

Ю.Г. Левина<sup>1, 2</sup>, П.А. Пыжьянова<sup>2</sup>, В.Г. Калугина<sup>1, 2</sup>, К.Е. Эфендиева<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1, 2</sup>, А.А. Алексеева<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup>РНМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Новые перспективы применения дупилумаба в достижении контроля над болезнью у пациентов дошкольного возраста с атопическим дерматитом: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Левина Юлия Григорьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: julia.levina@mail.ru

**Обоснование.** Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи у детей и в большинстве случаев дебютирует в первый год жизни. Ранняя манифестация АтД — фактор риска развития других заболеваний атопического спектра в дальнейшем. На данный момент широко обсуждается способность генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) дупилумаб модифицировать течение болезни, снизить вероятность персистенции АтД и формирования мультиморбидного атопического фенотипа. В связи с этим особый интерес вызывает возможность применения дупилумаба у детей младшего возраста с ранним дебютом и тяжелым течением заболевания. **Описание клинического случая.** В статье продемонстрирован опыт эффективного применения ГИБП дупилумаб у пациента 4 лет с тяжелой формой АтД и сопутствующей пищевой аллергией. На фоне непрерывной терапии в течение 12 нед удалось купировать кожные проявления болезни. Нежелательных явлений при применении препарата не отмечено. **Заключение.** Длительное непрерывное использование дупилумаба у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет доказало свою эффективность и приемлемый профиль безопасности. Потенциальный болезнь-модифицирующий эффект дупилумаба особенно значим для детей раннего и дошкольного возраста в связи с высоким риском развития именно в этот период атопической мультиморбидности.

**Ключевые слова:** дети, атопический дерматит, атопический марш, лечение, дупилумаб, клинический случай

**Для цитирования:** Левина Ю.Г., Пыжьянова П.А., Калугина В.Г., Эфендиева К.Е., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Намазова-Баранова Л.С. Новые перспективы применения дупилумаба в достижении контроля над болезнью у пациентов дошкольного возраста с атопическим дерматитом: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(4):361–368. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2788>

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи у детей и охватывает до 20% детской популяции [1]. При этом у 80% пациентов манифестация болезни отмечается уже в первые годы жизни [2]. Уточнение особенностей этиопатогенеза и клинических проявлений обосновывает современное понимание АтД — как системного мультифакторного генетически детерминированного воспалительного заболевания кожи с признаками полиорганной патологии, характеризующегося зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [3].

Хроническое воспаление кожи при АтД сопровождается интенсивным мучительным зудом, который значительно влияет на качество жизни пациентов [3, 4]. Известно, что АтД может являться первым проявлением «атопического марша», предшествуя развитию пищевой аллергии, аллергического ринита (АР)

и бронхиальной астмы (БА) [5]. К факторам риска развития «атопического марша» / атопической мультиморбидности у детей с АтД относятся тяжесть и длительность, возраст дебюта болезни, отягощенная наследственность по атопии, наличие мутации в гене филаггрина *FLG*, поливалентная сенсибилизация, проживание в городе [6].

Развитие АтД в детском возрасте связано как с первичным нарушением кожного барьера, так и с дисбалансом Т-хелперов (Th) типа 1, 2, 17 и Т-регуляторных клеток (Treg) адаптивного звена иммунитета со сдвигом иммунного ответа в сторону Т2-пути. Механизм Т2-воспаления в основном обусловлен активацией врожденных лимфоидных клеток (ILCs), активацией и пролиферацией Th2 с участием провоспалительных Т2-цитокинов (IL-4, -5, -13 и -31) [7]. В частности, цитокины IL-4 и IL-13 играют доминирующую роль в патогенезе АтД: присутствуя в коже больных АтД в высоких концентрациях, они способствуют дифференцировке и пролиферации наивных Th в сторону фенотипа клеток Th2, снижают барьерную функцию кожи и ведут к увеличению продукции IgE [8]. Данные цитокины осуществляют свои биологические функции

посредством связывания двух подтипов рецептора к IL-4 (IL-4R), оба из которых имеют общую субъединицу IL-4R $\alpha$ . Для передачи сигнала требуется участие сигнальной системы JAK/STAT, в том числе янус-киназы 1 (JAK-1) [9]. Постоянная и устойчивая передача сигналов через ось IL-4R/STAT6 приводит к расширению и поддержанию хронического T2-воспаления путем полной субверсии клеток Treg в Th2-лимфоциты [10]. Первичные механизмы, такие как мутации в гене филаггрина, наряду с вторичным повышением продукции провоспалительных цитокинов, которое ведет к подавлению экспрессии структурных белков кожи (филаггрина, лорикрина, инволюкрина), ингибированию антимикробных пептидов, подавлению синтеза липидов, приводят к нарушению целостности кожного барьера, способствуя транскутанной сенсбилизации к аллергенам и присоединению вторичной инфекции [11]. Понимание механизмов развития АтД позволило разработать и внедрить в клиническую практику терапевтические стратегии, направленные на подавление T2-воспаления.

Выбор терапевтической тактики ведения пациента с АтД основывается на результатах оценки характера течения патологического процесса. Для количественной оценки степени тяжести заболевания могут использоваться специальные шкалы, например SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), которая учитывает распространенность поражения кожи, интенсивность клинических проявлений и выраженность зуда, а также индекс распространенности и тяжести экземы EASI (Eczema Area and Severity Index), основанный на определении суммы показателей выраженности эритемы, инфильтрации, эксфолиаций и лихенификации с учетом площади поражения кожного покрова [12]. Оценить степень влияния АтД на качество жизни пациентов детского возраста старше 4 лет можно с использованием вопросника CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) [13].

Терапия АтД осуществляется в соответствии со ступенчатым подходом и направлена на восстановление эпидермального барьера и купирование иммунного вос-

паления кожи. Наружная терапия базируется на постоянном использовании эмолентов, а при обострении болезни, с целью достижения противовоспалительного действия, — топических глюкокортикоидов (ТГК) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) [1, 14]. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) относятся к системным средствам, которые применяются у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, резистентных к стандартной терапии. Данные препараты направлены на подавление определенных патогенетических звеньев АтД, что позволяет достичь устойчивого контроля над заболеванием [15]. Важной мишенью для таргетной биологической терапии является блокирование пути передачи сигналов IL-4 и -13 — ключевых цитокинов Th2-воспаления. Дупилумаб — полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое способно ингибировать передачу сигнала IL-4 и -13, специфически связываясь с общим для них компонентом рецептора IL-4R $\alpha$ . Многочисленные исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность дупилумаба у взрослых и детей с АтД средней и тяжелой степени, однако до недавнего времени возможности эффективной системной терапии детей младше 6 лет были ограничены [16]. В 2022 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA) одобрило применение дупилумаба при АтД у детей в возрасте от 6 мес, а с апреля 2023 г. использование данного препарата в этой возрастной группе было разрешено и в Российской Федерации. Одобрение было основано на данных 16-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III, в котором оценивались эффективность и безопасность применения дупилумаба в сочетании со слабодействующими ТГК (гидрокортизона ацетат 1% крем) у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет с неконтролируемым АтД средней и тяжелой степени (3–4 балла по оценочной шкале исследователя — Investigator's Global Assessment (IGA)). В исследование были включены

Yulia G. Levina<sup>1, 2</sup>, Polina A. Pyzhanova<sup>1</sup>, Vera G. Kalugina<sup>1, 2</sup>, Kamilla E. Efendieva<sup>1, 2</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1, 2</sup>, Anna A. Alekseeva<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## New Opportunities of Dupilumab in Achieving Disease Control in Preschool Age Patients with Atopic Dermatitis: Clinical Case

**Background.** Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin diseases in children. It manifests during the first year of life in majority of cases. Early AD manifestation is a risk factor for the development of other atopic spectrum diseases in the future. Nowadays, the ability of the dupilumab, as a genetically engineered biologic drug (GEBD), to modify the disease course, to reduce the frequency of AD persistence and the possibility of multimorbid atopic phenotype development is widely discussed. Thus, dupilumab management in young children with early onset and severe course arouses specific interest.

**Clinical case description.** This article demonstrates the experience of effective administration of GEBD dupilumab in 4-year-old patient with severe AD and comorbid food allergies. Continuous therapy for 12 weeks allowed to recover disease's skin manifestations. No adverse events were reported. **Conclusion.** Long-term continuous dupilumab administration in children aged from 6 months to 5 years has proven its efficacy and acceptable safety profile. The potential disease-modifying effect of dupilumab is especially significant for young and preschool children due to the high risk atopic multimorbidity developing during this period.

**Keywords:** children, atopic dermatitis, atopic march, management, dupilumab, clinical case

**For citation:** Levina Yulia G., Pyzhanova Polina A., Kalugina Vera G., Efendieva Kamilla E., Vishneva Elena A., Alekseeva Anna A., Namazova-Baranova Leyla S. New Opportunities of Dupilumab in Achieving Disease Control in Preschool Age Patients with Atopic Dermatitis: Clinical Case. *Pediatrichesteskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):361–368. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2788>

162 пациента: 83 получали дупилумаб, 79 — плацебо. К 16-й нед терапии значимо большее число пациентов в группе дупилумаба, в сравнении с группой плацебо, достигли IGA  $\leq 1$  (28% против 4%;  $p < 0,0001$ ) и EASI-75 (53% против 11%;  $p < 0,0001$ ). У пациентов, получавших таргетную терапию, наблюдалось уменьшение тяжести заболевания в среднем на 70% от исходного уровня по сравнению с 20% в группе пациентов, получавших только ТГК ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, в группе дупилумаба также было отмечено значительное снижение интенсивности зуда — на 49% в сравнении с 2% в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Распространенность нежелательных явлений (НЯ) была аналогичной в обеих группах, однако частота конъюнктивита была выше у пациентов, получавших дупилумаб (5% против 0%). Тем не менее, НЯ, связанные с применением дупилумаба, не были серьезными и не приводили к прекращению лечения [17].

В настоящее время широко обсуждаются возможный болезнь-модифицирующий эффект дупилумаба и его способность предотвращать прогрессирование «атопического марша» / формирование мультиморбидного фенотипа. В работе T.L. Lin и соавт. был проведен ретроспективный когортный анализ данных пациентов с АтД в возрасте младше 18 лет, которые были разделены на две группы: первая получала лечение дупилумабом ( $n = 2192$ ), вторая — стандартную терапию ( $n = 2192$ ). Первичной конечной точкой была выбрана прогрессия «атопического марша», определяемая как дебют БА или АР. За 3-летний период наблюдения в группе, получавшей лечение дупилумабом, кумулятивная частота прогрессирования «атопического марша» была значимо ниже по сравнению с контрольной группой (20,09% против 27,22%;  $p < 0,001$ ). Также было отмечено снижение риска прогрессирования «атопического марша», дебюта БА и АР (на 32, 40 и 31% соответственно). Однако снижение риска развития БА отмечалось только у детей младше 6 лет (отношение шансов (ОШ) — 0,427; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,247–0,738), в то время как для детей школьного возраста и подростков данный эффект не был продемонстрирован. Исследователи пришли к выводу, что дупилумаб может влиять на механизмы развития «атопического марша», однако для подтверждения его способности модифицировать заболевание необходимы дополнительные исследования [18]. В рекомендациях EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) по использованию дупилумаба было отмечено, что в случае подтверждения болезнь-модифицирующего эффекта дупилумаб потенциально может быть рассмотрен в качестве средства лечения легкой формы АтД и даже как метод первичной профилактики данного заболевания у лиц с высоким риском его развития [19].

Учитывая вышеизложенное, вопрос о применении дупилумаба у детей младшего возраста является особенно актуальным в связи с возможной способностью данного препарата прерывать прогрессирование «атопического марша» и снижать вероятность персистенции АтД, формирования мультиморбидного атопического фенотипа.

В статье представлены успешные результаты применения дупилумаба у пациента 4 лет с тяжелой формой АтД и сопутствующей пищевой аллергией.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

В марте 2024 г. в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

обратились родители мальчика Э., 4 лет, с жалобами на генерализованные высыпания, выраженный кожный зуд, нарушение сна, аллергические реакции на пищевые продукты.

### Анамнез болезни

Со слов матери и по данным медицинской документации, первые высыпания появились у ребенка в возрасте 2,5 мес в виде гиперемии в области щек. Кожный патологический процесс быстро прогрессировал, в 3 мес отмечались выраженная сухость и гиперемия кожных покровов с участками мокнутия на лице, туловище, верхних и нижних конечностях. В 3,5 мес по месту жительства был выставлен диагноз: «Атопический дерматит, тяжелое течение, осложненный вторичной инфекцией», оценка по шкале SCORAD составляла 94 балла. Были назначены терапия ТГК высокой активности, системная антибиотикотерапия, эмоленды, антигистаминные препараты, элиминационная диета для матери — с кратковременным незначительным улучшением.

В дальнейшем у ребенка отмечалось тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение АтД с интенсивным зудом, нарушением дневного и ночного сна, с пробуждениями до 2–3 раз за ночь. Наблюдались симптомы пищевой аллергии в виде крапивницы на фоне употребления арахиса, специй, петрушки, а также местные дозозависимые реакции при употреблении апельсинов, помидоров.

В возрасте 2 лет однократно на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) был отмечен бронхообструктивный синдром.

В 2022 г. по результатам молекулярной диагностики (аллергочип ImmunoCAP ISAC-112) сенсибилизация выявлено не было.

В связи с выраженным зудом кожных покровов, значительно снижавшим качество жизни ребенка, в 2023 г. пациенту был назначен алимемазин (вне зарегистрированных показаний). На момент обращения ребенок продолжал получать наружную терапию без выраженного эффекта.

### Анамнез жизни

Ребенок от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания, вторых срочных самостоятельных родов. Находился на грудном вскармливании до 2 лет, введение прикорма — с 6 мес. Рос и развивался в соответствии с возрастом.

Вакцинирован по национальному календарю профилактических прививок.

Дома с рождения живет кошка, однако симптомов аллергии при контакте с животным у ребенка не отмечается.

Наследственный анамнез по атопическим заболеваниям отягощен: АтД у отца.

### Физикальная диагностика

При осмотре. Кожный патологический процесс распространенный, симметричный. В периоральной области (рис. 1), в локтевых и подколенных сгибах — гиперемия, множественные трещины, лихенификация, инфильтрация. Кожа туловища сухая, отмечается муковидное шелушение. На коже кистей, запястий (рис. 2), в области разгибательной поверхности коленного сустава (рис. 3) наблюдаются эритематозно-сквамозные высыпания на фоне лихенификации. На волосистой части головы — множественные корочки. На коже нижнего века определяются типичные складки Денни – Моргана.



**Рис. 1.** Мальчик Э., 4 года. Выраженный хейлит  
**Fig. 1.** Boy E., 4 years old. Severe cheilitis

Оценка по шкале SCORAD — 63 балла, EASI — 23 балла, CDLQI — 20 баллов.

#### Лабораторные исследования

*Аллергочип ALEX2 (0 нед):* выявлен высокий уровень концентрации специфических IgE к экстрактам бобовых (люпина, чечевицы, гороха, нута); умеренный уровень — к аллергокомпоненту белка запаса арахиса Ara h 1, к мажорному аллергокомпоненту кошки Fel d 1; низкий уровень — к экстрактам миндаля, пажитника, тропомиозину клеща *B. tropicalis*. Общий IgE — 42 kU/L.

*Клинический анализ крови (0 нед):* эозинофилы  $0,33 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $0,1\text{--}0,6 \times 10^9/\text{л}$ ).

*Клинический анализ крови (12 нед):* эозинофилы  $0,42 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $0,1\text{--}0,6 \times 10^9/\text{л}$ ).



**Рис. 3.** Мальчик Э., 4 года. Эритематозно-сквамозные высыпания на фоне лихенификации в области разгибательной поверхности коленного сустава  
**Fig. 3.** Boy E., 4 years old. Erythematous-squamous rash associated with lichenization in the area of the knee extensor surface



**Рис. 2.** Мальчик Э., 4 года. Эритематозно-сквамозные высыпания на фоне лихенификации на коже кистей и запястий  
**Fig. 2.** Boy E., 4 years old. Erythematous-squamous rash associated with lichenization on the hands and wrists skin

#### Клинический диагноз

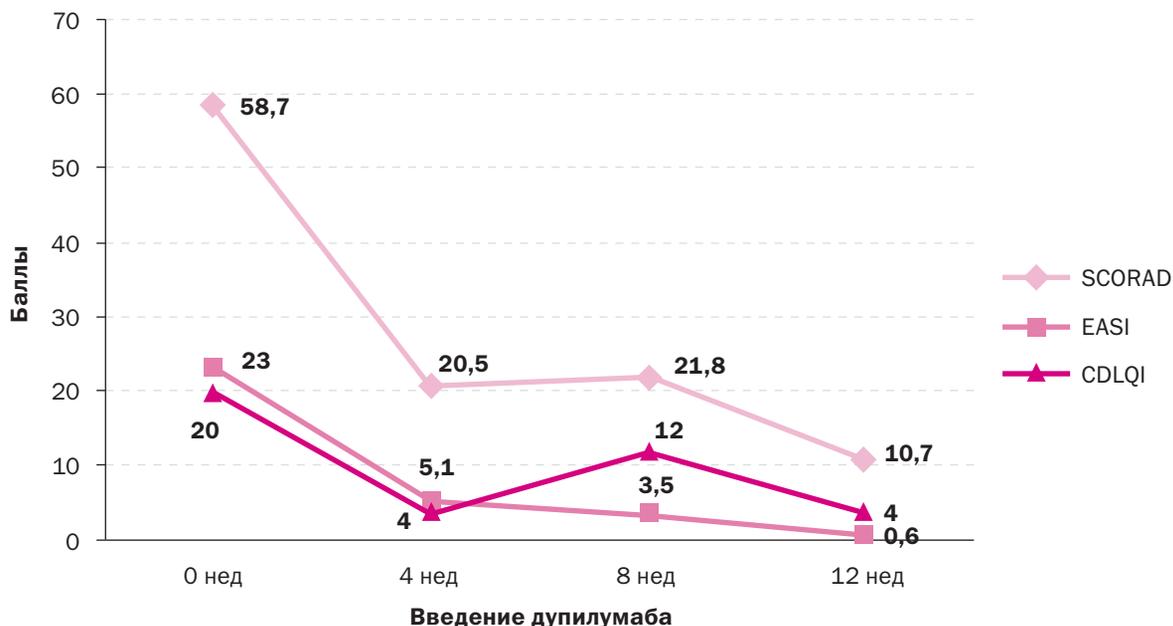
На основании анамнеза заболевания, отягощенного аллергологического анамнеза и характерной клинической картины выставлен диагноз: «Атопический дерматит, распространенный, тяжелое течение, стадия обострения. Пищевая аллергия».

#### Динамика и исходы

В связи с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением АтД, отсутствием стойкого эффекта от проводимой ранее стандартной терапии, наличием поливалентной сенсibilизации 26.03.2024 пациенту была инициирована генно-инженерная биологическая терапия препаратом дупилумаб в начальной дозе 300 мг подкожно с дальнейшим введением препарата по схеме 300 мг 1 раз в 4 нед. Пациент продолжал получать наружную терапию эмолентами, ТГК высокой степени активности, ТИК и алимемазин в связи с интенсивным зудом.

Уже через 4 нед после первого введения дупилумаба отмечено выраженное улучшение в течении кожного патологического процесса: уменьшение выраженности клинических проявлений АтД, отсутствие новых высыпаний и выраженное снижение интенсивности кожного зуда, что позволило отменить алимемазин и ТГК высокой степени активности. На коже в перiorальной области, в локтевых и подколенных сгибах сохранялись небольшая гиперемия, сухость. На коже пальцев рук и ног — умеренная лихенификация, инфильтрация.

При ежемесячном мониторинговании состояния пациента на фоне проводимой терапии зафиксирована значимая положительная динамика: через 12 нед от начала лечения отмечалось значимое снижение показателей по шкале SCORAD — на 81,8%, EASI — на 97%, CDLQI — на 80% от исходного уровня (рис. 4). Через 12 нед от начала лечения удалось достигнуть регресса высыпаний: сохраняются легкое шелушение кожи вокруг рта и умеренная лихенификация кожи в области кистей и пальцев рук (рис. 5). В наружной терапии применяются ТИК (такролимус) 2 раза в неделю как проактивная терапия, увлажняющие и смягчающие средства.



**Рис. 4.** Динамика кожного патологического процесса на фоне терапии дупилумабом

*Примечание.* SCORAD — оценка степени тяжести атопического дерматита; EASI — индекс распространенности и тяжести экземы; CDLQI — детский дерматологический индекс качества жизни.

**Fig. 4.** Dynamics of the skin pathologic process on dupilumab therapy

*Note.* SCORAD — scoring of atopic dermatitis; EASI — eczema area and severity index; CDLQI — children dermatology life quality index.

На фоне лечения ГИБП местных реакций, конъюнктивита, острых респираторных инфекций, инфекций кожи, эозинофилии и других нежелательных явлений не наблюдалось.

#### Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный. На фоне терапии дупилумабом через 12 нед достигнут регресс высыпаний, практически отсутствует зуд. Планируется продолжить терапию в прежнем объеме в течение 12 мес или более, длительность курса лечения будет определена состоянием пациента.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует результаты эффективного и безопасного применения дупилумаба у ребенка 4 лет с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением АтД, резистентным к проводимой ранее стандартной терапии. Использование дупилумаба в течение 12 нед позволило достичь контроля над симптомами АтД и существенно улучшить качество жизни пациента. Наличие у ребенка сопутствующей пищевой аллергии и полисенсibilизации в сочетании с отягощенным наследственным анамнезом (АтД у отца), ранним дебютом и тяжелым непрерывно-рецидивирующим



**Рис. 5.** Регресс высыпаний через 12 нед терапии дупилумабом. Шелушение кожи в периоральной области. На коже кистей выражен дерматоглифический рисунок

**Fig. 5.** Regression of rashes after 12 weeks of dupilumab administration. Skin peeling in perioral area. Dermatoglyphic pattern on the hands skin

щим течением АтД представляет собой крайне неблагоприятный комплекс факторов в отношении прогноза — дальнейшего прогрессирования АтД и формирования атопической мультиморбидности [6].

Так, по результатам лонгитюдного исследования двух когорт детей от рождения до 11–16 лет (9894 ребенка в Великобритании и 3652 — в Нидерландах), проведенного L. Paternoster и соавт., самый высокий риск развития БА выявлен у детей с ранним дебютом и персистирующим течением АтД: БА была диагностирована у 29% пациентов в возрасте 7 лет и у 31% — в возрасте 13 лет (в сравнении с 8 и 7% в контрольной группе детей без АтД соответственно). В то же время у детей с ранним дебютом и ранним разрешением АтД риск развития БА в возрасте 7 и 13 лет был значительно ниже (ОШ — 1,56 и 1,79 соответственно) [20].

Прогнозирование развития «атопического марша» также изучали в многоцентровом когортном исследовании, проведенном в Канаде. Анализировали данные 2311 детей, наблюдавшихся с рождения до 5 лет: в возрасте 1 года все дети были обследованы на наличие АтД с использованием диагностических критериев Рабочей группы Великобритании, проведено прик-тестирование (ребенок считался сенсibilизированным при возникновении волдыря размером  $\geq 2$  мм). В возрасте 3 лет детей обследовали на наличие БА, АР, пищевой аллергии и АтД. Результаты наблюдения показали, что АтД с сопутствующей пищевой или ингаляционной сенсibilизацией у детей в возрасте 1 года более чем в 7 раз повышает риск диагностирования БА в 3-летнем возрасте. В то же время АтД без сопутствующей аллергической сенсibilизации не был связан с повышенным риском развития БА [21].

Согласно существующей в настоящее время гипотезе двойного воздействия аллергенов, именно эпикутанная экспозиция пищевых белков является одним из основных механизмов формирования пищевой аллергии. Так, нанесение овальбумина и арахисового белка на поврежденную кожу мышей приводило к развитию эпикутанной сенсibilизации, способствуя активации иммунного ответа Т2-типа за счет взаимодействия аллергенов с антигенпрезентирующими клетками (клетками Лангерганса). Современное адекватное лечение кожного патологического процесса играет ключевую роль в профилактике развития сенсibilизации и пищевой аллергии, которые, в свою очередь, являются предикторами развития «атопического марша» [22, 23].

Таким образом, перспективы своевременного патогенетического терапевтического вмешательства у пациентов раннего возраста со среднетяжелым и тяжелым течением АтД несомненны. Современная патогенетическая терапия АтД, оказывая специфическое ингибирующее действие на медиаторы Т2-воспаления, высокоэффективна именно в этой группе пациентов и обладает благоприятным профилем безопасности. Такими характеристиками обладает ГИБП дупилумаб — человеческое моноклональное антитело против IL-4R $\alpha$ , разрешенное для применения у детей с АтД с 6-месячного возраста [24].

Доказано, что дупилумаб снижает частоту возникновения новых и приводит к улучшению ранее диагностированных атопических болезней. Например, данные метаанализа G.P. Geba и соавт. указывают на общее снижение риска развития новых аллергических заболеваний на 37% у пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с группой плацебо. Кроме того, после прекращения терапии (более 5 периодов полувыведения дупилумаба) ни у одного пациента не было отмечено

рецидива, что может указывать на некоторую пролонгированную модификацию заболевания. Наилучший ответ был достигнут у подростков (в возрасте  $< 18$  лет) европеоидной расы, а также у детей в возрасте до 2 лет, у пациентов с тяжелым течением АтД и с сопутствующей БА. Широко обсуждается вероятный болезнью-модифицирующий эффект дупилумаба, который особенно значим для детей младшего возраста с ранней манифестацией и тяжелым течением АтД в связи с высоким риском развития у них атопической мультиморбидности [25, 26].

В недавно опубликованной работе A.S. Paller и соавт. оценили долгосрочную безопасность и эффективность дупилумаба у пациентов, ранее участвовавших в 16-недельном исследовании, которые продолжали получать биологическую терапию в течение 1 года. Были проанализированы данные 142 пациентов, чей средний возраст на момент инициации терапии составил  $4,1 \pm 1,13$  [диапазон — 1,0–5,9] года. К 52-й нед 36,2% достигли IGA  $\leq 1$  (чистая / почти чистая кожа) и почти у всех пациентов (96,6%) наблюдалось уменьшение EASI по крайней мере на 50%. Минимум об одном НЯ, возникшем во время лечения, сообщили 78,2% пациентов, при этом большинство НЯ были легкими или среднетяжелыми и носили транзиторный характер. Наиболее часто пациенты сообщали о назофарингите (19,7%), кашле (15,5%) и лихорадке (14,1%). У 12,7% был зарегистрирован конъюнктивит легкой и средней степени тяжести. Только у одного пациента возникновение НЯ в виде острой тяжелой крапивницы привело к прекращению лечения [27]. Кроме того, не было обнаружено клинически значимых изменений лабораторных показателей, хотя сообщалось о двух случаях эозинофилии и по одному случаю нейтропении и лейкоцитоза [28]. Также было показано, что использование дупилумаба у детей данной возрастной категории не повышает риск кожных инфекций и связано со снижением вероятности бактериальных и негерпетических инфекций кожи в сравнении с группой плацебо [29].

Сопоставимые данные были получены в недавнем ретроспективном когортном исследовании, включавшем 19 пациентов в возрасте  $< 6$  лет с умеренной или тяжелой формой АтД (медиана возраста составила 4,7 года). Все пациенты получали дупилумаб  $> 16$  нед. EASI-75 был достигнут у 16/19 (84,2%) к 16-й нед, у 9/12 (75%) к 48-й нед, у 6/6 (100%) к 72-й нед от начала терапии. IGA  $\leq 1$  была достигнута у 14/19 (73,7%) на 16-й нед, у 9/12 (75%) на 48-й нед и у 5/6 (83,3%) на 72-й нед от начала терапии. Лечение было прекращено у 3 пациентов (15,8%) из-за недостаточной эффективности препарата. На фоне проводимого лечения о НЯ в виде местных реакций, герпетических инфекций, конъюнктивита, эритемы лица не сообщалось, однако у одного пациента развилась парадоксальная ладонно-подошвенная сыпь, которая разрешилась самостоятельно и не привела к отмене дупилумаба [30].

Таким образом, длительная непрерывная терапия дупилумабом у детей младшего возраста продемонстрировала свою эффективность и приемлемый профиль безопасности без необходимости рутинного лабораторного мониторинга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом примере продемонстрирована эффективность и безопасность патогенетической терапии препаратом дупилумаб у ребенка 4 лет с тяжелой формой АтД в сочетании с пищевой аллергией. Уже через 1 мес после начала биологической терапии

отмечено выраженное улучшение в течении АД, НЯ не отмечено. Доступные данные научной литературы указывают на то, что дупилумаб может не только положительно влиять на течение болезни за счет достижения ремиссии кожного процесса, но и снижать риск прогрессирования «атопического марша», представляя максимальную перспективу именно для детей раннего возраста. Несмотря на то, что для подтверждения болезнь-модифицирующего эффекта дупилумаба необходимы дополнительные исследования, его длительное непрерывное использование у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет доказало свою эффективность и приемлемый профиль безопасности.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию.

### INFORMED CONSENT

The child's legal representatives have signed written informed voluntary consent on publication of clinical case description and patient's images in the medical journal, including its electronic version.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.Г. Левина — участие в написании текста рукописи, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

П.А. Пыжьянова — поисково-аналитическая работа, ведение пациента, участие в написании текста рукописи.

В.Г. Калугина — ведение пациента, участие в написании текста рукописи.

К.Е. Эфендиева — редактирование рукописи.

Е.А. Вишнева — научное редактирование рукописи.

А.А. Алексеева — поисково-аналитическая работа, редактирование рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — научное редактирование рукописи, окончательное утверждение версии для публикации.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — М.; 2021. — 81 с. [Atopicheskii dermatit u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.)] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2). Ссылка активна на 22.07.2024.
2. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00160. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>
3. Амбарчян Э.Т., Намазова-Баранова Л.С., Кузьминова А.Д. и др. Дискуссионные вопросы иммунопатогенеза псориаза и атопического дерматита // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2023. — Т. 78. — № 6. — С. 582–588. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn9965> [Ambarchian ET, Namazova-Baranova LS, Kuzminova AD, et al. Controversial Issues of Immunopathogenesis of Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2023;78(6):582–588. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn9965>]
4. Çetinarslan T, Kümper L, Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis—an update. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1159404. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1159404>

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Yulia G. Levina — manuscript writing, manuscript editing, manuscript final revision.

Polina A. Pyzhyanova — search and analytical work, patient management, manuscript writing.

Vera G. Kalugina — patient management, manuscript writing.

Kamilla E. Efendieva — manuscript editing.

Elena A. Vishneva — scientific manuscript editing.

Anna A. Alekseeva — search and analytical work, manuscript editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific manuscript editing, final approval for publication.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

### ORCID

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

П.А. Пыжьянова

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

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

5. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020;11:1907. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>
6. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):46–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.006>
7. Furue M, Ulzii D, Vu YH, et al. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol.* 2019;16(2):97–107. doi: <https://doi.org/10.22034/IJ.2019.80253>
8. Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and  $\beta$ -Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):631–639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.007>
9. Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol.* 2022;13:1068260. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022>
10. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(8):835–852. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1940962>
11. Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(2):187–195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.009>

12. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):800–807. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.043>
13. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol.* 2001;144(1):104–110. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.03960.x>
14. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema — part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904–1926. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18429>
15. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I — systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1409–1431. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18345>
16. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, et al. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023;13(4):634. doi: <https://doi.org/10.3390/biom13040634>
17. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908–919. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01539-2)
18. Lin TL, Fan YH, Fan KS, et al. Reduced atopic march risk in pediatric atopic dermatitis patients prescribed dupilumab versus conventional immunomodulatory therapy: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2024;S0190-9622(24)00788-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.05.029>
19. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2021;76(4):988–1009. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14690>
20. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):964–971. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.044>
21. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):601–607. e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>
22. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1331–1336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.032>. PMID: 18539191
23. Strid J, Hourihane J, Kimber I, et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol.* 2004;34(8):2100–2109. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200425196>
24. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35–50. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4624>
25. Bieber T. In search of the Holy Grail in atopic dermatitis: Will dupilumab become the first disease-modifying atopic dermatitis drug? *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(3):694–696. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.824>
26. Geba GP, Li D, Xu M, et al. Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(3):756–766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.026>
27. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, et al. Dupilumab Safety and Efficacy up to 1 Year in Children Aged 6 Months to 5 Years with Atopic Dermatitis: Results from a Phase 3 Open-Label Extension Study. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(4):655–668. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00859-y>
28. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, et al. Laboratory Safety from a Randomized 16-Week Phase III Study of Dupilumab in Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Paediatr Drugs.* 2023;25(1):67–77. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00553-8>
29. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, et al. Infections in Children Aged 6 Months to 5 Years Treated with Dupilumab in a Placebo-Controlled Clinical Trial of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Paediatr Drugs.* 2024;26(2):163–173. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00611-9>
30. Berna-Rico E, Fiz-Benito E, Busto-Leis JM, et al. Effectiveness and Safety of Dupilumab in Children Under 6 Years of Age with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Real-World Study. *Dermatology.* 2024;240(2):337–342. doi: <https://doi.org/10.1159/000535282>

Статья поступила: 08.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

The article was submitted 08.06.2024, accepted for publication 16.08.2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Левина Юлия Григорьевна**, д.м.н. [**Julia G. Levina**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, [address: 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** julia.levina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

**Пыжьянова Полина Александровна** [**Polina A. Pyzhyanova**, MD]; **e-mail:** polinapzh@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4018-3639

**Калугина Вера Геннадьевна**, к.м.н. [**Vera G. Kalugina**, MD, PhD]; **e-mail:** v-starikova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7168-3817

**Эфендиева Камилла Евгеньевна**, к.м.н. [**Kamilla E. Efendieva**, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

**Вишнева Елена Александровна**, д.м.н., профессор [**Elena A. Vishneva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

**Алексеева Анна Александровна**, к.м.н. [**Anna A. Alekseeva**, MD, PhD]; **e-mail:** aleksaa06@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7253-7970

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147