

Инновационный подход к таргетной терапии атопических болезней у детей

В рамках XXIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 3 марта 2023 г. прошли два симпозиума по инновационным подходам к терапии atopического дерматита и бронхиальной астмы у детей.

За последние годы в Российской Федерации накоплен огромный опыт эффективного применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), воздействующих на различные таргетные точки Т2-воспаления и способных привести к достижению контроля над аллергическими болезнями у детей. В настоящее время в нашей стране для детей с бронхиальной астмой (БА) доступны следующие препараты: омализумаб и меполизумаб с 6 лет, дупилумаб с 12 лет; для детей с atopическим дерматитом (АтД) — дупилумаб с 6 лет. Омализумаб также может применяться у детей с 12 лет при сезонном и круглогодичном аллергическом рините или хронической идиопатической крапивнице.

В своем докладе в рамках интерактивного клинического разбора д.м.н., профессор **Г.А. Новик** представил клинические примеры переключения таргетной терапии с одного ГИБП (при его недостаточной эффективности) на другой. Первый клинический случай описывал девочку 16 лет с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА, круглогодичным аллергическим ринитом, сенсibilизацией к бытовым и эпидермальным аллергенам, положительной пробой с бронхолитиком (прирост $ОФВ_1$ — 12,1%), относительной эозинофилией — 5,7% (эозинофилы абс. — 320 кл/мкл), дебютом заболевания в 1 год 4 мес, отягощенным наследственным анамнезом по atopическим болезням. Ребенок получал базисную противоастматическую терапию комбинированным препаратом — ингаляционный глюкокортикоид (ИГКС) в высокой дозе + длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА), ГИБП омализумаб в расчетной дозе 75 мг каждые 4 нед в течение 6 лет, терапию аллергического ринита — интраназальные глюкокортикоиды (ГК) и антилейкотриеновый препарат — антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛР). Несмотря на максимальный объем терапии, состояние девочки ухудшалось, отмечались неконтролируемое течение БА, плохая переносимость физической нагрузки. При выборе дальнейшей тактики лечения рассматривалось несколько вариантов: продолжить терапию омализумабом, увеличить дозу ИГКС + ДДБА, назначить другой таргетный препарат — дупилумаб. Для выбора любого препарата таргетной терапии оцениваются такие критерии, как эозинофилия в крови, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, препарат подбирается в соответствии с фенотипом астмы согласно алгоритму принятия клинических решений по рекомендациям руководства GINA (2022), а также федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов с БА. Лектор напомнил слушателям критерии отбора пациента для назначения анти-IgE-терапии тяжелой аллергической астмы (наличие положительной сенсibilизации по результатам кожного тестирования / определения sIgE в сыворотке крови, уровень общего IgE и вес пациента в рамках возможного режима дозирования, обострения за прошедший год), а также предикторы

ответа на терапию (эозинофилия ≥ 260 кл/мкл ++, $FeNo \geq 20$ ppb +, связь симптомов астмы с аллергеном +, начало астмы в детском возрасте), критерии назначения анти-IL4R-терапии — обострения за прошедший год, эозинофилия $\geq 150 \leq 1500$ кл/мкл, $FeNo \geq 25$ ppb.

Омализумаб — это первый среди вышеперечисленных ГИБП, который появился в Российской Федерации. Докладчик показал результаты исследования H. Odajima и соавт., которые свидетельствовали об эффективности препарата (76,3% пациентов достигли хорошего или полного контроля астмы к концу лечения), однако часть пациентов (23,7%) полностью не ответили на данный препарат. В исследовании W. Busse и соавт. 70% пациентов, продолжавших получать омализумаб, не имели обострений в течение 6 лет терапии, половина пациентов, завершивших лечение в течение 5 лет, не имели обострений в течение года, сохранение эффекта означало отсутствие тяжелых обострений. Далее Г.А. Новик привел результаты исследования C.S. Murrey и соавт., свидетельствующие о том, что использование фиксированной комбинации ИГКС + ДДБА более эффективно в достижении контроля астмы, чем увеличение дозы ИГКС или добавление АЛР (ОШ [95% ДИ] 0,52 [0,42–0,64] и 0,53 [0,42–0,66]).

В данном клиническом случае, учитывая недостаточную эффективность предыдущего лечения, было принято решение о смене препарата таргетной терапии, девочке назначен дупилумаб (моноклональное антитело, антагонист альфа-субъединицы рецептора IL-4), который показан пациентам старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой БА с эозинофильным фенотипом или пациентам с глюкокортикоидозависимой БА, получающим пероральные ГК, с дозой инициации 600 мг и последующим введением по 300 мг п/к 1 раз в 2 нед. Уже к 3-му введению препарата улучшилась функция легких, прирост показателя $ОФВ_1$ после пробы с бронхолитиком снизился до 9,1%, после 6-го введения — до 1,1%. Профессор подчеркнул, что такая тактика лечения была единственно верной, так как при терапии БА необходимо стремиться к достижению полного контроля над болезнью, особенно у пациентов детского возраста. Ребенок полностью вернулся к активному образу жизни, отсутствовала потребность в увеличении дозы ИГКС на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ), пациентка переведена на монотерапию ИГКС препаратом будесонид в дозе 200 мкг/сут. Г.А. Новик привел также данные проспективного исследования R. Kaupinnen и соавт., где наблюдение за больным БА составило 25 лет и по результатам которого было сделано заключение, что первый год лечения предсказывает прогноз астмы через 25 лет.

Следующий клинический случай описывал девочку 7 лет с дебютом АтД в возрасте 3 нед, до года находилась на грудном вскармливании, с года назначена безмолочная диета, но в рационе питания присутство-

вало козье молоко, проявления АтД сохранялись, с 3 лет дебют сезонного аллергического риноконъюнктивита, резкое ухудшение состояния кожи весной, с 4 лет ОРИ протекала с бронхообструктивным синдромом. При обследовании общий IgE составил 1000 МЕ/мл, в динамике — 1628 МЕ/мл, с помощью теста активации базофилов выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам, включая белки коровьего молока (БКМ) и казеин, пыльце деревьев, выставлен диагноз: «Атопический дерматит, тяжелое, непрерывно-рецидивирующее течение, обострение. Пищевая аллергия. Бронхиальная астма, атопическая, средней тяжести, неконтролируемая. Поллиноз (аллергический риноконъюнктивит, астма, дерматит)». Назначена индивидуальная гипоаллергенная диета с заменой молочных продуктов на аминокислотную смесь, базисная терапия комбинированным препаратом, наружная проактивная терапия топическими глюкокортикоидами (ТГК) / топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК), омализумаб 450 мг 1 раз в 4 нед п/к, на фоне терапии ГИБП начата аллерген-специфическая терапия (АСИТ) препаратом аллергена пыльцы березы сублингвально. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение течения астмы (однако полный контроль достигнут не был), поллиноза, некоторое улучшение течения АтД (но отмечались кожный зуд, периодические высыпания на фоне соблюдения элиминационной диеты), сохранялась бытовая, пищевая и пыльцевая сенсibilизация.

Учитывая характерный «портрет» пациента, наличие сопутствующего АтД, отсутствие полного контроля БА и АтД на фоне терапии омализумабом, было принято решение перейти на другой ГИБП — дупилумаб. На фоне терапии дупилумабом достигнут полный контроль БА и течения АтД (полностью очистились кожные покровы, отсутствовал зуд кожи), расширен рацион питания ребенка.

Продолжила симпозиум д.м.н., профессор **Е.А. Вишнева**, которая представила клинический случай пациента с мультиморбидным фенотипом атопического заболевания. У пациента отмечались жалобы на генерализованные высыпания на коже, сопровождавшиеся зудом, одышка и приступы удушья на фоне физической нагрузки, стресса, смены погоды. Дебют АтД с первого месяца жизни. В год выставлен диагноз: «Атопический дерматит, младенческая форма, тяжелое течение». Заболевание имело волнообразное течение, с периодами неполной ремиссии, ребенок неоднократно находился на стационарном лечении, лечение проводилось с применением наружной терапии ТГК (со слабым эффектом), эмоленов, антигистаминных препаратов, системных ГК, фототерапии (UVB 311 нм), однако контроль над болезнью достигнут не был. В связи с тяжестью основного заболевания в 2021 г. установлена инвалидность. С 2 лет отмечались проявления бронхиальной обструкции на фоне ОРИ, отмечался положительный эффект от терапии ИГКС и ингаляций бронхолитика, с 8 лет — сезонные проявления аллергического риноконъюнктивита и БА в весенний период. В 9 лет — отек Квинке при употреблении рыбы, пищевая аллергия в виде крапивницы на киви и морковь. При обследовании выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев, клещам домашней пыли. Установлен диагноз: «Бронхиальная астма, атопическая, персистирующая, среднетяжелого течения, неконтролируемая; поллиноз (риноконъюнктивальный синдром, сезонная бронхиальная астма); аллергический ринит, персистирующий; пищевая аллергия». Базисная терапия проводилась комбинированным препаратом ИГКС + ДДБА (до 500 мкг/сут по флутиказона пропионату), отмечалась плохая при-

верженность, в дальнейшем терапия была изменена на будесонид/формотерол (320 мкг/сут по будесониду). В начале декабря 2021 г., учитывая отсутствие полного контроля над БА и АтД, решено пересмотреть тактику ведения пациента с мультиморбидным атопическим фенотипом. В связи с тяжелым течением АтД, недостаточным ответом на терапию топическими лекарственными препаратами (волнообразное течение заболевания, непродолжительные ремиссии, ухудшение кожных проявлений и усиление зуда в межгоспитальные периоды), наличием клинически значимой сенсibilизации к пыльцевым аллергенам, неконтролируемой БА была назначена терапия ГИБП дупилумабом в дозе 300 мг 1 раз каждые 2 нед, сроком не менее чем на 1 год. Для продолжения терапии дупилумабом ребенок госпитализировался в стационар, в том числе по месту жительства, получал препарат не всегда на регулярной основе, в связи с чем сохранялось волнообразное течение болезни с периодами обострения, также получал терапию ТИК, базисную терапию комбинированным препаратом. На фоне терапии дупилумабом у ребенка отмечены улучшение контроля над астмой (АСТ — 20 баллов), нормализация легочной функции (ОФВ₁ 63% — > 106%) и уровня маркера воспаления — оксида азота в выдыхаемом воздухе (106 ppb — > 15 ppb), полный контроль над АтД достигнут не был, но отмечались улучшение течения болезни, уменьшение зуда кожи.

Следующие клинические случаи были представлены к.м.н. **К.Е. Эфендиевой**. Девочка 15 лет, проживающая в Белгородской области, обратилась к аллергологу-иммунологу с жалобами на приступы затрудненного дыхания, низкую переносимость физической нагрузки, постоянную заложенность носа. С рождения дома живет собака. До года отмечались умеренные проявления АтД, с 1,5 лет — длительные и частые риниты. В 3 года — впервые на фоне ОРИ одышка и тяжелый приступ затрудненного дыхания, госпитализирована в стационар по месту жительства, в терапии применялись эуфиллин, преднизолон парентерально. Далее рецидивы бронхиальной обструкции отмечались ежемесячно, в терапии бронхолитики, ИГКС через небулайзер с временным эффектом. В 4 года выставлен диагноз: «Бронхиальная астма». Назначена базисная терапия комбинированным препаратом ИГКС + ДДБА (250 мкг/сут по флутиказону), АЛР — с небольшой положительной динамикой. В связи с частыми обострениями БА объем базисной терапии увеличен до 500 мкг/сут по флутиказона пропионату, приступы беспокоили до 5–6 раз в месяц, купировались сальбутамолом. К 10–11 годам с началом подросткового возраста отмечалось ухудшение комплаенса, базисную терапию получала нерегулярно, а с лета 2020 г. самостоятельно отменила, приступы астмы возникали практически ежедневно, каждую ночь, купировались сальбутамолом. С тяжелым приступом затрудненного дыхания ребенок был госпитализирован в стационар. В терапии эуфиллин, дексаметазон в/м, возвращена базисная терапия. Кроме того, у девочки сохранялся круглогодичный аллергический ринит с ухудшением в марте и в августе. При обследовании в 2021 г. результаты теста по контролю над астмой свидетельствовали о неконтролируемом течении болезни (АСТ — 17 баллов), выявлено повышение уровня общего IgE — 1997 МЕ/мл, в клиническом анализе крови легкая эозинофилия — 612 кл/мкл, при исследовании функции внешнего дыхания ОФВ₁ — 80%, умеренные нарушения на уровне периферических бронхов, проба с сальбутамолом положительная (прирост 22%), уровень оксида азота в выдыхаемом возду-

хе — крайне высокий (105–110 ppb), выявлен предельно высокий (6-й класс) уровень IgE к перхоти собаки, умеренно высокий (3-й класс) — к клещам домашней пыли. В связи с отсутствием контроля над БА, несмотря на базисную комбинированную терапию высокими дозами ИГКС у пациента с июля 2021 г., девочке была назначена биологическая терапия препаратом дупилумаб 300 мг п/к каждые 2 нед, что позволило уже через 2 мес достичь контроля над болезнью, резко снизилось количество приступов астмы. Постепенно был снижен объем базисной терапии, получает комбинацию ИГКС + ДДБА (будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 1–2 раза в день), нерегулярно в связи с плохим комплаенсом, несмотря на это, сохраняются контроль над БА и нормальная функция легких, дополнительную терапию не получает.

Следующий клинический пример описывал мальчика 12 лет, обратившегося к аллергологу-иммунологу с жалобами на эпизоды затрудненного дыхания в ночное время, приступы сухого кашля в течение дня. Наследственность по аллергическим болезням отягощена, раннее развитие протекало без особенностей, на первом году жизни отмечались проявления АТД, срыгивания. Далее дважды (7 и 9 лет) на фоне ОРИ диагностирован обструктивный бронхит, проводилась ингаляционная терапия ИГКС и бронхолитиком через небулайзер с положительным эффектом. В октябре 2021 г. (11 лет) в ночное время на фоне полного здоровья появилось затрудненное шумное дыхание (со слов мальчика, был «затруднен вдох»), кашель не беспокоил, была осиплость голоса. Бригадой скорой помощи выставлен диагноз: «Ларинготрахеит». Проведена небулайзерная терапия ИГКС и бронхолитиком с положительным эффектом, затем похожие эпизоды возникали каждые 2 нед, выставлялся диагноз: «Обструктивный бронхит». При аллергологическом обследовании выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли (2-й класс), назначена терапия АЛР, на фоне которой сохранялись похожие эпизоды затрудненного дыхания, госпитализирован в стационар по месту жительства, где был выставлен диагноз: «Обструктивный бронхит, рецидивирующее течение. Угрожаем по развитию бронхиальной астмы». Проводилась терапия зуфиллином в/в капельно, антибактериальная терапия, небулайзерная терапия, в качестве базисной терапии назначен ИГКС будесонид 1000 мкг/сут через небулайзер, на фоне терапии отмечались единичные эпизоды затрудненного дыхания в ночное время 4–5 раз за 3 мес, купировались небулайзерной терапией. После обследования в аллергологическом центре выставлен диагноз: «Бронхиальная астма». Проведена смена базисной терапии на комбинацию ИГКС + ДДБА (500 мкг/сут по флутиказону) через спейсер, несмотря на это продолжались эпизоды затрудненного дыхания (затруднен вдох), ребенок снова был госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом: «Бронхиальная астма, среднетяжелое персистирующее течение, частично контролируемая высокими дозами ИГКС, обострение средней степени тяжести, ДН I–II степени». Проводилась антибактериальная терапия, добавлена небулайзерная терапия ИГКС и бронхолитиком, рекомендовано изменить базисную терапию на комбинацию ИГКС + ДДБА (640 мкг/сут по будесониду) и добавить будесонид через небулайзер 1000 мкг/сут. За время нахождения в стационаре отмечался специфический характер кашля с эпизодами затрудненного вдоха, покраснением лица, высовыванием языка, периодически заканчивающийся эпизодом рвоты с отхождением вязкой мокроты, также периодически отмечались эпизоды сухого кашля, дис-

танционные хрипы, со слов ребенка, «тяжело сделать вдох, мешает шар в горле». При обследовании антитела к хламидиям и микоплазме, лямблиям, аскаридам, токсокарам не выявлены, реакция агглютинации с коклюшным и паракклюшным диагностиком отрицательная. При выборе дальнейшей тактики ведения пациента с БА, не контролируемой назначением высоких доз ИГКС, когда он обратился в клинику НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», рассматривались различные варианты: начать биологическую терапию, добавить к лечению на 5-й ступени титропия бромид, провести дополнительное обследование, включающее консультацию ЛОР-врача, ФВД, FeNO в выдыхаемом воздухе; эхокардиографию (ЭхоКГ); ультразвуковое исследование (УЗИ) с водно-сифонной пробой; рентгенографию (и рентгеноскопию) пищевода, желудка и 12-перстной кишки. При проверке техники ингаляции препарата базисной терапии нарушений выявлено не было. К.Е. Эфендиева напомнила слушателям о ступенях оценки пациента с «трудной для контроля астмой» в соответствии с международными рекомендациями ERS/ATS по определению, оценке и лечению тяжелой астмы. Так, отсутствие диагноза «астма» встречается в 12–30% случаев «трудной БА», необходимо оценить сопутствующие факторы (приверженность, технику ингаляции) и коморбидности, определить фенотипы, которые могут быть полезны для оптимизации терапии. Согласно обновленным рекомендациям экспертов GINA 2022 по ведению пациентов с БА, также необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний / провести дифференциальную диагностику. При обследовании по результатам ФВД выявлены умеренные нарушения проходимости на уровне периферических дыхательных путей с отрицательной пробой с бронхолитиком, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в пределах нормы, по результатам ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено, ЛОР-врачом выставлен диагноз: «Гипертрофия аденоидов 1–2 ст. Аллергический ринит, персистирующее течение». При УЗИ с водно-сифонной пробой выявлены эхопризнаки расширения пищевода в области эпифренальной ампулы и выше, признаки эпизодов ретроградного движения эхочастиц из желудка в пищевод. При рентгенографии (и рентгеноскопии) пищевода, желудка и 12-перстной кишки — рентгенологическая картина гастроэзофагеального рефлюкса III степени пассивно и при проведении водно-сифонной пробы в горизонтальном положении, расширения диаметра пищевода в средней и нижней третях, эзофагита, умеренной недостаточности кардии. Рентгенологическая картина бронхитических изменений. Ребенку выставлен диагноз: «Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое персистирующее течение. Аллергический персистирующий ринит, период ремиссии. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Аномалия развития пищевода». Снижена доза базисной терапии, назначена антирефлюксная терапия с положительным эффектом, состояние ребенка стабилизировалось. Данный клинический пример был призван напомнить специалистам о необходимости проведения дифференциальной диагностики в сложных случаях ведения пациентов с неконтролируемой БА.

Еще один симпозиум был посвящен особенностям тактики ведения пациентов с АТД. Врач-дерматовенеролог к.м.н. **Э.Т. Амбарцян** охарактеризовал АТД как заболевание, сопровождающееся интенсивным зудом, распространенными поражениями кожи и рецидивирующим течением. Докладчик отметил, что в патогенезе АТД

играют роль генетические факторы, иммунная дисрегуляция и дисфункция кожного барьера. АТД встречается примерно у 3–10% взрослых и 15–25% детей; у 20–40% пациентов заболевание имеет среднетяжелое или тяжелое течение. Заболевание, как правило, начинается в раннем возрасте: у 50% диагностируется в первый год жизни и у 85% — в возрасте до 5 лет. Тем не менее, АТД может проявиться в любом возрасте. Так, 26% взрослых пациентов с АТД сообщают о дебюте во взрослом возрасте. Хотя АТД часто проходит в детстве, он сохраняется во взрослом возрасте у 20–50% пациентов. Клиническая картина АТД различается в зависимости от возраста. Докладчик привел данные обзора Т. Bieber и соавт. (2022), свидетельствующие о широком спектре клинических фенотипов болезни, сложном и многомерном взаимодействии между факторами, важными для последующих профилактических и терапевтических вмешательств, включая эпигенетические факторы, микробиом кожи, эпидермальный барьер, иммунные и воспалительные реакции. Э.Т. Амбарчян привел клинический пример девочки 8 лет с жалобами на распространенные высыпания, интенсивный зуд, нарушение сна и отягощенным анамнезом по atopическим заболеваниям. Дебют АТД возник в первые месяцы жизни, а далее — многократные госпитализации с применением системных методов терапии (топические и системные глюкокортикостероиды). С учетом тяжести кожного патологического процесса, его непрерывно-рецидивирующего течения, а также отсутствия эффекта от ранее проводимой системной и наружной терапии, было принято решение об инициации пациентке ГИБП дупилумаб в иницирующей дозе 600 мг п/к, далее в дозе 300 мг п/к каждые 4 нед в сочетании с наружными и симптоматическими методами терапии. На фоне лечения наблюдалось значительное снижение индексов SCORAD и EASI, а к 12-й нед терапии наблюдался регресс всех имеющихся ранее высыпаний, купировался зуд. Автором доклада было отмечено, что в данном случае ребенку с признаками вторичного инфицирования не была показана системная антибактериальная терапия, в связи с тем, что блокада IL-4Rα дупилумабом снижает колонизацию *S. aureus* и увеличивает микробное разнообразие, способствуя снижению частоты развития инфекций кожи.

Д.м.н., профессор **Н.Н. Мурашкин** рассказал о выборе тактики лечения АТД. Так, последние рекомендации EuroGuiDerm 2022 предлагают ступенчатый подход к терапии АТД у детей и подростков с возможностью использования системных биологических препаратов на 4-й ступени при тяжелом персистирующем течении болезни. Существующие рекомендации различных профессиональных сообществ для назначения системной терапии АТД разноречивы и не унифицированы. Традиционно по рекомендациям EuroGuiDerm 2022 системная терапия АТД считается необходимой, если признаки и симптомы АТД нельзя контролировать в достаточной степени с помощью соответствующих местных методов лечения и ультрафиолетовой терапии. Системная терапия также может быть рекомендована для снижения общего количества ТГК у пациентов, которым необходимы большие дозы сильнодействующих ТГК на большие участки тела в течение длительных периодов времени, для контроля развития нежелательных явлений. Кандидатами на системную терапию могут быть либо пациенты с высоким комбинированным баллом оценки симптомов заболевания, таким как SCORAD выше 50 (определение по индексам), либо пациенты, клинически не отвечающие надлежащим образом на прово-

димую местную терапию (функциональное определение), либо пациенты, неспособные участвовать в обычной повседневной жизнедеятельности при соблюдении адекватного режима лечения. Следует подчеркнуть, что показание к применению системной терапии является индивидуальным решением пациента и что оценка только симптомов АТД, такая как EASI, не является адекватным инструментом для решения в отношении назначения или отказа от системной терапии отдельному пациенту. Дупилумаб — это единственный таргетный биологический препарат, одобренный в Российской Федерации для лечения пациентов 6 лет и старше со среднетяжелым и тяжелым течением АТД при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению.

Э.Т. Амбарчян рассказал о важной роли *Staphylococcus aureus* в патогенезе АТД. Колонизация кожи *S. aureus* при АТД обусловлена множеством факторов: дисфункцией кожного барьера, дефицитом антимикробных пептидов, снижением уровня филагрина, изменением pH кожи, сверхэкспрессией цитокинов, микробным дисбиозом, измененными липидными профилями. *S. aureus* экспрессирует суперантигены, такие как стафилококковый энтеротоксин и токсин синдрома токсического шока-1, которые активируют базофилы и вызывают воспаление, опосредованное Т-клетками. Одновременно происходит высвобождение провоспалительных цитокинов из кератиноцитов. Альфа-токсин *S. aureus* вызывает цитотоксичность кератиноцитов и дегрануляцию тучных клеток соответственно. Протеин А и липопроотеины вызывают провоспалительные реакции с выбросом цитокинов.

Н.Н. Мурашкин подчеркнул, что анализ объединенных данных исследований дупилумаба у детей (6–11 лет) и подростков (12–17 лет) с АТД, проведенный в работе A.S. Paller и соавт. в 2022 г., показал, что при терапии дупилумабом не отмечается повышения риска развития инфекционных заболеваний, включая герпетические инфекции.

К.м.н. **Ю.Г. Левина** подчеркнула важность мультидисциплинарного подхода при ведении детей с АТД и привела клинический пример пациента 13 лет, обратившегося на консультацию к аллергологу-иммунологу с жалобами на высыпания в локтевых и подколенных сгибах и интенсивный зуд кожи; зуд и отек горла при употреблении яйца. Отмечен поздний дебют заболевания в возрасте 5 лет и после перенесенного COVID-19 в 11 лет — усиление проявлений АТД, распространение процесса, непрерывно-рецидивирующее течение болезни, присоединение вторичной инфекции, появление пищевой аллергии при употреблении недостаточно термически обработанного яйца, риноконъюнктивальный синдром при контакте с животными. По месту жительства ребенок получал лечение комбинированными топическими, антигистаминными препаратами, неоднократно госпитализировался в стационар, самостоятельно использовали системный ГК пролонгированного действия — бетаметазон в/м. Аллергологом выставлен диагноз: «Атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение, период обострения. Пищевая аллергия». Из-за непрерывно-рецидивирующего характера основного заболевания, отсутствия стойкого эффекта от проводимой ранее терапии пациент был госпитализирован в отделение дерматологии НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНХЦ им. акад. Б.В. Петровского» с целью проведения обследования и коррекции терапии. При поступлении кожный патологический процесс носил генерализованный характер

с признаками вторичного инфицирования, субъективно беспокоил интенсивный зуд. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АТД пациенту было проведено аллергообследование, выявлена сенсibilизация к пылевцевым, бытовым, эпидермальным и пищевым аллергенам. Учитывая тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение АТД, отсутствие адекватного эффекта от применения наружной терапии, была инициирована терапия препаратом дупилумаб, переносимость терапии была хорошей, нежелательных явлений не отмечалось, положительный эффект был достигнут быстро, уже через месяц от начала терапии, в межгоспитальный период отмечаются эпизодические локальные высыпания, которые купируются короткими курсами ТК III класса.

Профессор Н.Н. Мурашкин отметил возрастающую важность учета сопутствующих Т2-заболеваний при ведении пациентов с АТД, который является системным заболеванием, преимущественно обусловленным активностью Т-хелперов 2-го типа, и при котором отмечается высокая распространенность сопутствующих атопических заболеваний, в особенности у пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением. Т2-воспаление лежит в основе патофизиологических механизмов многих аллергических заболеваний, в нем участвуют клетки как адаптивного (Th2), так и врожденного иммунитета, которые синтезируют основные Th2-цитокины, ключевыми из них являются IL-4 и IL-13. Профессор продемонстрировал данные работы G.P. Geba и соавт., проведенной в 2022 г., которые показали, что применение дупилумаба у пациентов с АТД сопровождалось снижением риска развития новых аллергических нежелательных явлений или ухудшением текущих состояний на 34% (IRR 0,66; 95% ДИ 0,52–0,84) по сравнению с плацебо.

Далее Ю.Г. Левина привела данные исследования L.S. Spekhorst (2022), показавшее значимое влияние терапии дупилумабом на уровни аллерген-специфических IgE некоторых пищевых аллергенов у взрослых пациентов с АТД и с подозрением на пищевую аллергию в анамнезе (арахис, фундук, миндаль, орех кешью, грецкий орех, киви и яблоко) и соответствующий положительный sIgE ($\geq 0,35$ кУ/л) в начале лечения дупилумабом. В общей сложности 82,5% пациентов, которые случайно употребляли аллерген во время лечения, сообщили об уменьшении выраженности симптомов пищевой аллергии. Э.Т. Амбарчян представил аудитории еще один клинический случай пациента с тяжелыми проявлениями АТД, с волнообразным непрерывно-рецидивирующим течением болезни, диагноз был установлен с первых месяцев жизни. Пациент неоднократно был консультирован дерматологом, аллергологом-иммунологом, назначалась наружная терапия кортикостероидами, системными антигистаминными препаратами с временным и частичным положительным эффектом, придерживался гипоаллергенной диеты с исключением молочных и глютеносодержащих продуктов, отмечаются дефицит массы тела (вес 48 кг при росте 170 см), выраженный зуд кожи, лихенификация. При обследовании выявлен предельно высокий уровень общего IgE — 13090 кЕд/л. Ребенок консультирован генетиком, проведено секвенирование экзона для исключения гипер-IgE-синдрома, выявлена мутация в гене *IL6ST*, определение патогенности мутации в работе, выставлен диагноз: «Атопический дерматит. Синдром гипериммуноглобулинемии Е (гипер-IgE-синдром, синдром Джоба) (?)». Пациенту была инициирована терапия дупилумабом с положительным эффектом, снижением

индексов SCORAD и EASI уже к 14-й нед терапии, уменьшением зуда и лихенификации.

Профессор Н.Н. Мурашкин рассказал о ряде настоящих факторов для врача у детей с проявлениями АТД при постановке диагноза, необходимости дифференциальной диагностики: атипичный возраст, сочетание с тяжелыми/оппортунистическими инфекциями, с аутоиммунными проявлениями, с поражением других органов, необычная локализация/объем поражения, отсутствует эффект от стандартной терапии, семейный анамнез. Также лектор отметил, что существует ряд иммунодефицитных состояний, при которых могут отмечаться проявления АТД (иммунодефицит с АТД (мутация *CARD11*); АТД при синдроме Вискотта – Олдрича, при транзиторной гипогаммаглобулинемии, синдроме гипериммуноглобулинемии Е), а также ряд наследственных заболеваний с нарушением целостности эпидермального барьера, когда может происходить развитие транскутанной сенсibilизации и АТД (АТД при ангиодермической эктодермальной дисплазии, при врожденном буллезном эпидермолизе, синдроме Нетертона), а также АТД при витилиго, гнездной алопеции и псориазе — ПсЭма/PsEma.

Э.Т. Амбарчян поделился промежуточными данными за 1 год из продолжающегося 5-летнего исследования LIBERTY AD PEDS OLE (NCT02612454). Был проведен post hoc анализ динамики индекса SCORAD у 471 ребенка с АТД в возрасте 6–12 лет ($n = 304$) и в возрасте 12–18 лет ($n = 167$), получавших терапию дупилумабом $\pm$ ТК в двух 16-недельных рандомизированных клинических исследованиях фазы III и далее в открытом продолжении исследования на протяжении 1 года. Дупилумаб обеспечивал устойчивое улучшение тяжести АТД с переходом течения АТД в легкое и снижением значений индекса SCORAD. Э.Т. Амбарчян уточнил, что при терапии дупилумабом можно продолжать вакцинацию с применением неживых вакцин, но не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

Ю.Г. Левина представила заключительный клинический случай девочки 3 лет 7 мес с мультиморбидным атопическим фенотипом — тяжелым течением АТД, сопутствующей множественной пищевой аллергией, в том числе к БКМ, БА, аллергическим ринитом, выявленной поливалентной сенсibilизацией при проведении молекулярной аллергодиагностики. Ребенок неоднократно находился на стационарном лечении. Постоянно находится на гипоаллергенной диете, проактивной терапии, ежемесячно применяются ТК III класса, увлажняет кожу эмолянтами до 5 раз в день, получает препарат АЛР внутрь, ингаляции ИГКС через небулайзер. Для достижения контроля над заболеванием данный пациент является кандидатом на терапию дупилумабом. Ю.Г. Левина напомнила слушателям о таком понятии, как атопический марш, который подразумевает возникновение астмы, аллергического ринита или того и другого после начала АТД. Однако первичное аллергическое заболевание известно не всегда, атопические фенотипы гетерогенны, а «стандартный» вариант атопического марша выявляется не так часто, в настоящее время также используется термин «мультиморбидный атопический фенотип». Различные эндотипы связаны с повышенным риском развития мультиморбидного фенотипа у детей с АТД. К ним относятся тяжесть и длительность заболевания, возраст начала заболевания, отягощенная наследственность по атопии, наличие мутации в гене филагрина *FLG*, полисенсibilизация, проживание в городе. Это факторы риска развития мультиморбидного атопического фенотипа у детей с АТД.