

Ниже представлено первое в русскоязычной научной литературе описание клинического случая успешного лечения пациента с тяжелым АтД и гнездной алопецией с использованием дупилумаба.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В отделение дерматологии поступил мальчик, возраст 11 лет, с жалобами на распространенные высыпания на лице, шее, конечностях, выраженный кожный зуд, сухость кожных покровов.

Анамнез заболевания

Из анамнеза известно, что впервые высыпания появились у ребенка в возрасте 3 мес, при консультации дерматолога был установлен диагноз АтД. Заболевание носило рецидивирующий характер, при обострении АтД пациент получал курсы наружной терапии топическими кортикостероидами, ингибиторами кальциневрина, эмо-лентами и системными антигистаминными препаратами с временным положительным эффектом. В возрасте 4 лет после обращения к дерматологу с жалобами на выпадение волос на волосистой части головы установлен диагноз гнездной алопеции. Рост волос в очагах самостоятельно возобновился спустя 2 мес. Второй эпизод выпадения волос (несколько очагов округлой формы) отмечен в возрасте 6 лет после перенесенной вирусной инфекции. Обострение также купировалось самостоятельно в течение нескольких месяцев. Последний рецидив заболевания случился в 10-летнем возрасте — с развитием нескольких сливающихся очагов алопеции в теменной области на фоне обострения АтД.

Учитывая распространенность кожного процесса, отсутствие эффективности от предшествующей терапии, пациенту по месту жительства был назначен циклоспорин, который отменили через 3 мес терапии из-за плохой переносимости. В этой связи, а также по

причине непрерывно-рецидивирующего течения АтД после отмены циклоспорина была начата терапия генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед. На фоне терапии отмечена положительная динамика кожного процесса — высыпания на коже частично регрессировали, выпадение волос прекратилось, новые очаги выпадения волос не появлялись. Однако через 9 мес лечения развилось обострение АтД, в связи с чем пациент был госпитализирован в отделение дерматологии для коррекции терапии.

Анамнез жизни

Ребенок от второй беременности, первых срочных родов, течение беременности без особенностей. Раннее развитие без особенностей, согласно возрасту. Вакцинация проводилась в соответствии с графиком национального календаря профилактических прививок.

Наследственный анамнез

У отца ребенка — витилиго.

Физикальная диагностика

При поступлении в отделение дерматологии общее состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, активность не нарушена, при исследовании систем органов патологических изменений не выявлено. *Status localis*: на коже задней и боковой поверхностей шеи, сгибательной поверхности локтевых суставов, тыльной поверхности кистей, задней поверхности голени и бедер визуализируются многочисленные эритематозно-сквамозные высыпания на фоне умеренной лихенификации и типичные складки Денни–Моргана на коже лица (рис. 1). На коже волосистой части головы — многочисленные сливающиеся очаги алопеции, отмечается поредение латерального края бровей, изменений кожи в области очагов нет (рис. 2). Тракционная проба — отрицательная. Также наблюдалось отсутствие волосяного покрова на коже туловища и конечностей. Оценка по шкале SALT (Severity of Alopecia Tool Score, инструмент оценки тяжести гнездной алопеции) — 54%, ELA (Eyelash Assessment, инструмент оценки тяжести поражения ресниц при гнездной алопеции) — 3, EBA (Eyebrow Assessment, инструмент оценки тяжести поражения бровей при гнездной алопеции) — 0.

Предварительный диагноз

Атопический дерматит, подростковая форма, распространенный, среднетяжелое течение. Гнездная алопеция, универсальная форма.

Динамика и исходы

В связи с сохраняющимися высыпаниями и положительной динамикой кожного процесса было принято решение о продолжении терапии дупилумабом в прежней дозировке и кратности применения. После завершения терапии пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, на фоне проведенного лечения наблюдался регресс большей части высыпаний. Очередная госпитализация для продолжения циклической терапии дупилумабом была через 5 мес — на фоне проводимого лечения наблюдалась умеренная положительная динамика кожного процесса в виде медленного регресса папулезных и эритематозных высыпаний (рис. 3), на коже волосистой части головы — постепенное отрастание vellus-волос (рис. 4). Терапия дупилумабом была продолжена в прежнем режиме.

Рис. 1. Проявления атопического дерматита у мальчика с гнездовой алопецией, возраст 11 лет

Fig. 1. Manifestations of atopic dermatitis in 11 years old boy with alopecia areata



Примечание. На коже сгибательных поверхностей конечностей визуализируются плоские папулы на фоне яркой эритемы и умеренной лихенификации, часть высыпаний эксфолиированы и покрыты геморрагическими корочками. В периорбитальной области визуализируются яркая эритема, а также складки Денни–Моргана.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2021.

Note. There are flat papules surrounded with bright erythema and moderate lichenization on the skin of limbs' flexor surfaces. Some rashes are excoriated and covered with hemorrhagic crusts. Bright erythema is visualized in the periorbital area, as well as Dennie–Morgan folds.

Source: Ambarchyan E.T., 2021.

Через 4 мес пациент повторно госпитализирован в отделение детской дерматологии для очередного введения дупилумаба. На местах прежних очагов алопеции было отмечено полное восстановление роста волос (рис. 5). Наблюдалась значительная положительная дина-

мика кожного процесса: уменьшились выраженность клинических проявлений АД — оставались очаги шелушения на лице (рис. 6), очаги лихенификации в области локтевых и коленных сгибов (рис. 7), значительно снизилась интенсивность зуда.

Рис. 2. Клинические проявления гнездовой алопеции у мальчика, возраст 11 лет

Fig. 2. Clinical manifestations of alopecia areata in 11 years old boy



Примечание. Визуализируются сливающиеся очаги алопеции в теменной, затылочной и височных областях.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2021.

Note. Fusion foci of alopecia in the parietal, occipital, and temporal regions can be visualized.

Source: Ambarchyan E.T., 2021.

Рис. 3. Регрессирующие проявления atopического дерматита у мальчика с гнездовой алопецией, возраст 11 лет, через 5 мес после начала терапии дупилумабом

Fig. 3. Recovering manifestations of atopic dermatitis in 11 years old boy with alopecia areata, 5 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Отмечаются плоские папулы в области локтевых сгибов, расположенные на фоне лихенификации.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2021.

Note. There are flat papules on elbow bends, alongside with lichenization.

Source: Ambarchyan E.T., 2021.

Прогноз

Учитывая быстрый и достаточный ответ на проводимую терапию препаратом дупилумаб, а также в связи с отсутствием рецидивов на фоне лечения можно сделать вывод об эффективности проводимого лечения, что подкрепляется нашими знаниями об общих воспалительных механизмах, которые лежат в основе АД и гнездовой

алопеции. Однако хронический характер заболеваний указывает на высокий риск развития рецидива после завершения терапии. Такое течение заболевания требует возобновления терапии дупилумабом или его замены на другой системный иммуносупрессивный препарат. В совокупности на основании данных об эффективности и безопасности терапии дупилумабом, а также о течении

Рис. 4. Восстановление волосяного покрова, бровей и ресниц у мальчика с atopическим дерматитом и гнездовой алопецией, возраст 11 лет, через 5 мес после начала терапии дупилумабом

Fig. 4. Restoration of hair, eyebrows, and eyelashes in 11 years old boy with atopic dermatitis and alopecia areata, 5 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Отмечается активный рост волос на коже волосистой части головы, а также восстановление роста бровей и ресниц. В области правого надплечья — гипопигментированный очаг округлой формы на месте прежних высыпаний.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2021.

Note. There is active hair growth on the scalp, as well as restoration of eyebrows and eyelashes. There is round-shaped hypopigmented focus at the site of previous rash on the right upper arm.

Source: Ambarchyan E.T., 2021.

Рис. 5. Полный регресс клинических проявлений гнездной алопеции у пациента, возраст 11 лет, через 9 мес после начала терапии дупилумабом

Fig. 5. Complete regression of clinical manifestations of alopecia areata in 11 years old patient, 9 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Отмечается полное восстановление роста терминальных волос на коже волосистой части головы, бровей и ресниц.

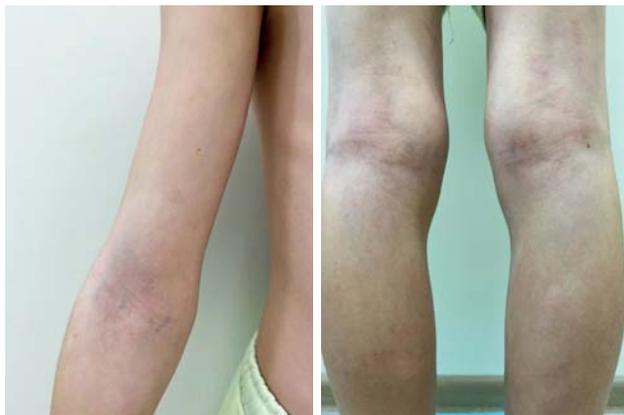
Источник: Амбарчян Э.Т., 2022.

Note. Complete recovery of scalp terminal hair, eyebrows, and eyelashes growth.

Source: Ambarchyan E.T., 2022.

Рис. 7. Стойкие проявления хронического воспаления у мальчика, возраст 11 лет, сохраняющиеся после 9 мес терапии дупилумабом

Fig. 7. Persistent signs of chronic inflammation in 11 years old boy, 9 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Сохраняется слабовыраженная лихенификация на сгибательных поверхностях коленных и локтевых суставов.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2022.

Note. Mild lichenization persists on the flexor surfaces of the knee and elbow joints.

Source: Ambarchyan E.T., 2022.

АтД и гнездной алопеции у пациентов детского возраста можно осторожно предположить благоприятный прогноз течения болезни у пациента.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз для пациента представлены на рис. 8.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гнездная алопеция — хроническое органоспецифическое аутоиммунное заболевание с генетической предрасположенностью. Гнездная алопеция характеризуется

Рис. 6. Регресс клинических проявлений атопического дерматита у пациента, возраст 11 лет, через 9 мес после начала терапии дупилумабом

Fig. 6. Regression of clinical manifestations of atopic dermatitis in 11 years old patient, 9 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Визуализируется восстановление терминальных волос в теменной и височных областях на коже волосистой части головы.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2022.

Note. Recovery of scalp terminal hair in parietal and temporal areas.

Source: Ambarchyan E.T., 2022.

поражением волосяных фолликулов, ногтевых пластин (у 7–66% больных), стойким или временным нерубцовым выпадением волос. Триггерные факторы вызывают преимущественно аутоиммунную реакцию с участием CD8⁺ Т-лимфоцитов и регулирующим влиянием Th1 против клеток волосяных фолликулов [15]. Вместе с тем, в последнее время развитие гнездной алопеции связывают с вовлечением Th2-типа иммунного ответа [16]. Именно активное участие Th2-хелперов в процессе воспаления может связывать гнездную алопецию и АтД, который является классическим T2-опосредованным заболеванием. Эту гипотезу подкрепляют результаты систематического обзора и метаанализа Z. Lu и соавт., согласно которым у пациентов с АтД риск развития гнездной алопеции значимо выше, чем в контрольной группе не страдающих АтД лиц (отношение шансов — 2,28, 95% доверительный интервал — 1,36–6,53) [9]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях [6, 8].

Иммунологические аспекты гнездной алопеции, ассоциированной с АтД, были изучены в исследовании R. Kageyama и соавт. Было показано, что иммунологическое состояние пациентов с гнездной алопецией может отличаться в зависимости от наличия или отсутствия у них АтД, а также от его подтипа. Так, в зависимости от механизмов развития заболевания выделяют IgE-опосредованный «внешний» подтип АтД (80%) и не-IgE-опосредованный «внутренний» подтип (20%) [17]. При «внешнем» подтипе АтД Т-клетки памяти продуцируют большое количество цитокинов Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13), а также стимулируют увеличение количества эозинофилов. При «внутреннем» подтипе продукция указанных цитокинов остается на низком уровне, однако синтезируется большое количество цитокинов Th1 (интерферон гамма, хемокины CXCL9, CXCL10) и Th17/Th22 (IL-17A, IL-22, элафин и хемокин CCL20) [18]. При этом не вызывает сомнений «перекося» в сторону Th2-иммунного ответа при «внешнем» подтипе АтД в сочетании с гнездной алопецией: в таких случаях по данным гистологических исследований вокруг волосяных

Рис. 8. Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз
Fig. 8. Disease chronology, key events, and prognosis



Примечание. АтД — атопический дерматит, ГА — гнездная алопеция.
 Note. AD (АтД) — atopic dermatitis, AA (ГА) — alopecia areata.

луковиц обнаружено скопление не только CXCR3⁺-клеток Th1-лимфоциты, Т-цитотоксические лимфоциты 1-го типа), но и клеток, экспрессирующих CCR4-рецепторы (Th2-лимфоциты, Т-цитотоксические лимфоциты 2-го типа). На основании этих данных была выдвинута гипотеза о роли активации механизмов Th2-пути в развитии гнездной алопеции у пациентов с «внешним» подтипом АтД [19].

Варианты лечения гнездной алопеции по-прежнему ограничены. Ведущую роль в наружной терапии ограниченных поражений играют топические кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина; для стимуляции роста волос в торпидных случаях применяется миноксидил [1]. Из физиотерапевтических методов широко используется локальная узкополосная фототерапия [1]. В ряде работ продемонстрирована эффективность ингибиторов янускиназ в терапии тяжелых и торпидных форм гнездной алопеции, в связи с чем в июне 2022 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) одобрило JAK1/2-ингибитор барицитиниб для лечения гнездной алопеции у взрослых пациентов [20]. Кроме того, недавно были опубликованы результаты IIb-III фазы клинических исследований ингибитора JAK2/TEC ритлецитиниба у пациентов старше 12 лет с гнездной алопецией, которые продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность [21].

Дупилумаб является одним из основных генно-инженерных биологических препаратов для лечения детей с тяжелым АтД. Дупилумаб — это полностью человеческое моноклональное антитело против IL-4R α , которое ингибирует цитокины воспаления 2-го типа — IL-4 и IL-13 [22]. С 2023 г. препарат разрешен к использованию у пациентов с тяжелым течением АтД в возрасте ≥ 6 мес в Российской Федерации. За последние годы было опубликовано несколько систематических обзоров, где обсуждалась эффективность дупилумаба при гнездной алопеции, ассоциированной с АтД [23–25]. Так, H. Olbrich и соавт. провели анализ результатов 28 исследований, в которых клиническая эффективность дупилумаба была отмечена у 51 из 66 пациентов с гнездной алопецией (13 из которых — дети), включая пациентов с тотальной и универсальной алопецией [25]. Примечательно, что у большинства из них был диагностирован АтД, что подчеркивает роль Th2-пути в патогенезе гнездной алопеции [25]. В одной из работ было отмечено, что регресс очагов гнездной алопеции наблюдался у пациентов именно с «внешним» АтД ($n = 6$), в то время как у пациентов с «внутренним» АтД ($n = 6$) заметного клинического эффекта на

проявления гнездной алопеции не отмечено [19]. Вместе с тем, зафиксировано 14 случаев впервые возникшей гнездной алопеции после начала терапии АтД препаратом дупилумаб [26]. Все пациенты были молодыми мужчинами без сопутствующих заболеваний. Для сравнения: большинство пациентов, у которых зарегистрировали восстановление роста волос при применении дупилумаба, имели в анамнезе тяжелый АтД в дополнение к другим сопутствующим атопическим заболеваниям, таким как бронхиальная астма и пищевая аллергия [27]. Интересно, что при гистологическом исследовании кожи волосистой части головы, выполненном у четырех пациентов, помимо характерных для гнездной алопеции признаков, были обнаружены и атипичные гистологические признаки: эпидермальная гиперплазия с паракератозом и спонгиозом, атрофия сальных желез и инфильтрация плазматическими клетками [28]. При трихоскопическом исследовании, проведенном у одного пациента, были обнаружены перифолликулярные чешуйки [28]. Указанные изменения схожи с признаками псориазической алопеции, вызванной ингибиторами фактора некроза опухоли альфа [29]. Основываясь на этих ограниченных сведениях, можно заключить, что дупилумаб, по-видимому, обладает амбивалентным эффектом — как способствует регрессу воспалительного процесса при гнездной алопеции, так и индуцирует его у некоторых пациентов. При этом механизм развития и купирования алопеции на фоне лечения дупилумабом до сих пор неизвестен. Предполагается, что у пациентов с «внешним» подтипом АтД (с началом в детском возрасте, тяжелым течением и другими сопутствующими атопическими заболеваниями) наблюдается более выраженный иммунологический «перекос» в сторону Th2-пути. Имеются косвенные данные о восстановлении функции и количества регуляторных Т-клеток (Treg) на фоне лечения дупилумабом: на мышинной модели АтД избыточная передача сигналов Th2 приводила к снижению количества Treg [30]. Вместе с тем, у пациентов, не страдающих сопутствующими атопическими заболеваниями, менее выражено патогенетическое влияние Th2-иммунного ответа — без его значимого эффекта на количество Treg и их функцию. У этой группы пациентов ингибирование T2-цитокинов на фоне терапии дупилумабом может привести к резкому смещению в сторону Th1-пути, способствуя развитию парадоксальной реакции, подобной гнездной алопеции. Поскольку указанный феномен зарегистрирован только у мужчин, предполагается наличие особенностей связи гнездной алопеции с активностью и распределением CD4⁺ Т-клеток у представителей разного пола [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание клинического случая универсальной гнездовой алопеции у пациента с тяжелым АтД с полным восстановлением роста волос на фоне длительной терапии дупилумабом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дупилумаб может быть эффективен в лечении тяжелых форм гнездовой алопеции у детей с АтД. Однако сообщения о впервые возникшей гнездовой алопеции на фоне терапии дупилумабом свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований и дальнейшей стратификации пациентов для выбора кандидатов, у которых подобная терапия может дать эффективный клинический результат и не вызвать парадоксальных реакций.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования, лечения и фотографий, в том числе изображений лица, в научном журнале.

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, photographs of the child (with face) in scientific journal.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. — 2021. — 81 с. [Atopicheskii dermatit: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia. 2021. 81 p. (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265?ysclid=Izbcnv5e9o902251649>. Ссылка активна на 06.08.2024.
2. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
3. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>
4. Krishna MT, Subramanian A, Adderley NJ, et al. Allergic diseases and long-term risk of autoimmune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1900476. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00476-2019>
5. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Т. Амбарчян — участие в написании и редактировании рукописи, утверждении окончательного варианта для публикации.

В.В. Иванчиков — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

А.Д. Кузьмина — участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта для публикации.

П.А. Пыжьянова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

Л.Р. Аглиуллова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Eduard T. Ambarchyan — manuscript writing and editing, approval of the manuscript final version.

Vladislav V. Ivanchikov — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

Anastasiya D. Kuzminova — manuscript editing, approval of the manuscript final version.

Polina A. Pyzhanova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data processing, manuscript writing.

Liana R. Agliullova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic.

ORCID

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

А.Д. Кузьмина

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

П.А. Пыжьянова

<https://orcid.org/0000-0003-1649-5493>

Л.Р. Аглиуллова

<https://orcid.org/0009-0001-8607-5120>

2018;19(6):821–838. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0383-4>

6. Ivert LU, Wahlgren CF, Lindelöf B, et al. Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):335–342. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19624>

7. Lu Z, Zeng N, Cheng Y, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):96. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00597-4>

8. Mohan GC, Silverberg JI. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):522–528. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3324>

9. Ito T, Kageyama R, Nakazawa S, Honda T. Understanding the significance of cytokines and chemokines in the pathogenesis of alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):726–732. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14129>

10. Song T, Pavel AB, Wen HC, et al. An integrated model of alopecia areata biomarkers highlights both TH1 and TH2 upregulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1631–1634.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.029>

11. Gruenstein D, Malik K, Levitt J. Full scalp hair regrowth in a 4-year-old girl with alopecia areata and atopic dermatitis treated with dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2020;6(12):1286–1287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.10.010>
12. Cho SK, Craiglow BG. Dupilumab for the treatment of alopecia areata in children with atopic dermatitis. *JAAD Case Rep.* 2021;16:82–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.07.015>
13. Yan X, Tayier M, Cheang ST, et al. Hair repigmentation and regrowth in a dupilumab-treated paediatric patient with alopecia areata and atopic dermatitis: a case report. *Ther Adv Chronic Dis.* 2023;14:20406223231191049. doi: <https://doi.org/10.1177/20406223231191049>
14. Cai L, Wei Y, Zhao M, et al. Case report: Dupilumab therapy for alopecia areata in a 4-year-old patient resistant to baricitinib. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1253795. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1253795>
15. Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014;20(9):1043–1049. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3645>
16. Fukuyama M, Ito T, Ohyama M. Alopecia areata: Current understanding of the pathophysiology and update on therapeutic approaches, featuring the Japanese Dermatological Association guidelines. *J Dermatol.* 2022;49(1):19–36. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16207>
17. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022;71(1):14–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003>
18. Fania L, Moretta G, Antonelli F, et al. Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2684. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052684>
19. Kageyama R, Ito T, Hanai S, et al. Immunological Properties of Atopic Dermatitis-Associated Alopecia Areata. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2618. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052618>
20. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):215–230. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00673-w>
21. King B, Zhang X, Harcha WG, et al. Efficacy and safety of ritilecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet.* 2023;401(10387):1518–1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00222-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00222-2)
22. Plachouri KM, Georgiou S. Dupilumab in pediatric dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(2):682–684. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1789049>
23. Hendricks AJ, Yosipovitch G, Shi VY. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis — a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(1):19–28. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1689227>
24. Pham C, Sung C, Juhasz M, et al. The Role of Antihistamines and Dupilumab in the Management of Alopecia Areata: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(10):1070–1083. doi: <https://doi.org/10.36849/JDD.6553>
25. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, et al. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023;13(4):634. doi: <https://doi.org/10.3390/biom13040634>
26. Sachdeva M, Witol A, Mufti A, et al. Alopecia Areata Related Paradoxical Reactions in Patients on Dupilumab Therapy: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(4):451–452. doi: <https://doi.org/10.1177/1203475421995186>
27. Marks DH, Mesinkovska N, Senna MM. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(3):651–653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.010>
28. Yamane S, Nakagawa Y, Inui S, Fujimoto M. Development of alopecia areata-like reactions in a patient treated with dupilumab. *Allergol Int.* 2022;71(3):420–422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.02.006>
29. Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Аракелян А.Л., и др. Клинический случай анти-TNF-α индуцированного псориаза и псориатической алопеции у подростка с язвенным колитом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 470–476. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635> [Ambarchyan ET, Ivanchikov VV, Arakelyan AL, et al. TNF-Inhibitor-Induced Psoriasis and Psoriatic Alopecia in Adolescent with Ulcerative Colitis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(5):470–476. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635>]
30. Moosbrugger-Martinez V, Tripp CH, Clausen BE, et al. Atopic dermatitis induces the expansion of thymus-derived regulatory T cells exhibiting a Th2-like phenotype in mice. *J Cell Mol Med.* 2016;20(5):930–938. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12806>