

Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>

Статья поступила 06.06.2022

Статья принята в печать 23.07.2022

УДК 616-035

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов: Ревякина В. А. входит в редакционную коллегию журнала.

**Е. А. Глухова^{1,2,3}, Е. Д. Кувшинова¹, В. А. Ревякина¹**¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «ФИЦ питания и биотехнологии», 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, Россия² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, Россия³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, Россия**Глухова Евгения Александровна** — врач-дерматовенеролог отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Детской городской клинической больницы им. З. А. Башляевой, УДКБ ФГАОВ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, ORCID ID: 0000-0002-3004-6646, e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru.**Кувшинова Елена Дмитриевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-аллерголог отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ORCID ID: 0000-0003-3650-6305, e-mail: len.kuwshinowa@yandex.ru.**Ревякина Вера Афанасьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0002-1149-7927, e-mail: 5356797@mail.ru.

Аннотация

По последним данным, ключевыми молекулами патогенеза атопического дерматита являются цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, которые инициируют и поддерживают Th2-воспаление. Таргетная терапия препаратом дупилумаб ингибирует сигнальную функцию этих цитокинов путем связывания субъединицы IL-4Rα, являющейся частью рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Препарат разрешен для лечения пациентов в возрасте старше 6 лет со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита. Эффективность и безопасность дупилумаба подтверждены результатами клинических исследований.

Материал и методы. Под постоянным наблюдением находилось 27 детей с тяжелым течением атопического дерматита в возрасте 8–18 лет. Все пациенты получали системное лечение препаратом дупилумаб, наружно использовали топические глюкокортикостероиды (по необходимости), эмоленты (два раза в день). Дозирование дупилумаба производилось согласно инструкции к препарату.

Результаты исследования. Спустя 26 недель комплексной терапии у 96,3% пациентов было достигнуто значение индекса IGA = 0/1 и улучшение на 75% по индексу EASI-75. Индекс SCORAD снизился со среднего значения 78,8 баллов до 13,7. Среднее значение общего IgE через 6 месяцев снизилось на 1518 кЕ/л. У 2 (7,4%) пациентов отмечался конъюнктивит, который не являлся основанием для отмены препарата.

Выводы. На фоне лечения дупилумабом наблюдается значительное снижение выраженности основных клинических симптомов атопического дерматита, в том числе зуда, нарушения сна.

Ключевые слова: атопический дерматит, дупилумаб, SCORAD, EASI, IGA.

Исследование получило одобрение в локальном этическом комитете. Все пациенты дали согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Глухова ЕА, Кувшинова ЕД, Ревякина ВА. Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 14–23. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>

Для корреспонденции:

Глухова Евгения Александровна, врач-дерматовенеролог отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Детской городской клинической больницы им. З. А. Башляевой, УДКБ ФГАОВ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (Москва, Российская Федерация).

Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.

E-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru.

For correspondence:

Evgeniia A. Glukhova, dermatovenereologist of the clinic of Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyeva, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University).

Address: 21 Kashirskoe highway, Moscow, 115446, Russia.

E-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru.

Experience with dupilumab in patients with atopic dermatitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>

Received 06.06.2022

The article is accepted for publication 23.07.2022

There is no source of funding.

Conflict of interest: V. A. Revyakina is a member of the editorial board.

E. A. Glukhova^{1,2,3}, E. D. Kuvshinova¹, V. A. Revyakina¹

¹ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, 2/14, Ustyinsky proezd, Moscow, 109240, Russia

² Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of the Moscow Department of Health, 28, st. Geroev Panfilovtsev, Moscow, 125373, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, st. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Glukhova Evgeniia Aleksandrovna, dermatovenereologist of the Department of Allergology and Diet Therapy of the Clinic of Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyaeva, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), ORCID ID: 0000-0002-3004-6646, e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru.

Kuvshinova Elena Dmitrievna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Allergist of the Department of Allergology and Diet Therapy of the Clinic of Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, ORCID ID: 0000-0003-3650-6305, e-mail: len.kuvshinova@yandex.ru.

Revyakina Vera Afanas'evna, Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Allergology and Diet Therapy of the Clinic of Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0002-1149-7927, e-mail: 5356797@mail.ru.

Abstract

According to recent data, the key molecules in the pathogenesis of atopic dermatitis are the cytokines IL-4 and IL-13, which initiate and maintain Th2 inflammation. Targeted therapy with dupilumab inhibits the signaling function of these cytokines by binding to the IL-4R α subunit, which is part of the IL-4 and IL-13 receptor complexes. The drug is approved for the treatment of patients over 6 years of age with moderate to severe AD. The efficacy and safety of dupilumab have been confirmed by the results of clinical studies.

Materials and methods. 27 children with severe AD at the age of 8–18 years were under constant supervision. All patients received systemic treatment with dupilumab, topically used topical glucocorticosteroids (if necessary), emollients (twice a day). Dosing of dupilumab was carried out according to the instructions for the drug.

Results. After 26 weeks of complex therapy, 96,3% of patients achieved an IGA index value of 0/1 and an improvement of 75% according to the EASI-75 index. The SCORAD index dropped from an average of 78,8 points to 13,7. The average value of total IgE after 6 months decreased by 1518 kU/l. In 2 (7,4%) patients, conjunctivitis was noted, which was not a reason to discontinue the drug.

Conclusion. During treatment with dupilumab, there is a significant decrease in the severity of the main symptoms of atopic dermatitis, including itching, exacerbations.

Keywords: atopic dermatitis, dupilumab, SCORAD, EASI, IGA.

The study was approved by the local ethics committee. All patients agreed to conduct the study.

For citation: Glukhova EA, Kuvshinova ED, Revyakina VA. Experience with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 14–23. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи у пациентов всех возрастных групп [1]. Так, по некоторым данным, распространенность АтД составляет от 15 до 20% у детей и от 7 до 10% у взрослых [2, 3]. Число страдающих АтД неуклонно растет, что обуславливает возросший интерес ученых, организаторов здравоохранения и практикующих врачей (аллергологов-иммунологов, дерматовенерологов, педиатров, врачей общей практики) к данной патологии [4]. В 95% случаев заболевание дебютирует в возрасте до 5 лет и является одним из первых проявлений атопии у детей. Имен-

но АтД рассматривают первой ступенью в реализации атопического марша — процесса, когда вслед за поражением кожи с сопутствующей в большинстве случаев пищевой аллергией происходит формирование клинических симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита [5]. Хроническое рецидивирующее течение АтД отличается многообразием и тяжестью клинических проявлений, которые сопровождаются изнурительным зудом, нарушением сна, хроническим стрессом, что негативно влияет на качество жизни пациентов и членов их семей [6]. АтД требует значительных финансовых затрат со стороны семьи, так и системы здравоохранения во всех странах мира.

До недавнего времени пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД была рекомендована системная терапия, состоящая из системных глюкокортикостероидов, циклоспорина и фототерапии. Однако данные методы терапии имеют ограничения ввиду большого числа серьезных побочных эффектов, а фототерапия трудоемка и недоступна для большинства пациентов [7]. В последние годы благодаря исследованиям и открытиям современной науки достигнут значительный прогресс в понимании патогенетических процессов АтД, что привело к пересмотру существующих взглядов на его лечение и профилактику. Это нашло отражение в международных, а затем и национальных согласительных документах. В Российской Федерации в 2021 году были утверждены клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике АтД у взрослых и детей МЗ РФ [8].

ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АТД

АтД характеризуется как гетерогенное заболевание, в основе которого лежит взаимодействие нарушенного эпидермального барьера, дисфункции иммунного ответа, генетической предрасположенности к атопии и факторов окружающей среды. Нормальное строение эпидермиса кожи предотвращает трансэпидермальную потерю воды, пенетрацию микробных агентов и аллергенов. При АтД нарушена барьерная функция кожи за счет снижения экспрессии структурных белков (филаггрина, кератина, лорикрина и инволюкрина) и молекул клеточной адгезии (десмоглеинов и окклюдина), а также за счет дефицита липидов, особенно длинноцепочечных жирных кислот и церамидов [9]. Экспон-зон-факторы и проникающие через эпидермальный барьер чужеродные антигены стимулируют активацию дендритных клеток и синтез кератиноцитами интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-25, ИЛ-33, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), что приводит к дифференцировке CD4⁺ Т-лимфоцитов в регионарных лимфоузлах в сторону Т-хелперов 2-го типа (Th2) и запускает Th2-воспаление [10]. В острой стадии АтД в коже больных присутствуют главным образом Th2-клетки, синтезирующие ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31; Th22-клетки, синтезирующие ИЛ-22, и в меньшей степени Т-хелперы 17 типа. ИЛ-31 индуцирует продукцию хемокинов CCL1, CCL17, CCL22, привлекающих в кожу иммунные клетки и способствующих дальнейшему развитию аллергического

воспаления [11]. Хроническое воспаление при АтД поддерживается не только Th2-цитокинами, но и практически всеми клонами Т-хелперов, а также врожденными лимфоидными клетками, продуцирующими ИЛ-5 и ИЛ-13 [12]. Кроме того, в этот период в коже повышены уровни следующих провоспалительных цитокинов: ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-22, интерферон ИНФ- γ , ИЛ-3 и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов (GM-CSF) [13].

ИЛ-4/13

ИЛ-4 и ИЛ-13, цитокины Th2-воспаления, являются ключевыми молекулами патогенеза АтД. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что ИЛ-4 является ключевым цитокином в инициации Th2-воспаления, в то время как ИЛ-13 играет большую роль в его поддержании. Такая функциональная активность обусловлена способностью эффекторных клеток к синтезу рецепторов данных цитокинов. Известно, что рецептор ИЛ-4 имеет гетеродимерное строение. Общая субъединица рецептора имеет альфа-цепь (IL-4R α), другая субъединица может быть представлена либо γ С-цепью, либо субъединицей IL-13R α 1. В первом случае рецептор синтезируется на гемопоэтических клетках (лимфоцитах, макрофагах, моноцитах) и реализует передачу сигнала ИЛ-4. Во втором случае рецептор синтезируется на негемопоэтических клетках, таких как кератиноциты, волосяные фолликулы, эпидермальные сальные железы, потовые железы, эпителиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, фибробласты и даже некоторые нейроны. Данный рецептор обладает высокой аффинностью и к ИЛ-4, и к ИЛ-13 [14, 15].

Таким образом, ИЛ-4 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-клетки [16]. После праймирования Th2-клетки высвобождают несколько ключевых цитокинов воспаления (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5 и ИЛ-9), которые имеют решающее значение для рекрутирования эозинофилов и тучных клеток, а также для стимуляции активности В-клеток [17–19]. Тучные клетки и базофилы активируются как ИЛ-4, так и ИЛ-13 с последующим высвобождением медиаторов воспаления [20]. ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в переключении синтеза В-клетками иммуноглобулинов (Ig) класса М на IgE [17, 21–23]. Недавно также было установлено, что ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в патогенезе нейрогенного зуда, действуя непосредственно на сен-

сорные нейроны и посредством взаимодействия с ИЛ-31 [24–26]. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 вносят существенный вклад в нарушение барьера, наблюдаемое при АтД путем подавления синтеза структурных белков (филаггрина и лорикрина), торможения полного созревания кератиноцитов, а также путем снижения выработки антимикробных пептидов, делая кожу склонной к инфицированию [27]. Кроме того, ИЛ-13 играет уникальную роль в воздействии на дермальные фибробласты, стимулируя выработку коллагена и фиброз, что приводит к ремоделированию кожи и ее лихенизации [28, 29].

Таким образом, влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 сразу на несколько звеньев патогенеза заболевания, поддержание ими хронического воспаления в коже при Th2-воспалении обуславливает поиск препаратов, ингибирующих их. Одним из таких препаратов является Дупилумаб.

Дупилумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, IgG4, которое таргетно связывается с общей субъединицей гетеродимерного рецептора ИЛ-4, альфа-цепью IL-4R α , тем самым блокируя передачу цитокин-индуцированных сигналов от ИЛ-4 и ИЛ-13, что приводит к подавлению Th2-воспаления и снижению маркеров воспаления: общего и специфических IgE, периостина, хемокинов CCL17, CCL18, тимус-ассоциированного регуляторного хемокина (TARC), а также уменьшению толщины пораженной кожи [30].

В ходе многочисленных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований препарат продемонстрировал свою безопасность и эффективность у пациентов с различными атопическими заболеваниями:

- атопический дерматит: для пациентов старше 18 лет — исследования SOLO 1, SOLO

2 и CHRONOS, для пациентов от 12 до 18 лет — AD ADOL, AD ADOL OLE, для пациентов от 6 до 12 лет — AD PED, AD PED OLE;

- бронхиальная астма: исследования DRI12544, QUEST и VENTURE;
- полипозный риносинусит: исследования SINUS-24 и SINUS-52 [31–34].

В марте 2017 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение дупилумаба для лечения АтД средней и тяжелой степени у взрослых, а в октябре 2018 года для пациентов с бронхиальной астмой (эозинофильной или кортикостероидзависимой) средней и тяжелой степени у детей в возрасте от 12 лет и старше [34]. В 2020 году по результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования AD PED в мире, в том числе и в Российской Федерации, препарат был разрешен к использованию в качестве терапии первой линии пациентам старше 6 лет со среднетяжелой и тяжелой формами АтД и при отсутствии противопоказаний, согласно схеме, представленной в табл. 1 [35, 36].

На сегодня завершены вторая и третья фазы исследования эффективности и безопасности применения препарата дупилумаб у детей с тяжелой формой АтД в возрасте от 6 месяцев до 6 лет. Однако результаты по проведенному исследованию в открытых литературных источниках пока не доступны [37].

Все проведенные клинические исследования продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость препарата: большая часть побочных явлений были легкими или умеренными и временными. Наиболее частое побочное действие — неспецифическая реакция в месте инъекции в виде проходящей эритемы или отека. Достаточно ча-

Таблица 1. **Схема применения препарата дупилумаб при АтД, зарегистрированная в Российской Федерации [36]**

Table 1. **Scheme for the use of dupilumab in AD, registered in the Russian Federation [36]**

Заболевание	Группа пациентов	Дозировки
Атопический дерматит	Взрослые	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед. ¹
	Дети 6–18 лет (массой от 30 до 60 кг ²)	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед.
	Дети 6–18 лет (массой от 15 до 30 кг ²)	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 4 нед.

¹ При тяжелом дерматите возможно еженедельное введение.

² При массе ребенка ≥ 60 кг используется схема для взрослых, кроме возможности еженедельного введения.

стым побочным явлением отмечено поражение глаз, в частности конъюнктивиты, которые разрешались с применением местных противовоспалительных препаратов. Пациенты, получавшие анти-ИЛ4/13-терапию, были чаще инфицированы вирусами герпеса (5–12%) по сравнению с группой плацебо (2%), но все инфекционные проявления были легкими или умеренными. Общая же частота инфекций кожи была сходной в группах дупилумаба и плацебо. По лабораторным показателям наблюдались различия по уровню эозинофилов в сыворотке крови: в группе получавших дупилумаб отмечалось небольшое повышение в течение первых 12 недель терапии. По остальным лабораторным показателям различий не отмечено [19].

Таким образом, высокий профиль безопасности препарата дупилумаб, его таргетное действие на механизмы развития Th2-воспаления дают возможность не только подавлять острую стадию течения АТД, но и в течение длительного времени поддерживать стойкую ремиссию заболевания.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДУПИЛУМАБА МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2021 года по март 2022 года в отделении аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (руководитель профессор, д.м.н. В.А. Ревякина) под наблюдением находилось 40 пациентов в возрасте от 8 до 25 лет с диагнозом «распространенный атопический дерматит, тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение». Диагноз выставлен на основании семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям, анамнеза заболевания (в период первого года жизни начали беспокоить экссудативные высыпания на коже щек, разгибательных поверхностей конечностей, туловища; при соблюдении диеты, использовании топических глюкокортикостероидов (тГКС) и эмоленов высыпания становились менее выраженными или разрешались) и присутствия клинической картины поражения кожи при АТД (эритематозно-сквамозные очаги, папулы с геморрагическими корочками, лихенификации на сгибательных поверхностях конечностей, линейные экскориации, сухость кожи и т.д.). Тяжесть заболевания была определена ввиду наличия у пациентов распространенного или диффузного характера поражения кожи, частых (более 5 раз в год) и длительных обострений (межрецидивные промежутки 1–1,5 месяца), плохого и не-

стойкого ответа на топические препараты и неоднократные курсы противовоспалительной терапии системными инъекционными глюкокортикостероидами. В связи с неуспешностью проведенных ранее методов лечения данным пациентам была назначена терапия препаратом дупилумаб в комплексе с топическими наружными препаратами: эмоленты не менее двух раз в день и тГКС при возникновении очагов воспаления после очной консультации лечащего врача. Дозирование дупилумаба проводилось строго согласно инструкции к препарату (табл. 1). Из 40 пациентов на момент написания статьи курс лечения длительностью более 26 недель прошли только 27 пациентов (8 мальчиков и 19 девочек в возрасте от 8 до 18 лет), оставшиеся 13 пациентов находятся на терапии менее 26 недель, в связи с чем с целью описания эффективности проводимой терапии было принято решение основываться на данных пациентов, прошедших более длительный курс терапии (т.е. более 26 недель). Во всем мире до сих пор нет единого мнения о длительности проведения лечения дупилумабом, однако в основных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях безопасности и эффективности препарата в разные возрастные периоды у пациентов с АТД длительность курса составляла 52 недели [31, 38].

Мониторинг эффективности дупилумаба производился по динамике клинических симптомов, концентрации общего иммуноглобулина Е (общ. IgE) в сыворотке крови и оценке тяжести АТД по

- 1) SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis, шкала оценки тяжести АТД),

- 2) EASI (Eczema Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести экземы),

- 3) IGA (Investigator's global assessment, общая оценка заболевания исследователем) [39–41].

Контроль лечения производится каждые 3 месяца, т.е. на данный момент на 13-й и 26-й неделе терапии и в будущем на 39-й и 52-й неделе. Исходные данные пациентов продемонстрированы в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение первых трех месяцев (13 недель) терапии все пациенты отметили значительное снижение уровня зуда и сухости кожи, а также выраженности гиперемии и инфильтрации пораженных участков. За все время наблюдения на фоне проводимой терапии достигнут хороший контроль заболевания: среди пациентов не отмечалось обостре-

Таблица 2. Исходные данные пациентов, получающих терапию препаратом дупилумаб более 26 недель
Table 2. Baseline data of patients receiving dupilumab therapy for more than 26 weeks

Всего пациентов		27
Пол (абс./%)	Муж.	8/29,6
	Жен.	19/70,4
Возраст (годы)	Среднее значение	14,3
	Диапазон	8–18
Поливалентная сенсibilизация (абс./%)	Нет	6/22,2
	Есть	21/77,8
общий IgE (кЕ/л)	Медиана	2173
SCORAD (баллы)	Среднее значение	78,8
	Стандартное отклонение	6,7
EASI (баллы)	Среднее значение	42,1
	Стандартное отклонение	9,1
IGA (абс./%)	0 баллов	0/0
	1 балл	0/0
	2 балла	0/0
	3 балла	0/0
	4 балла	27/100

ний АтД, требующих экстренной госпитализации в стационар, что коррелирует с объективной оценкой клинических проявлений при помощи вышеперечисленных шкал. В ходе лечения установлено, что улучшение не менее чем на 75% от исходного значения по EASI-75 достигли 10 (37%) пациентов к 13-й неделе лечения и 26 (96,3%) пациентов к 26-й неделе терапии (рис. 1, табл. 3). Чистая или почти чистая кожа (по шкале IGA — 0 или 1) через 13 недель лечения была отмечена у 7 (25,9%) пациентов и у 26 (96,3%) пациентов к 26-й неделе тера-

пии (рис. 2). Значение SCORAD к концу 13-й недели исследования составляла в среднем $21,1 \pm 3,5$ балла, к 26 неделе $13,7 \pm 2,8$ балла (рис. 3). Медиана общ. IgE снизилась за 26 недель с 2173 кЕ/л до 987 кЕ/л. Все пациенты с изначально высоким уровнем общ. IgE и поливалентной сенсibilизацией (21 пациент) хорошо ответили на терапию. Среди пациентов без сопутствующей аллергии (6 человек) одна девочка за 26 недель терапии не достигла состояния чистой или почти чистой кожи: по шкале SCORAD до лечения — 79 баллов, спустя 26 недель

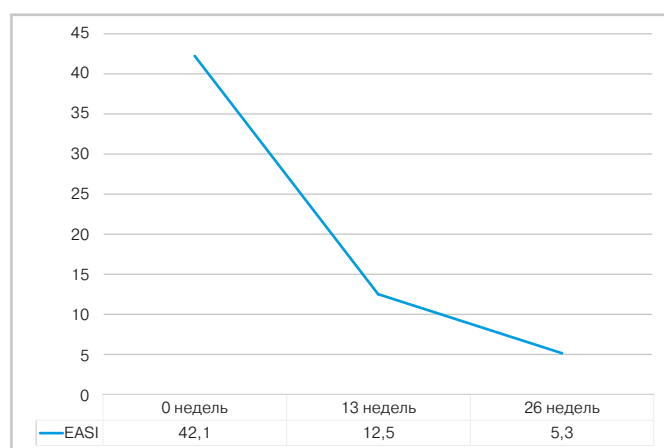


Рис. 1. Среднее значение показателя EASI в динамике до начала терапии, на 13-й и 26-й неделе лечения

Fig. 1. The average value of the EASI indicator in dynamics before the start of therapy, at 3 and 6 months of treatment

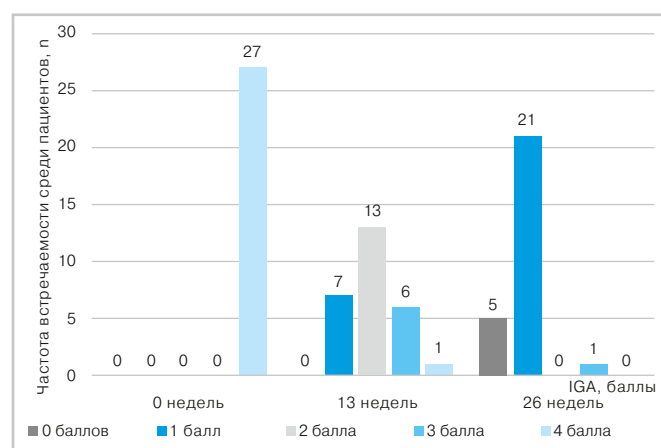


Рис. 2. Показатель IGA в динамике до начала терапии, на 13-й и 26-й неделе лечения

Fig. 2. The average value of the EASI indicator in dynamics before the start of therapy, at 3 and 6 months of treatment

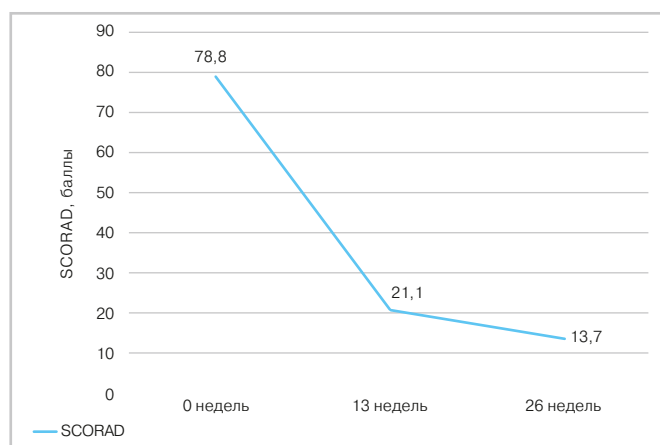


Рис. 3. Среднее значение показателя SCORAD в динамике до начала терапии, на 13-й и 26-й неделе лечения

Fig. 3. The mean value of the SCORAD indicator in dynamics before the start of therapy, at 3 and 6 months of treatment

лечения — 26 баллов, по шкале EASI — 46 и 20 баллов, по шкале IGA — 4 и 3 балла соответственно. Таким образом, уже к 13-й неделе терапии у всех пациентов наблюдалась положительная клиническая динамика с достижением средней степени или легкой степени тяжести заболевания, к 26-й неделе у 26 из 27 пациентов достигнуто состояние чистой или почти чистой кожи. Суммированные результаты исследования представлены в табл. 3.

За время наблюдения у пациентов не зарегистрировано нежелательных явлений, которые приводили бы к отмене препарата. У 2 (7,4%) пациентов отмечались однократные эпизоды конъюнктивита легкой степени тяжести, которые разрешались в течение 7 дней при продолжении терапии дупилумабом. Эпизодов герпетических инфекций отме-

чено не было ни у одного из пациентов. У 10 (37%) пациентов в месте инъекции наблюдалась эритема и отек, которые самостоятельно разрешались в течение 1 часа после постановки укола. Сам процесс инъекции больные переносили удовлетворительно: фиксировались жалобы на незначительную болезненность в месте введения у всех пациентов, такие симптомы, как головокружение, плохое самочувствие; потеря сознания отмечена не была.

В целом эффективность и безопасность проведенной терапии коррелирует с данными критериями аналогичных зарубежных клинических исследований (AD ADOL, AD PED, 52-недельное исследование, проведенное в Корее) [32, 33, 42]. Однако в отличие от нашего исследования динамическое наблюдение пациентов зарубежные коллеги проводили на 16-й и 32-й неделе от начала лечения, что ограничивает нас в объективном сравнении промежуточных результатов. Кроме того, наше исследование включает пациентов только с тяжелым течением АтД и не включает среднетяжелое течение заболевания. Результаты продемонстрированного исследования показывают большую эффективность по сравнению с аналогичным российским исследованием, проведенным под руководством Л. С. Кругловой с участием 11 взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением, в котором только 73% (8 пациентов из 11) через 6 месяцев (т.е. к 26-й неделе) от начала терапии достигли состояния чистой или почти чистой кожи [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патофизиологии АтД привело к разработке генно-инженерного биологического пре-

Таблица 3. Изменение показателей у пациентов с тяжелым АтД на фоне лечения препаратом дупилумаб на 13-й и 26-й неделях

Table 3. Changes in parameters in patients with severe AD during treatment with dupilumab at weeks 13 and 26

Показатель	0 неделя	13 недель	26 недель
Медиана общ. IgE, кЕ/л	2173	1467	987
Среднее значение SCORAD, баллы	78,8±6,7	21,1±3,5	13,7±2,8
Среднее значение EASI, баллы	42,1±9,1	12,5±4,1	5,3±3,3
EASI-75, пациенты (абс./%)	не применимо	10/37	26/96,3
IGA (абс./%)	0 баллов	0/0	5/18,5
	1 балл	0/0	21/77,8
	2 балла	0/0	0/0
	3 балла	0/0	1/3,7
	4 балла	27/100	1/3,7

парата, дупилумаба, действующего на ключевые цитокины Th2-воспаления, ИЛ-4/13. По результатам клинического наблюдения, комплексная терапия тяжелого АтД, включающая препарат дупилумаб, топические кортикостероиды и эмоленты, является высокоэффективной и безопасной: достигнут значительный регресс кожных проявлений АтД (интенсивности и площади по-

ражения), субъективных симптомов (зуда и нарушения сна) при наличии редких и купируемых побочных эффектов, что согласуется с результатами рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности применения таргетной терапии при лечении пациентов, страдающих АтД, в разных возрастных группах.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018; 10 (3): 207–215. <https://doi:10.4168/aa.2018.10.3.207>.
2. Garg N, Silverberg JI. Epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2015 May-Jun; 33 (3): 281–288. <https://doi:10.1016/j.clindermatol.2014.12.004>. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25889128.
3. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018 Sep-Oct; 36 (5): 595–605. <https://doi:10.1016/j.clindermatol.2018.05.007>.
4. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66 Suppl 1: 8–16. <https://doi:10.1159/000370220>.
5. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014; 69: 17–27.
6. Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (1): 3–8.
7. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139 (4S): S65–S76. <https://doi:10.1016/j.jaci.2017.01.011>.
8. Атопический дерматит. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2021. — 84 с. [Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. 2021. — 81 p. (in Russ.)]
9. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2016 Jan 2; 387 (10013): 40–52. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(15)00388-8).
10. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (2): 84–92. <https://doi:10.2500/aap.2019.40.4202>.
11. Silverberg J. Revolution of atopic dermatitis. *J Allergy and Clinical Immunology. On practice.* 2019; 140 (3): 2001 p.
12. Brown SJ, Elias M, Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *J Actadermato-venereologica.* 2020; 100 (12): 119 p.
13. Loset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology.* 2019; 235 (5): 355–364. <https://doi:10.1159/000500402>.
14. Lowenthal JW, Castle BE, Christiansen J et al. Expression of high affinity receptors for murine interleukin 4 (BSF-1) on hemopoietic and nonhemopoietic cells. *J Immunol.* 1988 Jan 15; 140 (2): 456–464.
15. Morrison BE, Marcondes MC, Nomura DK et al. Cutting edge: IL-13Rα1 expression in dopaminergic neurons contributes to their oxidative stress-mediated loss following chronic peripheral treatment with lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2012 Dec 15; 189 (12): 498–502. <https://doi:10.4049/jimmunol.1102150>.
16. Zhu J. T-helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine.* 2015; 75 (1): 14–24. <https://doi:10.1016/j.cyto.2015.05.010>.
17. Otsuka A, Kabashima K. Mast cells and basophils in cutaneous immune responses. *Allergy.* 2015; 70 (2): 131–140. <https://doi:10.1111/all.12526>.
18. Akdis CA, Arkwright PD, Bruggen MC et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020 Jul; 75 (7): 1582–1605. <https://doi:10.1111/all.14318>.
19. Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev.* 2018; 282 (1): 248–264. <https://doi:10.1111/imr.12635>.
20. Liu F-T, Goodarzi H, Chen H-Y. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011; 41 (3): 298–310. <https://doi:10.1007/s12016-011-8252-4>.

21. Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clin Dermatol.* 2017; 35 (4): 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.006>.
22. Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (4): 677–691. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1333>.
23. Fish SC, Donaldson DD, Goldman SJ, Williams CM, Kasaian MT. IgE generation and mast cell effector function in mice deficient in IL-4 and IL-13. *J Immunol.* 2005; 174 (12): 7716–7724. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7716>.
24. Mack MR, Kim BS. The Itch-Scratch Cycle: A Neuroimmune Perspective. *Trends Immunol.* 2018; 39 (12): 980–991. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.10.001>.
25. Schmelz M. Itch Processing in the Skin. *Front Med (Lausanne).* 2019; 6: 167. Published 2019 Jul 19. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00167>.
26. Nakashima C, Ishida Y, Kitoh A, Otsuka A, Kabashima K. Interaction of peripheral nerves and mast cells, eosinophils, and basophils in the development of pruritus. *Exp Dermatol.* 2019; 28 (12): 1405–1411. <https://doi.org/10.1111/exd.14014>.
27. Bao L, Shi VY, Chan LS. IL-4 up-regulates epidermal chemotactic, angiogenic, and pro-inflammatory genes and down-regulates antimicrobial genes in vivo and in vitro: relevant in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Cytokine.* 2013; 61 (2): 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.10.031>.
28. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020; 75 (1): 54–62. <https://doi.org/10.1111/all.13954>.
29. Moriya C, Jinnin M, Yamane K et al. Expression of matrix metalloproteinase-13 is controlled by IL-13 via PI3K/Akt3 and PKC- δ in normal human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2011; 131 (3): 655–661. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.361>.
30. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (1): 155–172. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.022>.
31. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* 2020; 182 (5): 1120–1135. <https://doi.org/10.1111/bjd.18434>.
32. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (1): 44–56. [doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336).
33. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [published correction appears in *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jan; 84 (1): 230]. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (5): 1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>.
34. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15 (9): 2129–2139. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1582403>.
35. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [published correction appears in *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jan; 84 (1): 230]. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (5): 1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>.
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.19 с изменениями от 16.04.21. [Instructions for the medical use of the drug Dupixent® RU №. LP-005440 dated 04.04.19, as amended on 04.16.21. (in Russ.)]
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434?term=dupilumab&cond=Atopic+Dermatitis&age=0&draw=2&rank=5>
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02612454?term=dupilumab&cond=Atopic+Dermatitis&draw=2&rank=3>
39. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74 (2): 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.062>.
40. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001; 10 (1): 11–18. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x>.
41. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol.* 2007; 157 (4): 645–648. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x>.

42. Jang DH, Heo SJ, Kook HD et al. A 52 weeks dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: long-term efficacy and safety in real world. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 235-239. Published 2021 Dec 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02950-4>.
43. Круглова ЛС, Шатохина ЕА, Руднева НС. Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Медицинский алфавит.* 2021; 9: 39–43. [Kruglova LS, SHatohina EA, Rudneva NC. Effektivnost' i bezopasnost' dupilumaba v kompleksnom lechenii pacientov s tyazhelym atopicheskim dermatitom. *Medicinskij alfavit.* 2021; 9: 39–43. (in Russ.)] <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-39-43>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Ревякина В. А. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Глухова Е. А., Кувшинова Е. Д. — сбор и обработка материала, написание текста.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.