

Симпозиумы

«Непростой путь к долгосрочному контролю бронхиальной астмы: как построить маршрут?» и «Ранняя интервенция в ведении пациентов с атопическим дерматитом»

В рамках XXV Конгресса педиатров с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 1 и 2 марта 2024 г. прошли два симпозиума: «Непростой путь к долгосрочному контролю бронхиальной астмы: как построить маршрут?» и «Ранняя интервенция в ведении пациентов с атопическим дерматитом». Объединила оба мероприятия тема возможностей таргетной биологической терапии у детей с неконтролируемым течением аллергических болезней.

Симпозиум «Непростой путь к долгосрочному контролю бронхиальной астмы: как построить маршрут?» открыла д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя по науке, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» **Елена Александровна Вишнева**.

С первым докладом выступила академик РАН, д.м.н., профессор, президент Союза педиатров России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** и расставила основные акценты, обратив внимание слушателей на то, что в настоящее время нет понимания того, как между собой корреспондируют такие подходы, как «болезнь-модифицирующая терапия и профилактика», в которой выделяются три уровня, особенно если речь идет, например, о бронхиальной астме (БА) и других аллергических болезнях. Существует ряд заболеваний, например ревматоидный артрит, болезнь Крона, некоторые формы акне, псориаз, для которых возможность болезнь-модифицирующей терапии в контексте третичной профилактики уже была доказана. Достижение медикаментозной ремиссии — высокого уровня контроля над течением заболевания при отсутствии клинических признаков и симптомов — возможно с помощью различных терапевтических подходов, однако к этому моменту основные функции таргетного органа уже могут быть нарушены. С другой стороны, есть такое понятие, как изменение течения болезни при раннем начале терапии, что дает возможность достижения ремиссии на предыдущей стадии заболевания. Например, применение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при аллергических болезнях позволяет остановить прогрессирование иммунного воспаления в дыхательных путях на этапе аллергического ринита (не допустив развития астмы) и в дальнейшем достичь длительной ремиссии даже без медикаментозной терапии, что по сути является вторичной профилактикой. Таким образом, имеет место естественное течение болезни, приводящее к нарушению функции, а иногда структуры органа или ткани, пораженных этим процессом, но в то же время существуют терапевтические вмешательства, позволяющие снизить активность основного заболевания и достичь полного контроля симптомов на этапе до начала поражения органа.

В последних документах (консенсус ACAAI, AAAAI и ATS), обновленных в 2023 г., четко сформулированы критерии клинической ремиссии БА. Обозначена новая цель терапии БА, определяющаяся не только достижением контроля над болезнью, но и клинической ремиссией в результате лечения. Л.С. Намазова-Баранова напомнила слушателям о значении профилактики болезней: так, к первичной профилактике, предотвращающей развитие болезни, относится, например, вакцинация, вторичная профилактика предотвращает развитие более тяжелой формы или течения болезни, и есть профилактика обострений болезни, или третичная профилактика. И только с помощью болезнь-модифицирующей терапии мы можем реально остановить патологический процесс на ранней стадии, т.е. по сути осуществить вторичную профилактику.

Доклад к.м.н., заместителя руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущего научного сотрудника, врача аллерголога-иммунолога НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» **Камиллы Евгеньевны Эфендиевой** был посвящен возможностям длительной терапии тяжелой БА с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые применяются на 5-й ступени терапии, одним из которых является дупилумаб, кроме того, используются омализумаб и меполизумаб. Докладчик уточнила, что степень тяжести БА у детей с возрастом обычно снижается, но в некоторых случаях может и увеличиваться. К.Е. Эфендиева привела данные исследования K.R. Ross и соавт. SARP III с включением 135 детей от 6 до 17 лет, в котором в течение 3 лет оценивалась степень тяжести БА. У многих пациентов с заболеванием тяжелой степени в начале исследования оно сохранялось и через 3 года. У некоторых пациентов с заболеванием легкой степени тяжести наблюдалось прогрессирование до тяжелой степени. Пациенты, у которых с детства наблюдается персистирующая БА, статистически значимо были подвержены большему риску развития тяжелой степени болезни во взрослом возрасте. Также докладчик отметила, что, по результатам анализа данных NHAMCS (2010–2015 гг.), у детей в возрасте 5–17 лет вероятность госпитализации / поступления в отделение неотложной помощи во время обострения была выше, чем у взрослых пациентов. В другом исследовании,

А.С. Wu и соавт., при многофакторном анализе предикторами наличия персистирующих симптомов по сравнению с интермиттирующими симптомами были отсутствие лечения ингаляционными кортикостероидами, более низкое соотношение $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$. Предикторами наличия одного или более тяжелых обострений были более молодой возраст, посещение отделений неотложной помощи или госпитализация в предыдущем году, 3-дневное лечение пероральными кортикостероидами в анамнезе за предыдущие 3 мес, более низкое соотношение $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$; лечение ингаляционными кортикостероидами было предиктором отсутствия обострений. Докладчик подчеркнула, что самым частым вопросом является наличие нежелательных явлений при длительной терапии ГИБП. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования VOYAGE, проводившегося в течение года, показали высокую эффективность применения дупилумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА. В дальнейшем наблюдение 365 детей, включенных в данное исследование, было продолжено в многоцентровом исследовании EXCURSION, которое проводилось в 70 центрах 17 стран мира. Пациенты, получавшие плацебо в исследовании VOYAGE, стали получать дупилумаб в исследовании EXCURSION (группа плацебо/дупилумаб), а получавшие дупилумаб продолжили получать его в течение 52 нед (группа дупилумаб/дупилумаб). Основным критерием первичной конечной точки являлась частота развития нежелательных явлений в период применения препарата, которая составила примерно 64% в обоих исследованиях. Длительное применение дупилумаба хорошо переносилось и характеризовалось приемлемым профилем безопасности. Спикер также рассказала, что вторичными конечными точками в исследовании EXCURSION были определение частоты тяжелых обострений, изменение ОФВ_1 и биомаркеров Т2-воспаления. У пациентов, которые получали дупилумаб в исследовании VOYAGE и продолжали получать в исследовании EXCURSION, частота развития обострений снизилась на $\geq 60\%$, а также отмечалось сохранение и улучшение функции легких, достигнутое в исследовании VOYAGE. Наблюдалась численная разница в улучшении показателя ОФВ_1 ($> 80\%$ до пробы с бронхолитиком) между группами применения плацебо/дупилумаба (70% пациентов) и дупилумаба/дупилумаба (78% пациентов), которые получали препарат в течение более длительного времени. Данные результаты позволяют предположить важность раннего терапевтического вмешательства, ведь у пациентов с Т2-фенотипом отмечалось стойкое улучшение функции легких в долгосрочной перспективе. Лечение дупилумабом в рамках исследования EXCURSION привело к снижению уровня биомаркеров 2-го типа (общего IgE ($> 80\%$ до пробы с бронхолитиком) и IL-13, что в итоге снижает продукцию IgE. Кроме того, К.Е. Эфендиева отметила, что лечение дупилумабом привело к снижению доли детей, получавших системные глюкокортикоиды в исследовании VOYAGE, данная тенденция сохранялась у детей, продолжавших лечение дупилумабом в исследовании EXCURSION. Так,

доля детей, получавших оральные глюкокортикоиды, сократилась более чем на 60% у пациентов, перешедших с плацебо на дупилумаб в исследовании EXCURSION. Докладчик сделала заключение, что результаты исследования EXCURSION показали, что длительное лечение дупилумабом в течение 2 лет хорошо переносилось детьми в возрасте от 6 до 11 лет с БА средней и тяжелой степени течения и соответствовало профилю безопасности, наблюдавшемуся в основном исследовании.

Главный внештатный специалист детский аллерголог Минздрава Республики Башкортостан, заведующая аллергологическим отделением ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан к.м.н. **Гульназ Ульфатовна Макарова** представила аудитории сложные случаи из собственной клинической практики. Первый клинический пример описывал девочку 2014 г.р., поступившую в клинику с жалобами на затрудненное дыхание, эпизоды одышки, приступообразного кашля с трудноотделяемой мокротой, заложенность носа по утрам для решения вопроса о назначении ГИБП. Наследственность по аллергическим болезням была отягощена — у матери БА (смерть от левожелудочковой недостаточности на фоне обострения БА). В анамнезе с 2 лет эпизоды бронхообструктивного синдрома, диагноз БА установлен в 2017 г. Базисная терапия проводилась с применением комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) в сочетании с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), тiotропия бромидом, однако контроль над болезнью достигнут не был, отмечались ежемесячные обострения астмы на фоне ОРВИ, физической нагрузки, требовавшие назначения системных глюкокортикоидов. При обследовании выявлены повышение общего IgE, эозинофилия в крови 480 кл/мкл, нарушения бронхиальной проходимости по обструктивному типу при оценке функции внешнего дыхания, результаты теста по контролю над астмой соответствовали неконтролируемому течению болезни, паразитарная инвазия была исключена. Учитывая возраст пациентки, наличие тяжелой БА неконтролируемого течения, ребенку в июле 2021 г. была инициирована биологическая терапия меполизумабом каждые 4 нед 40 мг подкожно, продолжала терапия оральными глюкокортикоидами, однако сохранялись обострения заболевания с астматическим статусом и госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии, пациентка перенесла патологический перелом костей предплечья. В августе 2021 г. терапия меполизумабом отменена, на фоне терапии оральными глюкокортикоидами отмечались неоднократные обострения БА, требовавшие обращения за неотложной помощью. В декабре 2021 г., когда ребенок достиг необходимых для назначения омализумаба возраста и массы тела, проведена коррекция терапии, пациентка получала данный ГИБП в течение 1 года 2 мес. На фоне терапии омализумабом удалось отменить оральные глюкокортикоиды, тiotропия бромид, достигнуть контроля аллергического ринита, однако сохранялось неконтролируемое течение БА с госпитализацией в стационар и применением системных глюкокортикоидов. В мае 2023 г. принято решение о переводе ребенка на терапию другим ГИБП — дупилумабом в дозировке 300 мг п/к каждые 4 нед. На фоне данной терапии удалось достичь полного контроля над болезнью, отсутствовала потребность в применении системных глюкокортикоидов, продолжена базисная терапия с применением комбинации ИГКС/ДДБА. Отмечаются эозинофилия в крови, связанная с механизмом действия дупилумаба, не сопровожда-

ющаяся какими-либо симптомами и имеющая тенденцию к снижению, а также уменьшение уровня концентрации специфических IgE к аллергенам.

Следующий клинический пример описывал девочку 15 лет, также поступившую в клинику для решения вопроса о назначении ГИБП с жалобами на одышку, приступообразный кашель, свистящие хрипы до 6 раз в месяц, постоянную заложенность носа и связанное с этим нарушение сна. Диагноз БА установлен в 11 лет, 1 раз в год отмечаются обострения, требующие госпитализации и применения системных глюкокортикоидов. Кроме того, у девочки диагностированы аллергический ринит и хронический полипозный риносинусит, дважды проведена полипотомия. При обследовании выявлены повышение общего IgE, сенсibilизация к клещам домашней пыли и шерсти кошки, эозинофилия 520 кл/мкл, положительная проба с бронхолитиком при спирометрии. Получала базисную терапию БА, соответствующую 4-й ступени. Оториноларингологом рекомендована 3-я полипотомия. Однако учитывая наличие у девочки коморбидных состояний, в июле 2021 г. инициирована биологическая терапия препаратом дупилумаб. Через 5 мес после начала терапии достигнут полный контроль над течением БА, нормализовались носовое дыхание и сон, снижен объем базисной терапии, нормализовался уровень маркеров Т2-воспаления (уровень общего IgE, эозинофилы крови), нежелательных явлений не зафиксировано. Отмечена динамика по улучшению пневматизации ячеек решетчатого лабиринта и лобных пазух при компьютерной томографии придаточных пазух носа. Таким образом, данные клинические примеры продемонстрировали высокую эффективность препарата дупилумаб у пациентов с тяжелой БА, а также имеющих коморбидную патологию.

Продолжила симпозиум к.м.н., главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог Минздрава Челябинской области, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России **Татьяна Васильевна Шилова** и привлекла внимание слушателей к такой сложной группе пациентов, как подростки с тяжелой БА. Докладчик отметила, что за последние 30 лет значительно увеличилась распространенность БА у детей и подростков. При этом подростки менее склонны обращаться за медицинской помощью, зачастую недооценивают тяжесть своего заболевания и переоценивают ответ на бронходилататоры, что в значительной мере сказывается на их физическом, психологическом и социальном благополучии, а также негативно влияет на качество жизни. В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению детей с БА и руководством GINA пересмотра 2023 г., при невозможности достижения контроля на фоне применения стандартной терапии на 5-й ступени терапии БА у подростков после определения биомаркеров, в зависимости от фенотипа пациента, существует опция назначить таргетную терапию. Т.В. Шилова отметила, что в рекомендациях EAACI 2020 г. по биологической терапии тяжелой БА представлены такие преимущества применения препарата дупилумаб у подростков, как снижение количества тяжелых обострений БА, уменьшение дозы или отмена оральных глюкокортикоидов, улучшение качества жизни и контроля над астмой, уменьшение использования препаратов скорой помощи. Были представлены результаты исследования фазы III QUEST, также свидетельствующие о значимом уменьшении количества тяжелых обострений БА, а кроме того, об улучшении показателей ОВФ₁, изменении уровня общего IgE в сыворотке крови, особенно у подростков 12–17 лет, при применении дупилу-

маба в сравнении с плацебо, отмечен высокий профиль безопасности препарата. Докладчиком был представлен клинический пример, описывающий девочку 15 лет, предъявлявшую жалобы на приступы удушья до 3 раз в неделю, которые провоцировались физической и эмоциональной нагрузкой, 2–3 раза в год отмечались обострения заболевания, требующие неотложной помощи с применением системных глюкокортикоидов, а также круглогодичные проявления тяжелого аллергического ринита. Семейный анамнез по аллергическим болезням отягощен — у брата атопический дерматит (АтД). Несмотря на дебют клинических проявлений болезни в 2 года, БА средней степени тяжести была диагностирована в 9 лет. Девочка регулярно получала базисную терапию комбинированными препаратами ИГКС с ДДБА, однако даже при увеличении дозы препаратов контроля достичь не удавалось. Через 4 года была диагностирована БА тяжелого персистирующего течения, в базисную терапию добавлен тиотропия бромид без выраженного положительного эффекта. Кроме того, отмечались проявления тяжелого хронического полипозного риносинусита. При обследовании выявлены сенсibilизация к пыльце деревьев, высокий уровень общего IgE, эпизодическая эозинофилия. Наличие паразитарной инвазии исключено. Объективно отмечались проявления дыхательной недостаточности, при аускультации выслушивались диффузные свистящие хрипы, при проведении оценки функции внешнего дыхания — значительные нарушения вентиляционной способности легких по обструктивному типу с нарушением бронхиальной проходимости. Ребенку была инициирована терапия ГИБП омализумаб, которую девочка получала в течение 1,5 лет. На фоне данной терапии приступы удушья стали более редкими и легкими (1–2 раза в неделю), провоцировались физической нагрузкой, не было госпитализаций в связи с обострением астмы, улучшились показатели функции внешнего дыхания, удалось снизить объем базисной терапии. Однако, учитывая недостаточный контроль БА на фоне таргетной терапии омализумабом (сохраняющиеся приступы одышки 1–2 раза в неделю), отсутствие эффекта в отношении тяжелого хронического риносинусита с назальными полипами, вызывающего выраженное снижение качества жизни, нарастание эозинофилии в общем анализе крови, было принято решение закончить терапию омализумабом и инициировать терапию препаратом дупилумаб в дозе 200 мг каждые 2 нед. В течение года, когда ребенок получал данную терапию, не было отмечено приступов одышки и кашля, потребности в бронхолитиках короткого действия, госпитализаций по поводу обострений БА, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, улучшились показатели функции внешнего дыхания, проба с бронхолитиком стала отрицательной, уменьшен объем базисной терапии, снизилось количество эозинофилов в динамике. В заключение докладчиком были сделаны выводы, что распространенность БА среди подростков высока, при этом важность контроля БА и приверженности лечению может быть недооценена со стороны пациентов и их родителей. В исследовании фазы III QUEST дупилумаб способствовал значимому снижению частоты обострений, улучшению функции легких и достижению контроля над болезнью, снижению уровня биомаркеров Т2-воспаления как у подростков, так у взрослых, и клинический ответ был устойчивым в течение всего периода лечения (52 нед). Таким образом, дупилумаб является эффективной опцией таргетной терапии с благоприятным профилем безопасности для долгосрочного контроля БА у подростков. Практический опыт при-

менения дупилумаба для таргетной терапии тяжелой БА у подростков 12–17 лет в аллергологическом отделении Областной детской клинической больницы (г. Челябинск) соответствует национальным клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма» (2021) и рекомендациям GINA 2023 и EAACI 2020.

Следующий доклад, посвященный Т2-коморбидности БА в клинической практике, представила врач высшей категории, аллерголог-иммунолог консультативного отдела ФБГНУ НИИФКИ СО РАМН **Татьяна Владимировна Ковалевская-Кучерявенко**. Докладчик отметила изменение современных взглядов экспертов на понятие «атопического марша», свидетельствующее о том, что существуют различные траектории его развития и различные фенотипы пациентов. Так, не все пациенты, имеющие АтД в возрасте до года, сенсибилизацию к аллергенам, реализуют в дальнейшем аллергический ринит или БА. В то же время есть пациенты без отягощенного семейного анамнеза по аллергии, которые имеют рецидивирующий бронхообструктивный синдром, но не формируют классическую БА, также может встречаться поздний дебют АтД и БА. Докладчик привлекла внимание слушателей к тому, что как отечественные, так и международные эксперты рекомендуют начинать базисную терапию у подростков 12 лет и старше сразу с фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА, альтернативой является применение ИГКС каждый раз при необходимости применения КДБА. Докладчиком было сделано важное уточнение, что, по мнению экспертов, значимым дополнительным модифицируемым фактором риска развития обострений является курение как обычных, так и электронных сигарет. Спикер напомнила слушателям критерии выявления неконтролируемой БА в соответствии с руководствами GINA, ERS/ATS. Доступными инструментами для оценки контроля астмы в практике специалиста являются дневник пикфлоуметрии, тесты АСТ и ACQ-5. Докладчик подчеркнула, что очень важно наличие выбора препаратов таргетной терапии, в настоящее время в педиатрической практике доступны 3 препарата, для выбора которых могут использоваться некоторые биомаркеры. При назначении такого препарата, как омализумаб, существуют ограничения по уровню общего IgE, массе тела, а также по тарифу клинико-статистической группы заболеваний, особенно в регионах; препарат меполизумаб не так часто используется в качестве стартовой терапии в педиатрии. В последнее время расширился список показаний к назначению препарата дупилумаб, снизились возрастные ограничения. Данный препарат блокирует основные цитокины, участвующие в Т2-воспалении — IL-4 и IL-13. Т.В. Кучерявенко-Ковалевская представила первый в своей клинической практике случай AERD — аспирин-ассоциированного заболевания дыхательных путей (триады Самтера, триады Фернана – Видаля, или аспириновой триады) у девочки 16 лет. AERD — это «определенный клинико-патогенетический вариант БА, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сочетающийся с тяжелым полипозным риносинуситом. Частота заболевания среди детей с БА составляет до 6%. Из анамнеза болезни девочки известно, что на первом году жизни отмечались конъюнктивиты, далее — рецидивы бронхообструктивного синдрома на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с 3 лет. В возрасте 15 лет диагностирован двусторонний гайморит. В 2020 г. выставлен диагноз: «Бронхиальная астма аллергическая, среднетяжелого

течения, неконтролируемая. Аллергический ринит персистирующий, сенсибилизация к белку куриного яйца». На фоне базисной терапии с применением фиксированной комбинации ИГКС в высокой дозе с ДДБА контроль достигнут не был. Приступы затрудненного дыхания отмечались ежедневно, осуществлена смена препарата базисной комбинированной терапии, добавлен антилейкотриеновый препарат без выраженного положительного эффекта. Диагностированы хронический полипозный гайморозтмоидит, фронтит, дважды проведена полисинусотомия. В возрасте 17 лет при приеме пенталгина развилась анафилаксия, госпитализирована в стационар. В ноябре 2021 г. инициирована таргетная терапия препаратом дупилумаб, что позволило достичь полного контроля у подростка с БА и сопутствующей Т2-зависимой патологией.

Следующий доклад был посвящен преемственности детской и взрослой служб в таргетной терапии БА. Главный внештатный детский специалист пульмонолог Минздрава Свердловской области, врач-пульмонолог ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» **Ирина Павловна Шуляк** познакомила аудиторию с рекомендациями руководства EAACI 2020 по эффективному ведению подростков (11–17 лет) и молодых людей (18–25 лет) с аллергией и астмой в переходном периоде и отметила необходимость привлечения семьи, упрощения режимов приема лекарств и использования напоминаний, интернет-пространства, выявления и решения психологических и социально-экономических проблем. Спикер рассказала о роли врача при переходе пациента с БА из педиатрического во взрослое медицинское учреждение, отметив, что с пациентом желательно обсудить такие вопросы, как цель; чего ожидать от перехода; расположение центров; рекомендации врача; характеристики болезни; лечение (включая побочные эффекты); распознавание тревожных симптомов, самоконтроль. Может быть рекомендовано использование высококачественных надежных онлайн-ресурсов. Докладчик рассказала о маршрутизации пациентов с тяжелой неконтролируемой БА в Свердловской области и отметила, что в данном регионе терапия БА проводится в соответствии с рекомендациями GINA 2023, федеральными клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма», национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (2021). У подростков используется SMART-терапия. В Свердловской области у детей терапия БА ГИБП проводится с 2016 г. (в условиях круглосуточного стационара) по рекомендации главного внештатного детского пульмонолога. С 18 лет дети, проживающие в Свердловской области, наблюдаются у специалистов в ГАУЗ СО «ОКБ № 1», проживающие в Екатеринбурге — у специалистов по месту жительства. Для продолжения таргетной терапии БА пациенты при переходе во взрослую сеть направляются к главному внештатному аллергологу-иммунологу Минздрава Свердловской области для решения вопроса о включении в областной регистр больных с тяжелой БА, нуждающихся в лечении ГИБП и продолжении терапии по месту жительства амбулаторно. Клинический пример, представленный докладчиком, описывал пациента 18 лет, у которого отмечался ранний дебют АтД — с 2 мес, с года — обструктивные бронхиты, в 3 года была диагностирована БА легкой степени тяжести, присоединился полиноз в весенний период, получал базисную терапию ИГКС. С 6 лет — среднетяжелое течение астмы, с 10 лет — тяжелое персистирующее с ежедневными симптомами, ухудшением состояния

на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ), в сезон цветения, плохая переносимость физических нагрузок, обострения, требующие госпитализации, затрудненное носовое дыхание. Отмечалась коморбидная патология: АтД, эритематозно-сквамозная форма, тяжелое течение; вульгарный ихтиоз; аллергический ринит, персистирующий, средней тяжести; аллергический конъюнктивит. Проводилась базисная терапия, соответствующая 4-й ступени, наружная терапия АтД, однако эффект был недостаточным, сохранялись ежедневные эпизоды одышки несколько раз в сутки. При обследовании выявлена поливалентная сенсibilизация. У ребенка в анамнезе отмечался отек при употреблении рыбы, кедровых орехов.

Учитывая неконтролируемое течение БА на фоне стандартной базисной терапии, а также доступность данного препарата, инициирована терапия ГИБП омализумаб 600 мг п/к 1 раз в 4 нед, который ребенок получал в течение 1,5 лет. Доза и кратность введения рассчитаны на основании массы тела. На фоне лечения одышка / приступы удушья сохранялись практически ежедневно, но стали реже, протекали легче, были менее продолжительными, уменьшилась потребность в бронхолитиках, не было госпитализаций в связи с обострением БА, улучшились показатели функции внешнего дыхания, объем базисной терапии не изменился; проявления риноконъюнктивального синдрома в весенне-летний период были выражены слабее. Проявления АтД сохранялись, но обострения были менее выраженными. Было решено перевести ребенка на терапию ГИБП дупилумаб, на фоне которой улучшилась функция легких. Получает препарат в течение 4 лет, сохраняются умеренные, кратковременные приступы одышки, ночные симптомы отмечаются редко. Сократилась потребность в бронхолитиках короткого действия, не было обострений БА, требующих госпитализации. Улучшилось носовое дыхание, не было необходимости в использовании интраназальных ГКС и деконгестантов. Проявления риноконъюнктивального синдрома в весенне-летнее время сохраняются умеренно. Улучшилась переносимость физических нагрузок. Уже после первых инъекций препарата значительно улучшились состояние кожи, а также качество жизни пациента, нежелательных явлений не отмечалось, снизился объем базисной терапии. Планируется продолжение таргетной терапии при переходе во взрослую службу. В заключение И.П. Шуляк сделала выводы, что ведение подростков и молодых людей с аллергическими заболеваниями требует:

- учета сочетания и взаимного отягчающего влияния нескольких заболеваний, а значит мультидисциплинарного подхода;
- обязательного знания особенностей переходных возрастных периодов, ранней подготовки (с 11–13 лет) к переходу из педиатрической службы во взрослую;
- следования рекомендациям ЕААСI 2020 по эффективному ведению подростков (11–17 лет) и молодых людей (18–25 лет) с аллергией и астмой в переходном возрастном периоде.

Данный клинический пример является показательным в отношении долгого пути пациента, необходимости длительной таргетной терапии для достижения контроля над астмой.

На втором симпозиуме — «Ранняя интервенция в ведении пациентов с atopическим дерматитом» — с докладом, посвященным концепции болезнь-модифицирующей таргетной терапии, выступил профессор, д.м.н., руководитель НИИ детской дерматологии

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России **Николай Николаевич Мурашкин** и сказал, что АтД — это мультифакторное заболевание, которое манифестирует в раннем детском возрасте и является одним из первых проявлений «атопического марша». В детском возрасте нередко отмечается среднетяжелое и тяжелое течение болезни, которая в 85% случаев манифестирует в первые 5 лет жизни. АтД в детском возрасте оказывает значимое влияние на жизнь пациентов и может иметь долгосрочные негативные последствия — вызывать нарушение сна, когнитивные дисфункции, буллинг в школе, изменение психического здоровья.

Анализ национальной базы данных медицинских записей в Корее ($n = 2\,395\,966$) показал, что по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с АтД, которые не получали системные глюкокортикоиды, у детей с АтД, получавших системные глюкокортикоиды, отмечались повышенный риск нарушения развития нервной системы, а также нарушение общей и мелкой моторики, когнитивных функций и общительности.

Согласно результатам анализа данных когорты детей в Великобритании, тяжелое течение АтД у детей было ассоциировано с возрастанием в два раза риска развития симптомов депрессии и интернализирующего поведения. Механизм, посредством которого возможно влияние АтД на развитие нервной системы, может быть многофакторным. АтД считается системным заболеванием, связанным с хроническим воспалением. Исследование модели АтД на мышцах показало, что T2-ассоциированные иммунопосредованные механизмы могут деактивировать микроглию в гиппокампе, а IL-4 способен влиять на когнитивные функции за счет снижения миелинизации во время развития. Кроме того, уровни нейротрофического фактора мозга (BDNF), одного из основных клеточных факторов, участвующих в процессах обучения и памяти, ассоциированы с тяжестью АтД, а повышенные уровни BDNF могут влиять на функции обучения и памяти. A. Buske-Kirschbaum и соавт. предположили, что T2-воспаление способно влиять на развивающиеся нейротрансмиттерные системы и зрелые области префронтальной коры, непосредственно участвующие в патогенезе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Хотя все вышеперечисленные гипотезы могут объяснить некоторые эффекты АтД на развивающийся мозг, необходимы более конкретные механистические исследования. Среднетяжелое и тяжелое течение АтД сопровождается значимым риском нарушения способности ребенка к обучению. Исследование J. Wan и соавт. показало, что среди 2074 детей в возрасте от 2 до 17 лет с подтвержденным врачом диагнозом АтД, наблюдавшихся в течение 10 лет (исследование PEER), способность к обучению возросла на 5% с каждым повышением оценки по POEM (пациент-ориентированная оценка экземы) на 1 балл. Часто у детей отмечается улучшение течения АтД с возрастом, но в то же время исследование течения АтД у 192 детей с ранней манифестацией АтД продемонстрировало, что у около 20% детей с ранним дебютом болезни отмечалось персистирующее течение заболевания на 7-м году жизни. У детей с тяжелым течением АтД в раннем возрасте (< 2 лет) заболевание чаще сохраняется в подростковом и взрослом периоде жизни. Еще в одном исследовании были определены факторы, ассоциированные с персистирующим течением заболевания: симптомы АтД (SCORAD, баллы), поражение кожных покровов гибкательных поверхностей конечностей в возрасте 3 лет, сопутствующие аллергические заболевания и обострение АтД при воздействии триггер-

ных факторов (стресс, экспозиция пыли, изменение погодных условий). Спикер отметил, что в настоящее время появляется все больше научных данных, свидетельствующих о том, что АтД является системным мультифакторным заболеванием. Уже у детей раннего возраста со среднетяжелым и тяжелым течением АтД отмечаются признаки системной активации иммунного ответа. При рождении иммунный ответ организма сопровождается преимущественной активацией Th2-звена с низким уровнем Th1/IFN- γ как у здоровых новорожденных, так и пациентов с АтД (острая фаза), для последних также характерна выраженная активация Th17-путей. С возрастом заболевание приобретает хроническое течение: влияние путей Th2 и Th22 усиливается наряду с активацией пути Th1 и увеличением экспрессии IFN- γ . Доказано, что значимая активация Th2-ассоциированных путей (CCL13 и CCL17) отмечается во всех возрастных группах у пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения и усиливается с возрастом. Начало АтД у детей и дальнейшее течение заболевания непосредственно связаны с повышенным T2-иммунным ответом, что предполагает хороший эффект назначения у этих больных препаратов, направленных на цитокины Th2-клеток. T2-воспаление обуславливает клинические симптомы АтД: поражение кожи и кожный зуд. IL-4, IL-13, IL-31 опосредуют развитие T2-воспаления и нарушения барьерных функций кожи. При воспалительных заболеваниях кожи, таких как АтД и псориаз, отмечается продукция широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов не только в пораженной, но и в непораженной коже, что вызывает системное воспаление и развитие сопутствующих заболеваний — inflammatory skin march (воспалительный кожный марш). Есть пациенты с АтД и сопутствующей алопецией, витилиго и другими некожными аутоиммунными заболеваниями, что говорит о гетерогенности АтД. Н.Н. Мурашкин привел клинический пример пациента 5 мес с высоким риском персистирования АтД, у которого отмечались отягощенный наследственный анамнез по атопии, тяжелое течение болезни уже с раннего возраста, высокий уровень общего IgE, поливалентная сенсibilизация к пищевым и бытовым аллергенам. Докладчик уточнил, что известны различные траектории/варианты развития заболевания у ребенка с дебютом АтД в раннем детском возрасте, один из главных негативных сценариев — формирование «атопического марша». Спикер отметил, что Thomas Bieber определил концепцию болезнь-модифицирующей терапии как «терапевтическую интервенцию, успешно предотвращающую возникновение или дальнейшее прогрессирование сопутствующих atopических заболеваний, таких как пищевая аллергия, аллергическая астма и/или аллергический ринит, до или во время их развития». На сегодняшний день, подчеркнул Н.Н. Мурашкин, мы имеем возможности терапевтического воздействия в различные периоды болезни с целью достижения длительной ремиссии заболевания и недопущения развития atopической и неатопической коморбидности. Ранняя терапевтическая интервенция способствует достижению ремиссии у большего количества пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями. Спикер уточнил, что в настоящее время в отношении заболеваний кожи не существует согласованного определения термина «ремиссия», но предлагаются различные возможные определения. Ремиссия — период в течении заболевания, когда в результате лечения или спонтанно наблюдается уменьшение или исчезновение признаков и симптомов заболевания. Полная ремиссия — состо-

яние ремиссии, при котором заболевание полностью неактивно и у пациента отсутствуют симптомы и проявления заболевания. Долгосрочная ремиссия — состояние отсутствия активности заболевания, которое длится в течение длительного периода, обычно не менее одного года. Ремиссия без лечения — состояние, при котором пациент остается в стадии ремиссии без необходимости постоянного лечения. Минимальная активность заболевания — состояние, при котором активность заболевания присутствует, но минимальна и не оказывает существенного влияния на повседневную жизнь пациента, без потребности в противовоспалительной терапии (исключая меры по элиминации аллергенов и эмоленты). Спикер также уточнил, что такое контроль и ремиссия заболевания при АтД согласно международным клиническим рекомендациям. Согласно рекомендациям EFTAD/EADV 2020, ремиссия/контроль — период без обострений в течение минимум 8 нед без потребности в противовоспалительной терапии (исключая меры по элиминации аллергенов и эмоленты). При этом полной ремиссия считается в случае применения базисной терапии (меры по элиминации аллергенов и эмоленты); неполной — в случае умеренного использования медикаментозной терапии, топических кортикостероидов или ингибиторов кальциневрина менее 30 г/мес у детей и менее 60 г/мес у пациентов в возрасте 15 лет и старше; контроль над болезнью — в случае значимого применения медикаментозной терапии, включая фототерапию и иммунодепрессанты. Докладчик напомнил о существовании ступенчатого подхода к терапии АтД у детей и подростков в соответствии с обновлением EuroGuiDerm в 2023 г. и возможностью применения современных препаратов системной таргетной терапии на самой верхней, 4-й ступени при лечении тяжелых форм заболевания. В нашем арсенале имеется препарат дупилумаб, который является двойным ингибитором сигнала IL-4 и IL-13 и одобрен для применения у детей с неконтролируемым среднетяжелым и тяжелым АтД в возрасте от 6 мес и старше в России и других странах мира. Н.Н. Мурашкин привел распространенные клинические сценарии из собственной практики эффективного применения данного препарата у пациентов с тяжелым течением АтД уже в младенческом возрасте, возможным высоким риском прогрессирования заболевания в персистирующую форму и развития БА, которые являлись кандидатами на системную таргетную терапию.

В следующем докладе к.м.н., заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» **Эдуард Тигранович Амбарчян** рассказал о прикладных аспектах фундаментальной науки в практике детского дерматолога и напомнил слушателям о том, что АтД — это многофакторное иммуноопосредованное заболевание с существованием нескольких гипотез патогенеза его формирования. Важную роль в патогенезе АтД играет нарушение регуляции множества структурно-функциональных компонентов эпидермального барьера, а также T2-воспаление, которое приводит к повышению проницаемости кожи и трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), изменению уровней структурных белков, снижению функции плотных контактов, нарушению работы потовых желез, дисбиозу и колонизации *S. aureus*. Докладчик уточнил, что ТЭПВ — это показатель, отражающий количество воды, которую теряет роговой слой кожи на единицу площади кожи. Измерение ТЭПВ проводится путем размещения на поверхности кожи зонда, который способен фиксировать любые изменения

плотности водяного пара на определенном участке кожи с течением времени. При ряде заболеваний кожи, сопровождающихся нарушением целостности кожного барьера, таких как псориаз и АТД, отмечается высокий уровень ТЭПВ. С нарушением целостности эпидермального барьера повышается проникновение бактерий, в том числе *S. aureus*, и аллергенов через него, что приводит к усилению воспаления. Кроме того Э.Т. Амбарчян отметил, что при обострении АТД отмечается снижение разнообразия микробиома кожи, повышается уровень *S. aureus*. Применение топических средств, таких как эмоленты, направленных на восполнение барьерной функции кожи, является важной стратегией предотвращения ухудшения течения заболеваний у пациентов с АТД наряду с использованием топических глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина. По данным исследования BALISTAD, ингибирование противовоспалительных Т2-цитокинов IL-4 и IL-13 способствует нормализации барьерной функции кожи, сопровождается снижением уровня биомаркеров эпидермальной гиперплазии, нормализацией уровней липидов в роговом слое и ТЭПВ в пораженной и непораженной коже. Кроме того, спикер добавил, что различные исследования, в рамках которых оценивалось влияние терапии дупилумабом на различные компоненты кожного барьера, продемонстрировали повышение уровня экспрессии структурного белка филаггрина, уровня антимикробных пептидов, снижение активности протеаз, повышение разнообразия микробиома кожи, снижение уровня факторов адгезии *S. aureus* (фибриноген и фибронектин), нормализацию функции потовых желез. Спикер привел данные 16-недельного открытого исследования с участием пациентов с АТД в возрасте от 6 до 11 лет ($n = 23$) PELISTAD (PEdiatric skin barrier function and Llipidomics SStudy in patients with Atopic Dermatitis), получавших дупилумаб в соответствии с утвержденными дозами в зависимости от массы тела. Анализ ТЭПВ проводили неинвазивным методом STS (соскобы кожи липкой лентой) у пациентов с АТД и у здоровых добровольцев. Образцы пораженной кожи и кожи без повреждений были взяты у пациентов с АТД. Терапия дупилумабом сопровождалась улучшением ТЭПВ уже к 4-й нед от начала лечения в пораженной и непораженной коже. Докладчик отметил, что в 2017–2018 гг. в качестве системной терапии АТД, по данным исследований, наиболее часто применялся циклоспорин, реже — метотрексат, еще реже — дупилумаб. В 2019 г. увеличилась доля пациентов, получавших дупилумаб после его одобрения для лечения АТД. Э.Т. Амбарчян поделился опытом эффективного применения дупилумаба у пациентов с АТД в отделении дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей в 2021–2023 гг. В 2023 г. 4 ребенка в возрасте 6 мес 5 лет получили терапию данным препаратом с выраженным положительным эффектом. Далее докладчик рассказал, что применение дупилумаба у детей с АТД от 6 мес до 6 лет изучалось в исследовании LIBERTY PRESCHOOL, которое проводилось на протяжении 16 нед терапии и 12 нед последующего наблюдения с участием детей, имеющих вес от 5 кг. Режимы дозирования различались в зависимости от массы тела: в дозе 200 мг каждые 4 нед при массе тела от 5 до 15 кг в сочетании с топическими глюкокортикоидами; от 15 до 30 кг — 300 мг каждые 4 нед в сочетании с топическими глюкокортикоидами. Уже к 4-й нед терапии снижался индекс EASI, увеличилась доля пациентов с улучшением EASI на 75% (EASI 75) по сравнению с исходным уровнем, к 16-й нед этот показатель возрастал и достиг 53%, пока-

затель глобальной оценки исследователя (IGA) также возрастал, у практически 50% пациентов значительно снизился зуд. В течение 16 нед терапия дупилумабом хорошо переносилась и характеризовалась профилем безопасности, соответствующим таковому в других возрастных группах. Лечение дупилумабом не было связано с повышенным общим риском инфекций и сопровождалось значимым снижением негерпетических инфекций кожи по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте от 6 мес до 6 лет с АТД среднетяжелого и тяжелого течения. Использование системных противоинфекционных препаратов было значимо ниже при лечении дупилумабом, чем в группе плацебо. Лечение дупилумабом не было связано с повышенным общим риском инфекций и сопровождалось значимым снижением негерпетических инфекций кожи по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте от 6 мес до 6 лет с АТД среднетяжелого и тяжелого течения.

Докладчик рассказал еще об одном исследовании — LIBERTY AD PED-OLE (NCT02612454), открытом исследовании эффективности и профиля безопасности терапии дупилумабом у детей в возрасте от 6 мес до < 18 лет с АТД среднетяжелого и тяжелого течения. Для сравнения были включены данные по профилю безопасности терапии дупилумабом на 16-й нед для детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, получавших дупилумаб и плацебо, с АТД из программы LIBERTY AD PRESCHOOL. Из 180 пациентов, включенных в открытое продолжение исследования, 122 (67,8%) завершили курс до 16 нед и 30 (16,7%) — до 52 нед. Профиль безопасности терапии дупилумабом при долгосрочном применении в течение 1 года у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АТД в возрасте от 6 мес до 6 лет соответствовал известному профилю безопасности дупилумаба у взрослых пациентов с АТД и детей более старшего возраста.

Продолжила симпозиум д.м.н., заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Юлия Григорьевна Левина и рассказала, что около 20% пациентов детского возраста в развитых странах страдают АТД. Зачастую у детей с АТД отмечается развитие сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний. Докладчик представила данные из регистра PEDISTAD (NCT03687359) — это действующий международный многоцентровой 10-летний наблюдательный регистр в 21 стране у детей < 12 лет с АТД среднетяжелого и тяжелого течения, получающих системную терапию. У пациентов либо отмечался недостаточный контроль заболевания при применении топической терапии, либо применение данной топической терапии было не рекомендовано. Целью исследования было оценить реальное течение заболевания, сопутствующие заболевания, лечение и бремя болезни. Было выявлено, что у 61% детей со среднетяжелым АТД отмечалось как минимум одно сопутствующее Т2-заболевание, наиболее часто (58% пациентов) — пищевая аллергия. Ю.Г. Левина отметила, что часть детей с ранним дебютом АТД до 2 лет перерастают его в дальнейшем. Данные долгосрочных исследований когорт новорожденных детей или детей раннего возраста свидетельствуют о том, что примерно у половины детей с АТД не отмечается развития «атопического марша». Докладчик уточнила, что среди факторов, повышающих риск прогрессирования «атопического марша» от АТД к другим заболеваниям / атопической мультиморбидности, выделяют персистирующее течение АТД; более высокую тяжесть заболевания; ранний возраст дебюта АТД;отягощенный

семейный анамнез; полисенситизацию; наличие мутации в гене филаггрина; проживание в городе. Первоначально «атопический марш» был определен как последовательное прогрессирование от АтД до астмы и аллергического ринита, однако он представляет собой одну из множества возможных траекторий развития болезни. Поэтому в настоящее время эксперты постепенно заменяют термин «атопический марш» на «коморбидный (или мультиморбидный) atopический фенотип» — одновременное наличие двух и более сопутствующих аллергических болезней, имеющих в своей основе Th2-воспалительный иммунный ответ со склонностью к выработке специфических IgE-антител. Докладчик привела данные еще одного исследования — PASTURE, проведенного в когорте детей из сельских районов 5 европейских стран (Австрии, Финляндии, Франции, Германии и Швейцарии), предназначенной для оценки факторов риска и профилактики atopических заболеваний. С помощью математического моделирования было выделено 4 наиболее распространенных фенотипа. Ранний транзитный фенотип имели 9,2% (ранний дебют до 2 лет и отсутствие симптомов после 4 лет); ранний персистирующий — 6,5% (ранний дебют до 2 лет и сохранение симптомов до 6 лет); поздний — 4,8% (дебют после 2 лет); фенотип никогда/нечасто — 79,5% (отсутствие или периодическое появление симптомов). Была выявлена ассоциация фенотипов с развитием других atopических/аллергических заболеваний: «ранний транзитный» и «ранний персистирующий» были ассоциированы с развитием астмы, причем ассоциация «ранний персистирующий» была наиболее значимой; «ранний персистирующий» и «поздний» были ассоциированы с повышенным риском аллергического ринита, а «ранний транзитный» — нет; «ранний транзитный» и «ранний персистирующий» были ассоциированы с пищевой аллергией. Проводилась оценка сенситизации к аллергенам в возрасте 1 года: «ранний персистирующий» фенотип был ассоциирован с сенситизацией к пищевым аллергенам. Оценка сенситизации к аллергенам в возрасте 6 лет выявила, что «ранний персистирующий» фенотип был ассоциирован с сенситизацией к респираторным аллергенам; «поздний» — с сенситизацией к пищевым аллергенам. Докладчик рассказала о возможных иммунологических механизмах, инициирующих развитие «атопического марша». Так, нарушение целостности кожного барьера, в том числе ввиду расчесывания, приводит к проникновению аллергенов в кожу и активации иммунного ответа. Дендритные клетки презентуют антигены аллергенов наивным Т-клеткам, в результате чего они дифференцируются в Th2-клетки, продуцирующие Т2-цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, и способствуют продукции аллерген-специфических IgE, связывающихся на поверхности эффекторных клеток с рецепторами; также появляются Т-клетки памяти, специфичные к аллергену, которые могут мигрировать в другие органы-мишени. Таким образом происходит сенситизация пациента к аллергену, и повторное взаимодействие с данным аллергеном может сопровождаться развитием различных atopических заболеваний. Ю.Г. Левина напомнила слушателям о таком редком, но значительно нарушающем качество жизни пациентов заболевании, как эозинофильный эзофагит (ЭоЭ). Пик заболеваемости ЭоЭ наступает после появления АтД, IgE-зависимой пищевой аллергии (IgE-ПА), БА и схож с аллергическим ринитом. В исследовании D.A. Hill и соавт. впервые выявили общепопуляционные закономерности паттернов заболеваемости для АтД, IgE-ПА, астмы, аллергического

ринита и ЭоЭ. Как и в предыдущих исследованиях, было выявлено, что пик заболеваемости для АтД, IgE-ПА, астмы, аллергического ринита и ЭоЭ составлял 3 мес, 1 год, 1,1 года, 2,1 и 2,6 года соответственно. При анализе риска возникновения ЭоЭ в зависимости от наличия различных аллергических болезней было выявлено, что наиболее значимое влияние оказывало наличие IgE-ПА, а также 3 и более аллергических болезней. Спикер отметила, что специалисты во всем мире уделяют большое внимание возможностям терапевтических интервенций для предотвращения развития АтД, более тяжелого его течения, формирования других аллергических болезней. Существуют данные, свидетельствующие о возможном профилактическом применении эмолентов для предотвращения или по крайней мере замедления начала АтД в первый год жизни. Раннее вмешательство и адекватное лечение с использованием топических глюкокортикоидов при АтД могут предотвратить прогрессирование от легкой и временной формы АтД к тяжелым и устойчивым формам, а также в случае уже существующего тяжелого АтД могут способствовать снижению тяжести и устойчивости болезни. Это, в свою очередь, может уменьшить риск развития астмы. Предиктивный индекс астмы (API) предсказывает более высокую вероятность БА при наличии следующих критериев: частые бронхообструкции до 3 лет (ранняя частая одышка) плюс хотя бы 1 основной (установленный диагноз АтД, наличие случаев БА у родителей) или 2 минорных критерия (установленный диагноз аллергического ринита, бронхообструктивный синдром, не связанный с ОРИ, уровень периферических эозинофилов $\geq 4\%$). Спикер привела данные метаанализа 13 когорт в исследовании L. Maintz и соавт., где было выявлено, что наличие пищевой сенситизации в первые 2 года жизни является фактором риска для развития свистящего дыхания / БА (ОШ = 2,9 [2,0–4,0]), АтД (ОШ = 2,7 [1,7–4,4]) и аллергического ринита (ОШ = 3,1 [1,9–4,9]) в возрасте 4–8 лет. Ю.Г. Левина отметила, что в настоящее время исследуются различные стратегии предотвращения развития «атопического марша». Несомненно, поддержание в раннем детском возрасте целостности кожного барьера, нарушение которого потенциально может привести к развитию АтД и, как следствие, из-за транскutánной сенситизации к пищевой аллергии и другим аллергическим болезням, вызывает большой интерес у педиатров, аллергологов-иммунологов, дерматологов и других специалистов. Болезнь-модифицирующим эффектом обладают такие терапевтические интервенции, как АСИТ и Т2-таргетная системная терапия. Кроме того, микробиому кожи и слизистых оболочек в настоящее время придается большое значение, и данный фактор, влияющий на развитие АтД и других аллергических болезней, а также на здоровье детей в целом, рассматривают в контексте теории биоразнообразия. В недавнем метаанализе было показано, что длительное воздействие зеленой окружающей среды на ребенка в раннем возрасте снижает риск БА и аллергического ринита в детстве. Данные о возможном влиянии эмолентов на предотвращение развития АтД и других atopических болезней в настоящее время противоречивы. В рамках нескольких пилотных исследований ежедневное применение эмолентов во время неонатального периода приводило к снижению частоты развития АтД у детей из групп высокого риска развития atopических заболеваний (атопические заболевания или АтД у ближайших родственников). Однако по результатам проведения более масштабных клинических исследований, в данной группе

пациентов снижение риска развития АтД при применении эмолентов не отмечалось. В рамках рандомизированного клинического исследования Barrier Enhancement for Eczema Prevention (BEEP) 1394 новорожденных из группы высокого риска ежедневно применяли или не применяли эмоленты в течение 1 года — по результатам оценки на 1, 2, 3, 4 и 5-й год не отмечалось значимых различий в частоте развития или степени тяжести АтД между группами. В рамках рандомизированного клинического исследования Preventing Atopic Dermatitis and ALLergies in Children (PreventADALL) 2397 новорожденных были рандомизированы в 4 группы: применение эмолентов, раннее введение наиболее частых аллергенов, обе терапевтические интервенции или отсутствие вмешательства. Ни в одной из групп не отмечалось снижения риска АтД к возрасту 12 мес, оценка в отношении пищевой аллергии будет проведена в возрасте 3 лет. В исследовании, где применялся пимекролимус у 1091 ребенка с ранним дебютом АтД, не было выявлено снижения риска развития atopических заболеваний по сравнению с группой детей, которые применяли только плацебо при обострении АтД. Однако в среднем через 2,8 года после начала исследования во всей когорте частота развившейся астмы и аллергического ринита была ниже в сравнении с данными других исследований — как в активной группе, так и в группе плацебо (37% имели одну и более сопутствующую патологию, включая астму — у 10,7%, аллергический ринит — у 22,4%, подтвержденную пищевую аллергию — у 15,9%). Таким образом, полученные результаты могут быть связаны с фактом применения лечения в рамках исследования, а также с тем, что у пациентов преимущественно были легкая и среднетяжелая формы АтД. В 2023 г. были опубликованы результаты исследования 650 японских младенцев в возрасте 7–13 нед с АтД, проводилось сравнение проактивной терапии топическими глюкокортикоидами на пораженной и непораженной коже и реактивного использования топических глюкокортикоидов до 28 нед жизни: было продемонстрировано снижение аллергии на куриное яйцо (оральный провокационный тест) в группе проактивной терапии по сравнению с реактивным применением топических глюкокортикоидов (31,4% против 41,9%, $p = 0,0028$), однако следует отметить, что в группе проактивной терапии отмечалось снижение массы тела (средняя разница –422 г) и роста (средняя разница –0,8 см) в возрасте 28 нед. Согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2022 г., профилактическое применение эмолентов с первых 6 нед жизни снижало риск развития АтД в группах высокого риска, но не в общей популяции. Значительная польза была достигнута при непрерывном профилактическом применении смягчающих средств до момента оценки АтД, но не при прекращении лечения на какое-то время. Профилактические смягчающие средства, используемые в младенчестве, могут отсрочить проявления АтД, а не предотвратить его развитие. Японское исследование среди 459 детей также не выявило различий в частоте развития АтД в возрасте 1 года при 6-месячном лечении эмолентами и/или пероральным приемом синбиотиков. Пациентам с наличием сенсибилизации к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцевым аллергенам, контакт с которыми вызывает обострение АтД и/или респираторные проявления — аллергический ринит, БА, рекомендуется АСИТ аллергенами клещей домашней пыли и/или пыльцевыми аллергенами. АСИТ используется у детей старше 5 лет, подростков и взрослых, если IgE-обусловленная аллергия играет ведущую

роль в патогенезе АтД. Показания, выбор метода и противопоказания к АСИТ определяет врач аллерголог-иммунолог. АСИТ назначают только после купирования обострения АтД с помощью адекватной наружной терапии, а также санации очагов хронической инфекции и лечения сопутствующих заболеваний. Появление терапевтических опций, способных воздействовать на Т2-воспаление, может представлять перспективную стратегию для предотвращения развития сопутствующих atopических заболеваний, что дополнительно подтверждается результатами исследований, свидетельствующими о значимой активации Th2-ассоциированных сигнальных путей в непораженной и пораженной коже и сыворотке крови детей раннего возраста с АтД (95% младше 2 лет) с дебютом АтД в течение последних 6 мес. Метаанализ G.P. Geba и соавт. показал, что таргетная терапия ГИБП дупилумаб снижает риск возникновения новых или ухудшения ранее существовавших аллергических состояний среди пациентов с АтД в крупной базе данных — 12 клинических исследований в популяции с высокой степенью атопии. Полученные данные предоставили важные доказательства того, что дупилумаб может быть эффективным в снижении бремени аллергии у этих пациентов с течением времени и, возможно, обладает болезнью-модифицирующим эффектом, замедляя прогрессирование «атопического марша». Требуются специальные более масштабные исследования, включающие больший спектр возрастных групп пациентов и пациентов с разной степенью тяжести заболевания, для подтверждения данных эффектов.

Следующий доклад представила главный внештатный детский аллерголог Минздрава Нижегородской области, заведующая аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы **Елена Владимировна Тимофеева**. Докладчик привела клинический пример девочки 6 лет, поступившей в клинику с жалобами на распространенные высыпания и сильный мучительный зуд для принятия решения о назначении таргетной биологической терапии. АтД дебютировал в 1,5 года, до 4 раз в год девочка госпитализировалась в стационар и получала системные глюкокортикоиды, кроме того, в лечении применялись топические комбинированные препараты, эмоленды, антигистаминные препараты. Из коморбидных состояний у девочки присутствовал сезонный аллергический риноконъюнктивит. Кожные проявления усиливались при употреблении яиц, молока, курицы, орехов, выявлена поливалентная сенсибилизация к пыльцевым, эпидермальным и пищевым аллергенам. Индекс SCORAD при поступлении составлял 74,2 балла, зуд по ВАШ — 8–9 баллов, эозинофилы в крови — 170 кл/мкл, общий IgE — 408 МЕ/мл. Был выставлен диагноз: «Атопический дерматит, детская форма, распространенный, тяжелое течение. Поллиноз: аллергический риноконъюнктивит, сезонный, период ремиссии». В апреле 2021 г. инициирована терапия дупилумабом, нагрузочная доза 600 мг, в дальнейшем 300 мг каждые 28 дней. Через месяц после начала терапии отмечалась выраженная положительная динамика, индекс SCORAD снизился до 10 баллов, зуд по шкале ВАШ — до 2–3 баллов, симптомы поллиноза в апреле-мае отсутствовали. В течение первого года лечения было несколько перерывов в терапии в связи с различными обстоятельствами. Регулярно терапия проводилась с января 2022 г. В декабре уровень эозинофилов вырос до 780 кл/мкл, что не сопровождалось никакими клиническими симптомами и не влияло на эффективность лечения. Докладчик также привела

данные из различных исследований о случаях увеличения уровней эозинофилов при применении дупилумаба в исследованиях АтД в педиатрической популяции различного возраста, клинических симптомов при этом также не зафиксировано. После нарушения диеты в феврале 2022 г. отмечалось ухудшение состояния. С середины 2022 г. девочка переведена на лечение по региональной льготе, после соответствующего обучения вводила препарат самостоятельно, отмечалась выраженная положительная динамика с долгосрочным контролем при оценке состояния в январе 2024 г. Спикер поделилась опытом работы центра иммунобиологической терапии для детей с аллергическими заболеваниями на базе НОДК, где лечение получают 104 пациента. В заключение докладчик сделала вывод,

что внедрение в клиническую практику ГИБП позволило пациентам с АтД тяжелого течения существенно улучшить качество и активность жизни за счет достижения контроля над заболеванием и нивелирования бремени его симптомов; значимым остается вопрос организации регулярного мониторинга результатов таргетной биологической терапии для пациентов, получающих препарат по региональной льготе и находящихся на самостоятельном введении препарата.

Таким образом, применение таргетной терапии биологическим препаратом дупилумаб, одномоментно воздействующим на два цитокина Т2-иммунного ответа, IL-4 и IL-13, позволяет с помощью одной молекулы решить проблемы терапии сразу нескольких атопических заболеваний.