

А.А. Косова¹, А.В. Фаянс², А.Э. Ибадуллаева³, К.С. Гусев², А.Н. Николаева⁴, Д.Г. Байбурдян³, Д.В. Калинин⁵, Э.Ю. Иванова⁶, М.И. Корнилова⁷, С.Г. Серобян², И.Р. Фомина⁸, З.Ш. Бухсаев⁷

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

³ СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ НовГУ, Великий Новгород, Российская Федерация

⁵ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

⁶ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

⁷ КГМУ, Курск, Российская Федерация

⁸ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Современные возможности применения дупилумаба у детей

Автор, ответственный за переписку:

Косова Анна Александровна, студентка ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, тел.: +7 (993) 044-86-94, e-mail: olofb@list.ru

Дупилумаб — это генно-инженерный иммунобиологический препарат, который в последние годы все чаще используется для лечения бронхиальной астмы (БА), атопического дерматита (АтД) и эозинофильного эзофагита (ЭЭ) у детей. **Цель исследования** — проанализировать современные литературные данные, посвященные применению дупилумаба в лечении БА, АтД и ЭЭ у детей. Несмотря на недолгую историю применения дупилумаба в педиатрической популяции, его использование показало многообещающие результаты при лечении множества состояний, в патогенезе которых лежит Т2-воспаление, в первую очередь БА, АтД и ЭЭ. Он продемонстрировал эффективность у пациентов с различными клиническими проявлениями, характеризующимися умеренным и тяжелым течением или рефрактерностью к лечению, и привел к улучшению качества жизни пациентов. С расширением применения дупилумаба появляется все больше данных о его полезности в лечении других заболеваний, опосредованных Т-клетками.

Ключевые слова: дупилумаб, бронхиальная астма, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит, дети

Для цитирования: Косова А.А., Фаянс А.В., Ибадуллаева А.Э., Гусев К.С., Николаева А.Н., Байбурдян Д.Г., Калинин Д.В., Иванова Э.Ю., Корнилова М.И., Серобян С.Г., Фомина И.Р., Бухсаев З.Ш. Современные возможности применения дупилумаба у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):525–533. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2827>

Anna A. Kosova¹, Anastasiya V. Fayans², Aishan E. Ibadullaeva³, Kirill S. Gusev², Anastaiya N. Nikovaeva⁴, Dayana G. Bayburdyan³, Dmitriy V. Kalinin⁵, Eleonora Yu. Ivanova⁶, Marina I. Kornilova⁷, Saak G. Serobyan², Irina R. Fomina⁸, Ziki Sh. Bukhsaev⁷

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

³ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russian Federation

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁶ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

⁷ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Modern Possibilities of Usage Dupilumab in Children

Dupilumab is a genetically engineered immunobiological drug that has been increasingly used in recent years to treat bronchial asthma (BA), atopic dermatitis (AD) and eosinophilic esophagitis (EE) in children. The aim of the study is to analyze current literature data on the use of dupilumab in the treatment of BA, AD and EE in children. Despite the short history of dupilumab use in the pediatric population, its usage has shown promising results in the treatment of many conditions whose pathogenesis is T2 inflammation, primarily BA, AD and EE. It has demonstrated efficacy in patients with various clinical manifestations characterized by moderate to severe course or refractory to treatment, and has led to an improvement in the quality of life of patients. With the expansion of the use of dupilumab, there is more and more evidence of its usefulness in the treatment of other T-cell-mediated diseases.

Keywords: dupilumab, bronchial asthma, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, children

For citation: Kosova Anna A., Fayans Anastasiya V., Ibadullaeva Aishan E., Gusev Kirill S., Nikovaeva Anastaiya N., Bayburdyan Dayana G., Kalinin Dmitriy V., Ivanova Eleonora Yu., Kornilova Marina I., Serobyan Saak G., Fomina Irina R., Bukhsaev Ziki Sh. Modern Possibilities of Usage Dupilumab in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):525–533. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2827>

ОБОСНОВАНИЕ

Дупилумаб — это генно-инженерный иммунобиологический препарат, который в последние годы все чаще используется для лечения бронхиальной астмы (БА), атопического дерматита (АтД) и эозинофильного эзофагита (ЭЭ) [1, 2]. Это человеческое моноклональное антитело IgG4, которое связывается с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина 4 (IL-4Rα) и ингибирует сигнальные каскады интерлейкина (IL) 4 и IL-13, опосредующих T2-ассоциированное воспаление [3]. Дупилумаб был впервые одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2017 г. для применения у взрослых с АтД средней и тяжелой степени течения, а затем получил одобрение для лечения БА, хронического риносинусита с полипозом носа, ЭЭ и узловатого пруриго у взрослых [4]. В 2019 г. FDA одобрило применение дупилумаба у педиатрических пациентов в возрасте от 12 лет и старше для лечения АтД средней и тяжелой степени; в 2020 г. это разрешение было распространено на детей в возрасте от 6 до 11 лет, а в 2022 г. — на детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. Кроме того, дупилумаб был одобрен для лечения БА средней и тяжелой степени у пациентов в возрасте 12 лет и старше в 2018 г. и от 6 до 11 лет — в 2021 г. [4]. В 2024 г. дупилумаб был одобрен для лечения ЭЭ у детей [4].

Дупилумаб привлекателен по многим причинам. Несмотря на то, что он является биологическим препаратом, дупилумаб не оказывает иммунодепрессивного эффекта и, как правило, имеет благоприятный профиль побочных явлений, а также не требует проведения лабораторного мониторинга. Было показано, что дупилумаб оказывает относительно быстрое действие, что приводит к эффективному снижению выраженности симптомов [5].

Цель исследования

Проанализировать современные литературные данные, посвященные применению дупилумаба в лечении БА, АтД и ЭЭ в педиатрической популяции.

ДУПИЛУМАБ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

АтД — это хроническое ремиттирующе-рецидивирующее воспалительное заболевание, которым, по оценкам, страдают 2,7–20,1% детей во всем мире, причем у 90% пациентов оно проявляется в возрасте до 5 лет, а у 60% — в возрасте до 1 года [6]. Патофизиология АтД многофакторна и включает в себя генетическую предрасположенность и нарушение регуляции иммунной системы, что приводит к дисфункции эпидермального барьера [7]. АтД оказывает значительное влияние на качество жизни детей и лиц, осуществляющих уход за ними, поскольку сопровождается нарушениями сна и раздражительностью, связанной с зудом [8].

Блокируя передачу сигналов IL-4 и IL-13, дупилумаб влияет на активность Th2 и модулирует активность ряда генов, которые играют роль в патогенезе АтД [9]. В транскриптоме происходят множественные изменения, которые влияют на барьерную функцию кожи при АтД, включая снижение экспрессии генов, связанных с гиперплазией и пролиферацией эпидермиса [9]. Эффект дупилумаба при АтД может быть дозозависимым. J.D. Hamilton и соавт. в исследовании на взрослых пациентах сообщали, что экспрессия генов, активируемых при АтД, снижалась у больных, получавших дупилумаб, на 26% (95% ДИ 21–32%) и на 65% (95% ДИ 60–71%) при лечении 150 и 300 мг соответственно. Активность генов снижалась на 21% (95% ДИ 16–27%) и на 32%

(95% ДИ 26–37%) при приеме дупилумаба в дозировке 150 и 300 мг соответственно [10].

У педиатрических пациентов более высокие нагрузочные дозы дупилумаба могут привести к значительному улучшению течения АтД. У детей в возрасте до 6 лет с массой тела более 15 кг нагрузочная доза в 600 мг показала более значительное снижение зуда через 2 нед по сравнению со стандартной нагрузочной дозой в 300 мг [11]. Кроме того, нередко пациентам требуется увеличение дозы или частоты приема препарата. A. Blauvelt и соавт. сообщали, что среди детей в возрасте от 12 до 18 лет примерно 70% пациентов нуждались в увеличении частоты введения препарата с одного раза в 4 нед до одного раза в 2 нед, что позволяет предположить, что прием препарата каждые 2 нед может быть более целесообразным для подростков [12].

В нескольких исследованиях изучалась эффективность дупилумаба при лечении различных фенотипов АтД. A.D. Ferruci и соавт. сообщалось, что воспалительный и генерализованный лихеноидный фенотипы АтД быстрее реагируют на лечение дупилумабом по сравнению с нуммулярной экземой [13]. Однако несмотря на то, что нуммулярный фенотип сложнее поддается лечению, он по-прежнему демонстрирует хороший ответ на дупилумаб. Аналогично E.J. Kim и соавт. описали, что терапия дупилумабом при лечении АтД с нуммулярной экземой продемонстрировала клиническое улучшение у 86% детей [14]. Небольшая серия клинических случаев показала, что дупилумаб эффективен при лечении детской нуммулярной экземы и узловатого пруриго, при этом ответ наступает уже через 4 нед [15]. F. Gelato и соавт. описали отсутствие различий в эффективности дупилумаба относительно уменьшения зуда и улучшения качества жизни у пациентов старше 12 лет с внешним (аллергическим) АтД по сравнению с внутренним (неаллергическим) типом [16]. Н.Н. Муршакин и соавт. представили два клинических случая использования дупилумаба у детей для лечения АтД. Авторы показали, что препарат положительно влияет на течение болезни, помогая достичь ремиссии кожных проявлений, увеличить ее продолжительность и улучшить качество жизни пациентов. Кроме того, была продемонстрирована эффективность дупилумаба для лечения детей младшего возраста, особенно в случаях персистирующего АтД и атопических заболеваний, сопровождающихся несколькими сопутствующими состояниями [17].

Имеются сведения, что сывороточные биомаркеры у детей с АтД изменяются во время лечения дупилумабом. Было отмечено снижение уровня эотаксина-3, хемокина, который играет важную роль в привлечении эозинофилов, через 4 нед после начала терапии. Уровень эозинофилов в сыворотке крови также снизился в течение 16 нед лечения дупилумабом. Хотя данные ограничены, другие сывороточные биомаркеры, включая тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (thymus and activation-regulated chemokine; TARC), периостин и растворимый альфа-рецептор IL-2, были снижены у детей, получавших дупилумаб [18].

Клинические эффекты дупилумаба в отношении АтД были продемонстрированы в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III, где оценивались безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 6 мес до < 6 лет, от 6 до < 11 лет и от 12 до < 18 лет. Во всех возрастных группах у большей части пациентов в сравнении с группой плацебо через 16 нед терапии отмечалось уменьшение симптомов эритемы, инфильтрации/папуляции,

эксфолиации и лихенификации как минимум на 75% по сравнению с исходным уровнем, что оценивалось с помощью индекса тяжести экземы по площади поражения (Eczema Area and Severity Index; EASI) [19–21]. У детей в возрасте от 6 мес до < 6 лет показатели EASI значительно улучшились во всех оцениваемых анатомических областях (голова и шея, туловище, верхние и нижние конечности) ко 2-й нед лечения [22]. У пациентов всех возрастных групп, получавших дупилумаб, также наблюдались клинически значимое улучшение самочувствия при зуде и нормализация сна. Кроме того, у пациентов в возрасте от 6 мес до < 6 лет отмечалось уменьшение болевых ощущений, а пациенты в возрасте от 6 до < 11 лет сообщали о снижении выраженности симптомов тревоги и депрессии [19–21]. Пациенты, получавшие дупилумаб, использовали значительно меньше вспомогательных препаратов, включая глюкокортикоиды местного действия [19–21]. Пациенты всех возрастов, которым не удалось достигнуть улучшения состояния кожи к концу 16-недельного периода исследования, все же добились клинически значимых улучшений показателей EASI, зуда, бессонницы, показателей качества жизни и снижения использования препаратов экстренной помощи [23–25].

У детей, получавших дупилумаб по поводу АтД, не наблюдалось клинически значимых изменений лабораторных показателей (общий анализ крови и мочи, а также биохимический анализ крови) [26–28]. В ходе двух 52-недельных исследований дупилумаб сохранял благоприятный профиль безопасности, что подтверждает безопасность его длительного применения у педиатрических пациентов в возрасте от 6 до 18 лет [12, 29]. По данным A.S. Paller и соавт., дупилумаб показал приемлемый долгосрочный профиль безопасности и устойчивую эффективность у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет с недостаточно контролируемым АтД средней и тяжелой степени [30].

Нежелательные явления у детей в возрасте от 6 мес до < 6 лет включали в себя обострение АтД, назофарингит, контактный дерматит, кариес зубов и конъюнктивит [13]. Среди пациентов в возрасте от 6 до 18 лет реакции в месте инъекции и конъюнктивит возникали чаще, в то время как частота кожных и герпетических инфекций была ниже [14, 15]. В ходе двух исследований продолжительностью 52 нед у пациентов в возрасте от 6 до < 11 лет и от 12 до < 18 лет наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих возрастных группах были назофарингит и обострение АтД [12, 29].

ДУПИЛУМАБ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

БА — одно из самых распространенных хронических заболеваний. На сегодняшний день примерно 334 млн человек во всем мире живут с этим диагнозом, причем 14% из них — дети [31]. БА имеет высокую степень фенотипической и эндотипической гетерогенности и может быть классифицирована на основе атопии и различных типов Т2-воспаления, включая Т2-высокий (эозинофильный) и Т2-низкий (неэозинофильный), на основе наличия биомаркеров, таких как фракционный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), общий и аллерген-специфический IgE, а также количество эозинофилов в крови или мокроте [32]. БА с высоким уровнем Т2 приводит к эозинофильному воспалению, вызванному Th2-клетками, которые продуцируют IL-4, IL-5 и IL-13, а также врожденными лимфоидными клетками 2-го типа, в то время как БА с низким уровнем Т2 приводит к нейтрофильному или малогранулоцитарному

воспалению, вызванному клетками Th1 или Th17 [33]. Распространенность фенотипов БА варьирует на протяжении всего периода детства, при этом БА с низким уровнем Т2 наиболее распространена среди детей в возрасте 0–5 лет, а БА с высоким уровнем Т2 — среди детей в возрасте 6–11 лет [34].

Дупилумаб нарушает Т2-воспалительную реакцию при БА, предотвращая связывание IL-4 и IL-13 с рецептором IL-4, тем самым подавляя сигнальный каскад, который приводит к дифференцировке Th2, хемотаксису эозинофилов, выработке IgE и ремоделированию дыхательных путей [35]. Гиперсекреция слизи в дыхательных путях уменьшается при лечении дупилумабом. Этот эффект был продемонстрирован с помощью рентгенологических данных, свидетельствующих об уменьшении толщины стенок дыхательных путей по результатам компьютерной томографии, а также опросников, показывающих улучшение показателей выделения мокроты и кашля [36].

Ремоделирование дыхательных путей — сложный процесс, характеризующийся множественными изменениями, включая дисфункцию эпителиального барьера и субэпителиальный фиброз. Хотя точный механизм до конца не выяснен, было высказано предположение, что ингибирование IL-4 и IL-13 вызывает различные побочные эффекты со стороны эозинофилов, бокаловидных клеток, эпителиальных и гладкомышечных клеток дыхательных путей [37, 38]. IL-13 играет важную роль в выработке слизи, пролиферации тучных клеток и сократительной способности гладкомышечных клеток дыхательных путей. Как IL-4, так и IL-13 участвуют в переключении на синтез изотипа IgE В-лимфоцитами (что приводит к выработке IgE), а также в миграции эозинофилов к очагам воспаления [39]. По сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших дупилумаб, наблюдалось снижение уровня биомаркеров Т2-воспаления, включая общий IgE, периостин, эотаксин-3 и TARC [40]. Аналогичным образом при обследовании 408 детей в возрасте от 6 до 11 лет было отмечено снижение общего уровня IgE, TARC и FeNO [41]. Сообщалось, что высокий исходный уровень FeNO является предиктором лучшего ответа на терапию дупилумабом, таким образом, определение этого маркера может быть полезным для выявления потенциальных кандидатов на лечение [42].

Рекомендации по лечению БА у детей основаны на поэтапном подходе, при этом они различаются для пациентов в возрасте 0–4 лет, 5–11 лет и старше 12 лет [43, 44]. Медикаментозная терапия включает бета-агонисты короткого и длительного действия, мускариновые антагонисты длительного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные глюкокортикоиды и системные глюкокортикоиды [43, 44]. Согласно рекомендациям GINA 2024 в отношении генно-инженерных иммунобиологических препаратов при БА для детей 6–11 лет, омализумаб рекомендуется назначать при аллергической БА (уровень доказательности А), меполиумаб — при эозинофильной БА (уровень доказательности А) и дупилумаб — при эозинофильной и Т2-БА [45].

Безопасность и эффективность дупилумаба при лечении БА у детей была оценена в 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III, включая LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE, LIBERTY ASTHMA VOYAGE, TRAVERSE и EXCURSION.

В исследовании QUEST оценивался прием дупилумаба в дозе 200 или 300 мг каждые 2 нед в качестве

дополнительной терапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени в течение 52-недельного периода [40].

В исследовании VENTURE в течение 24-недельного периода оценивалась эффективность приема дупилумаба в дозе 300 мг каждые 2 нед в качестве дополнительной терапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой формой гормонозависимой БА [46].

В ходе исследования VOYAGE оценивалась эффективность приема дупилумаба в дозе 100 мг (масса тела ≤ 30 кг) или 200 мг (масса тела > 30 кг) каждые 2 нед у пациентов в возрасте от 6 до 11 лет с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени в течение 52-недельного испытательного периода с участием детей, страдающих БА с высоким уровнем Т2, и детей с исходной эозинофилией крови (количество эозинофилов ≥ 300 клеток/мм³) [47].

В расширенном исследовании TRAVERSE приняли участие 89 подростков, которые ранее принимали участие в исследованиях QUEST и VENTURE [48].

В исследованиях QUEST и VENTURE применение дупилумаба привело к значительному снижению частоты тяжелых обострений БА в год и увеличению ОФВ₁ до применения бронходилататора (измеренного на 12-й нед в QUEST и на 2-й нед в VENTURE) [40, 46]. В обоих исследованиях наилучшие результаты отмечались у пациентов с повышенным исходным уровнем FeNO и эозинофилов в крови [40, 46].

У пациентов, участвовавших в расширенном исследовании TRAVERSE, улучшение сохранялось на 96-й нед применения дупилумаба [48].

Последующий анализ данных исследования QUEST выявил меньшее количество тяжелых обострений и улучшение функции легких в подгруппах участников, включая пациентов с аллергической БА [49], БА с высоким уровнем Т2 при приеме высоких доз глюкокортикоидов [50], исходной концентрацией эозинофилов в крови ≥ 500 клеток/мкл [51] и наличием или отсутствием повышенного исходного уровня нейтрофилов в крови [52].

Кроме того, у участников исследования VENTURE наблюдалось значительно большее снижение ежедневной дозы глюкокортикоидов, причем почти половина пациентов, получавших дупилумаб, полностью прекратила прием глюкокортикоидов к концу оцениваемого периода. Также было отмечено значительное снижение уровня FeNO, при этом у 84% пациентов, получавших дупилумаб, уровень FeNO был в пределах нормы к концу исследования [46]. Однако ни один последующий анализ не выявил изменений в ежедневном применении системных глюкокортикоидов или FeNO только у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

В исследовании VOYAGE у пациентов, получавших дупилумаб, значительно снизилась частота тяжелых обострений БА в год, при этом относительный риск был снижен на 54,2% у всех участников, в том числе на 59,3% у пациентов с Т2 БА-и на 64,7% у пациентов с исходным количеством эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мм³ [47]. Во всех группах пациентов, получавших дупилумаб, БА контролировалась лучше, что выражалось в более длительном промежутке до первого обострения и меньшем количестве курсов лечения системными глюкокортикоидами [47]. Дальнейшая оценка функции легких в подгруппе пациентов с Т2-БА показала, что по сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших дупилумаб, наблюдалось значительное улучшение показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ

до и после приема бронхолитика, а также ЖЕЛ [53]. Согласно последующему анализу участников исследования с Т2-БА, дупилумаб значительно снижал ежегодную частоту обострений и улучшал показатели ОФВ₁ и ОФВ₁ в % от должного значения перед приемом бронходилататора независимо от наличия аллергической БА [54].

Дупилумаб приводит к клинически значимому улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, у детей и подростков, страдающих БА. В исследовании QUEST пациенты, получавшие дупилумаб, сообщали об уменьшении выраженности утренних и вечерних симптомов БА, оцениваемых с помощью опросника качества жизни при БА [40].

Показатели продолжали улучшаться на протяжении всей программы TRAVERSE. Более 75% пациентов, получавших дупилумаб, отметили клинически значимые улучшения после дополнительных 48 нед лечения [40, 48]. В исследовании VOYAGE дети, которых лечили дупилумабом, к 52-й нед продемонстрировали заметный прогресс по сравнению с исходными показателями во всех оцениваемых аспектах, включая симптомы, эмоциональное состояние и ограничение активности [55].

К 52-й нед у лиц, осуществлявших уход за детьми, страдающими БА и получающими дупилумаб, наблюдалось значительное улучшение общих показателей качества жизни и показателей эмоциональной функции и ограничения активности по конкретным предметным областям [55–57].

В исследовании QUEST показатели контроля заболевания (опросник контроля астмы; ACQ-5) улучшились у пациентов, получавших дупилумаб, уже на 2-й нед лечения [40]. Более чем у 85% участников исследования QUEST, включенных в дополнительное исследование TRAVERSE, клинически значимые улучшения в показателях ACQ-5 наблюдались после применения дупилумаба на протяжении 48 нед лечения [48]. В исследовании VENTURE пациенты, которым вводился дупилумаб, демонстрировали значительное улучшение показателей ACQ-5 по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой плацебо в конце 24-недельного периода исследования [46].

Исследование VOYAGE показало значительно лучший контроль БА в группах, получавших дупилумаб, включая пациентов с Т2-БА, исходным уровнем эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мм³ и аллергической БА, по сравнению с группой плацебо на 24-й и 52-й нед [47, 55].

Заметные нежелательные явления, о которых сообщалось у пациентов в возрасте 12 лет и старше, принимавших дупилумаб по поводу БА, включают реакцию в месте инъекции, которая наблюдалась у 18,4% пациентов опытной группы в исследовании QUEST [40, 46]. Также сообщалось о респираторных инфекциях, конъюнктивите и эозинофилии, причем эозинофилия наблюдалась у 14% пациентов, получавших дупилумаб, в исследовании VENTURE [40, 46].

Исследование TRAVERSE не выявило существенных изменений в профиле безопасности дупилумаба после дополнительных 96 нед лечения по сравнению с исходными исследованиями [48]. Аналогичным образом среди детей в возрасте от 6 до 11 лет наиболее часто регистрируемые побочные эффекты включают вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, паразитарные заболевания и эозинофилию [47, 58]. Дупилумаб безопасен для применения у детей в возрасте от 6 лет и старше с инфекцией SARS-CoV-2 при легком течении [59].

ДУПИЛУМАБ И ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ

ЭЭ — это хроническое Т2-опосредованное заболевание пищевода. Оно проявляется в виде нарушения работы пищевода и скопления в его слизистой оболочке эозинофилов [60]. Заболеваемость ЭЭ быстро растет, особенно в развитых странах, и в настоящее время оценивается в 6,6 нового случая на 100 тыс. детей в год при общей распространенности 34 случая на 100 тыс. детей [61]. Развитие ЭЭ инициируется пищевыми продуктами и аэрогенными веществами и может сопровождаться целым спектром симптомов, включая дисфагию, застревание и непереносимость пищи, а также боль в животе [60, 62, 63]. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации и Объединенной целевой группы по аллергологии и иммунологии (AGA JTF) 2020 г. по лечению ЭЭ как у взрослых, так и у детей рекомендуют применять ингибиторы протонной помпы (ИПП), глюкокортикоиды, используемые внутрь, включая будесонид в форме суспензии для приема внутрь и таблетки, ингаляционный флутиказона пропionate и диетотерапию в качестве первой линии лечения [64]. Руководство не содержит рекомендаций относительно биологических препаратов, включая терапию, направленную на рецепторы IL-4, и предполагает, что биологические препараты следует использовать только в контексте клинических исследований [64].

В ходе многочисленных исследований было показано, что дупилумаб улучшает гистологическую картину слизистой оболочки, уменьшает выраженность симптомов, снижает потребность в применении других препаратов и расширяет возможности диетического питания у педиатрических пациентов с ЭЭ [65–67].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном контрольном исследовании фазы III LIBERTY EoE TREET оценивалась роль дупилумаба в лечении ЭЭ у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше. Подростки составляли примерно от четверти до трети участников экспериментальной группы. Исследование показало, что до 60% пациентов, еженедельно получавших дупилумаб, достигли гистологической ремиссии (≤ 6 эозинофилов в поле зрения) через 24 нед, и этот показатель увеличился до 85% через 52 нед в обеих группах исследования [68, 69].

M. Chehade и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании фазы III изучали эффективность дупилумаба у детей в возрасте от 1 года до 11 лет с активным ЭЭ. Дупилумаб привел к гистологической ремиссии у значительно более высокого процента детей с ЭЭ, чем плацебо. Кроме того, режим лечения дупилумабом с более высокой дозой привел к улучшению показателей ключевых вторичных конечных точек по сравнению с плацебо [70].

У пациентов также наблюдались значительное уменьшение выраженности дисфагии и стабилизация эндоскопической картины и молекулярных маркеров Т2-воспаления на 24-й нед, при этом данные показатели сохранялись и на 52-й нед [69, 71]. Полученные результаты привели к тому, что в 2022 г. дупилумаб был одобрен FDA, а в 2023 г. — ЕМА в качестве первого препарата для лечения ЭЭ у детей в возрасте 12 лет и старше и массой тела не менее 40 кг.

Дупилумаб может улучшить качество жизни педиатрических пациентов. Особенности частоты приема препарата (еженедельно или раз в 2 нед) могут повысить приверженность лечению по сравнению с необходимостью ежедневного приема ИПП или глюкокортикоидов. Несмотря на отсутствие исследований о соблюдении тре-

бований терапии ЭЭ дупилумабом у детей, опыт работы показывает, что дискомфорт, связанный с инъекциями, является одной из основных причин прекращения приема препарата. В литературе отмечается, что наиболее частым нежелательным явлением, о котором сообщалось, была реакция в месте инъекции, которая наблюдалась у 22% участников. Другие нежелательные явления, встречающиеся у $\geq 10\%$ участников данной группы исследования, включают эозинофилию, эритему и отек в месте инъекции, назофарингит, головную боль, диарею, акне и сыпь [68, 69].

В исследовании LIBERTY EoE TREET также оценивалось влияние дупилумаба на показатели качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием опросника влияния ЭЭ (Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire; EoE-IQ), валидированного инструмента, оценивающего влияние ЭЭ на сон, социальные, эмоциональные и профессиональные функции [71]. В обеих группах исследования у пациентов, получавших дупилумаб, через 24 нед наблюдалось значительное снижение показателей EoE-IQ, что свидетельствует об улучшении качества их жизни [68, 69]. Через 52 нед пациенты в одной группе исследования сообщили о значительном снижении показателей EoE-IQ по сравнению с исходным уровнем, хотя не сообщалось, были ли эти показатели значительно ниже, чем полученные через 24 нед [68]. В другой части исследования также отмечалось снижение показателей EoE-IQ на 52-й нед по сравнению с исходным уровнем, но не сообщалось, были ли эти показатели значительно ниже, чем на исходной или на 24-й нед [69].

Несмотря на свои преимущества, дупилумаб, как правило, не используется в качестве препарата первой линии, но применяется при резистентном течении заболевания. В ретроспективном исследовании изучались практика назначения дупилумаба с мая 2022 по май 2023 г. и опыт применения дупилумаба у педиатрических пациентов [72]. С точки зрения врача, основными причинами назначения дупилумаба были отсутствие реакции на местные глюкокортикоиды (52%), несоблюдение режима приема (28%), побочные эффекты (10%) или необходимость лечения множественных атопических заболеваний (5%). Пациенты указали, что они начали прием дупилумаба из-за наличия множества сопутствующих заболеваний, неудовлетворительных результатов предыдущего лечения, а также из-за побочных эффектов и трудностей с соблюдением правил использования других методов лечения, в частности глюкокортикоидов местного действия [71].

Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять роль дупилумаба в лечении более широкого круга педиатрических пациентов с ЭЭ. Пациенты со стриктурами пищевода были исключены из исследования LIBERTY EoE TREET, однако дупилумаб может быть эффективным методом лечения в данной группе пациентов. G. Gangadharan Nambiar и соавт. описали случай 14-летнего мальчика с рефрактерным фиброзноэозом пищевода и множественными расширениями пищевода в анамнезе, у которого после начала лечения дупилумабом наблюдались улучшение симптомов и стойкое рассасывание стриктур [73]. Несмотря на отсутствие данных по педиатрическим пациентам, дупилумаб эффективен в лечении фиброзноэозов у взрослых. В когорте из 46 взрослых после терапии дупилумабом было отмечено увеличение диаметра просвета пищевода в среднем на 2,1 мм [74]. Учитывая потенци-

альную способность дупилумаба замедлять или даже обращать вспять процесс формирования стриктуры, следует рассмотреть возможность его применения в качестве препарата первой линии у пациентов, которым диагностируется фиброзноз при первичном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на недолгую историю терапии дупилумабом в педиатрической популяции, его применение показало многообещающие результаты при лечении множества состояний, в патогенезе которых лежит Т2-воспаление, в первую очередь, БА, АтД и ЭЭ. Он продемонстрировал эффективность у пациентов с различными клиническими проявлениями, характеризующимися умеренным и тяжелым течением или рефрактерностью к лечению, и привел к улучшению качества жизни. С расширением применения дупилумаба появляется все больше данных о его полезности в лечении других заболеваний, опосредованных Т-клетками.

Остается много вопросов относительно краткосрочной и долгосрочной эффективности препарата. В настоящее время проводится исследование того, влияет ли дупилумаб на естественное течение БА, АтД и ЭЭ у детей. Необходимы дополнительные данные, чтобы лучше понять долгосрочную безопасность и эффективность применения дупилумаба на сроке более 148 нед. Кроме того, в настоящее время нет исследований, оценивающих иммуногенность дупилумаба у педиатрических пациентов. Необходимо дополнение клинических руководств по началу, мониторингу, продолжительности терапии и прекращению применения дупилумаба у детей. Также важно получить информацию о частоте, сроках и тяжести рецидива после прекращения лечения.

Наконец, важно лучше понять фармакокинетику дупилумаба у детей, учитывая одобрение FDA этого препарата в младших возрастных группах. Существует вариабельность в частоте дозирования, которая варьирует от 1 до 4 нед. Поскольку реакция в месте инъекции и дискомфорт являются распространенными причинами прекращения приема препарата у детей младшего возраста, необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности менее частого применения дупилумаба в борьбе с конкретными заболеваниями.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Косова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

А.В. Фаянс — участие в редактировании рукописи, разработка дизайна исследования.

А.Э. Ибадуллаева — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

К.С. Гусев — разработка дизайна исследования, сбор данных.

А.Н. Николаева — участие в редактировании рукописи, анализ полученных данных.

Д.Г. Байбурдян — анализ и статистическая обработка данных.

Д.В. Калинин — сбор и проведение анализа данных, участие в редактировании рукописи.

Э.Ю. Иванова — написание и редактирование рукописи.

М.И. Корнилова — сбор данных, участие в написании рукописи.

С.Г. Серобян — оформление списка литературы, участие в написании рукописи.

И.Р. Фомина — анализ полученных данных.

З.Ш. Бухсаев — редактирование рукописи, участие в написании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna A. Kosova — data collection, review of scientific publications on the topic of the article, data analysis, writing, and approving the final version for publication.

Anastasiya V. Fayans — editing, research design development.

Aishan E. Ibadullaeva — review of scientific publications on the topic of the article, writing, working with the list of references.

Kirill S. Gusev — research design development, data collection.

Anastaiya N. Nikovaeva — editing, analysis of the data obtained.

Dayana G. Bayburdyan — data analysis and statistical processing.

Dmitriy V. Kalinin — data collection and analysis, editing.

Eleonora Yu. Ivanova — writing and editing.

Marina I. Kornilova — data collection, writing.

Saak G. Serobyan — registration of the list of references, writing.

Irina R. Fomina — analysis of the data obtained.

Ziki Sh. Bukhsaev — writing and editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Косова

<https://orcid.org/0009-0008-6300-8989>

А.В. Фаянс

<https://orcid.org/0009-0009-5534-8243>

А.Э. Ибадуллаева

<https://orcid.org/0009-0006-0926-6579>

К.С. Гусев

<https://orcid.org/0009-0005-4807-9736>

А.Н. Николаева

<https://orcid.org/0009-0003-2090-5835>

Д.Г. Байбурдян

<https://orcid.org/0009-0002-8330-0414>

Д.В. Калинин

<https://orcid.org/0009-0005-7598-5515>

Э.Ю. Иванова

<https://orcid.org/0009-0006-9229-6962>

М.И. Корнилова

<https://orcid.org/0009-0000-1184-8734>

С.Г. Серобян

<https://orcid.org/0009-0007-2284-0608>

И.Р. Фомина

<https://orcid.org/0009-0008-5532-4332>

З.Ш. Бухсаев

<https://orcid.org/0009-0006-1307-7690>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Коннов П.Е., Арсеньева А.А. Эффективность и безопасность применения первого таргетного биологического препарата дупилумаб в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2023. — Т. 99. — № 1. — С. 62–70. — doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1384> [Konnov PE, Arsenieva AA. Efficacy and safety of the first targeted biological drug dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):62–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1384>]
2. Чурюкина Э.В. Дупилумаб: аспекты применения при тяжелой бронхиальной астме в реальной клинической практике // *Практическая пульмонология*. — 2022. — № 2. — С. 3–10. — doi: <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2022-12937> [Churyukina EV. Dupilumab: aspects of use in severe bronchial asthma in real clinical practice. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2022;(2):3–10. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2022-12937>]
3. Глухова Е.А., Кувшинова Е.Д., Ревякина В.А. Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2022. — № 3. — С. 14–23. — doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23> [Glukhova EA, Kuvshinova ED, Revyakina VA. Experience with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2022;(3):14–23. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>]
4. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. In: *U.S. Food & Drug Administration*. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf>. Accessed on November 08, 2024.
5. Augustin M, Bauer A, Ertner K, et al. Dupilumab Demonstrates Rapid Onset of Action in Improving Signs, Symptoms and Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(3):803–816. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00894-3>
6. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417–428.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>
7. Потекаев Н.Н., Серов Д.Н., Михайлова И.А. и др. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 259–263. — doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031259> [Potekaev NN, Serov DN, Mikhailova IA, et al. Current aspects of pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(3):259–263. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031259>]
8. Paller AS, Weidinger S, Capozza K, et al. Similarities and Differences in the Perception of Atopic Dermatitis Burden Between Patients, Caregivers, and Independent Physicians (AD-GAP Survey). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(4):961–980. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00850-7>
9. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13491>
10. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1293–1300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.013>
11. Wang A, Zhou Y, Luo Y, et al. High loading-dose of dupilumab resulted in rapid disease control in pediatric patients with atopic dermatitis. *Front Immunol*. 2023;14:1160710. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1160710>
12. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):365–383. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00683-2>
13. Ferrucci S, Casazza G, Zussino M, et al. Predictive Factors of Early Response to Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2023;12(20):6575. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12206575>
14. Kim EJ, Hlobik M, Ho T. Effectiveness of dupilumab in pediatric patients with a nummular phenotype of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2024;41(3):455–457. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15541>
15. Kim JW, Kim M, Ahn GS, Na JI. Dupilumab provides rapid improvement for morphologic variants of paediatric atopic dermatitis: A case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(6):834–839. doi: https://doi.org/10.25259/IJDVL_759_2021
16. Gelato F, Mastorino L, Stepkina E, et al. Is Dupilumab as Effective in Intrinsic Atopic Dermatitis as It Is in Extrinsic Atopic Dermatitis? *J Clin Med*. 2023;12(6):2189. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12062189>
17. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Павлова Е.С. и др. Эффективность и безопасность дупилумаба при тяжелом атопическом дерматите у детей в возрасте до 6 лет: два клинических случая // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 443–449. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2622> [Murashkin NN, Opryatin LA, Pavlova ES, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Severe Atopic Dermatitis in Children under 6 Years of Age: Two Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):443–449. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2622>]
18. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, et al. Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 28-week clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(12):e13887. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13887>
19. 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)
20. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–1293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>
21. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44–56. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
22. Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, et al. Dupilumab Treatment Leads to Rapid and Consistent Improvement of Atopic Dermatitis in All Anatomical Regions in Patients Aged 6 Months to 5 Years. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(9):1987–2000. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00960-w>
23. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):119–131. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00478-y>
24. Cork MJ, Lockshin B, Pinter A, et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab Among Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis who did Not Achieve Clear or Almost Clear Skin According to the Investigator's Global Assessment: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Trial. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv13467. doi: <https://doi.org/10.2340/actadv.v104.13467>
25. Siegfried EC, Cork MJ, Katoh N, et al. Dupilumab Provides Clinically Meaningful Responses in Children Aged 6–11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Post Hoc Analysis Results from a Phase III Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(5):787–798. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00791-7>
26. Siegfried EC, Bieber T, Simpson EL, et al. Effect of Dupilumab on Laboratory Parameters in Adolescents with Atopic Dermatitis: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):243–255. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00583-3>
27. Paller AS, Wollenberg A, Siegfried E, et al. Laboratory Safety of Dupilumab in Patients Aged 6–11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Results from a Phase III Clinical Trial. *Paediatr Drugs*. 2021;23(5):515–527. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00459-x>

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. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):857–870. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19460>
30. 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>
31. Global Burden of Disease due to Asthma. In: *The Global Asthma Report 2022*. Available online: <http://www.globalas-thmareport.org/burden/burden.php>. Accessed on November 08, 2024.
32. Бяловский Ю.Ю., Глотов С.И., Ракитина И.С., Ермачкова А.Н. Патогенетические аспекты фенотипирования бронхиальной астмы // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. — 2024. — Т. 32. — № 1. — С. 145–158. — doi: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ181606> [Byalovskiy YuYu, Glotov SI, Rakitina IS, Ermachkova AN. Pathogenetic Aspects of Bronchial Asthma Phenotyping. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(1):145–158. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ181606>]
33. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carrierio V. The Role of Dupilumab in Severe Asthma. *Biomedicines*. 2021;9(9):1096. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091096>
34. Maisson N, Omony J, Illi S, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102288. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02288-2021>
35. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Макарова Е.А., Кочеткова С.А. Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 8. — С. 95–99. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000718> [Ignatova GL, Antonov VN, Makarova EA., Kochetkova SA. Experience of using dupilumab in the treatment of severe asthma. *Therapeutic Archive*. 2020;92(8):95–99. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000718>]
36. Tajiri T, Suzuki M, Nishiyama H, et al. Efficacy of dupilumab for airway hypersecretion and airway wall thickening in patients with moderate-to-severe asthma: A prospective, observational study. *Allergol Int*. 2024;73(3):406–415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.02.002>
37. Tsuge M, Ikeda M, Tsukahara H. Novel Lung Growth Strategy with Biological Therapy Targeting Airway Remodeling in Childhood Bronchial Asthma. *Children (Basel)*. 2022;9(8):1253. doi: <https://doi.org/10.3390/children9081253>
38. Scott G, Asrat S, Allinne J, et al. IL-4 and IL-13, not eosinophils, drive type 2 airway inflammation, remodeling and lung function decline. *Cytokine*. 2023;162:156091. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156091>
39. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, et al. Biological Therapy of Severe Asthma with Dupilumab, a Dual Receptor Antagonist of Interleukins 4 and 13. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(6):974. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines10060974>
40. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
41. Jackson DJ, Bacharier LB, Phipatanakul W, et al. Dupilumab pharmacokinetics and effect on type 2 biomarkers in children with moderate-to-severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(1):44–51.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.03.014>
42. Pavord ID, Deniz Y, Corren J, et al. Baseline FeNO Independently Predicts the Dupilumab Response in Patients With Moderate-to-Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(4):1213–1220.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.11.043>
43. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Пульмонология*. — 2022. — Т. 32. — № 3. — С. 393–447. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447> [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>]
44. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1217–1270. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.003>
45. Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Global Initiative for Asthma Guidelines 2024: An Update. *Indian Pediatr*. 2024;61(8):781–786.
46. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
47. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2230–2240. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106567>
48. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11–25. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00322-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00322-2)
49. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):516–526. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.050>
50. Bourdin A, Papi AA, Corren J, et al. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Allergy*. 2021;76(1):269–280. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14611>
51. Rabe KF, Pavord ID, Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in patients with asthma and blood eosinophils ≥ 500 cells/ μ L-1. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2102577. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02577-2021>
52. Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Lugogo NL, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Type 2 Asthma with and without Elevated Blood Neutrophils. *J Immunol Res*. 2023;2023:9943584. doi: <https://doi.org/10.1155/2023/9943584>
53. Bacharier LB, Guilbert TW, Katelaris CH, et al. Dupilumab Improves Lung Function Parameters in Pediatric Type 2 Asthma: VOYAGE Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):948–959. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.12.006>
54. Papadopoulos NG, Szefer SJ, Bacharier LB, et al. Assessment of dupilumab in children with moderate-to-severe type 2 asthma with or without evidence of allergic asthma. *Allergy*. 2023;78(8):2157–2167. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15743>
55. Fiocchi AG, Phipatanakul W, Zeiger RS, et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study. *Eur Respir J*. 2023;62(5):2300558. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00558-2023>
56. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1410–6. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00117509>
57. Lu MA, Eckmann T, Ruvalcaba E, et al. Family management of asthma in Head Start preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(2):178–183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.11.002>
58. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of dupilumab in children with asthma (LIBERTY ASTHMA EXCURSION): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(1):45–54. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00303-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00303-X)
59. Manti S, Giallongo A, Pecora G, et al. Safety of biologics in severe asthmatic patients with SARS-CoV-2 infection: A prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(4):1085–1091. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.26298>
60. Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Долбнева О.В. и др. Эозинофильный эзофагит у детей: клинические случаи // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2022. — Т. 29. — № 4. — С. 94–106. — doi: <https://doi.org/10.25207/1608->

- 6228-2022-29-4-94-106 [Burlutskaya AV, Statova AV, Dolbneva OV, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(4):94–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-94-106>]
61. Votto M, De Filippo M, Caimmi S, et al. A Practical Update on Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1620. doi: <https://doi.org/10.3390/children10101620>
62. Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE. Dilation of Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Adverse Events and Short-term Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):701–706. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001336>
63. Dowling PJ, Neuhaus H, Polk BI. The Role of the Environment in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):330–339. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8697-9>
64. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(5):416–423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.020>
65. Bawany F, Franco AI, Beck LA. Dupilumab: One therapy to treat multiple atopic diseases. *JAAD Case Rep*. 2020;6(11):1150–1152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.08.036>
66. Syverson EP, Rubinstein E. Real World Experience With Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Medical Center. *JPGN Rep*. 2022;3(2):e180. doi: <https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000180>
67. Spergel BL, Ruffner MA, Godwin BC, et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(5):589–593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.01.019>
68. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, et al. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11):990–1004. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00204-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00204-2)
69. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2317–2330. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2205982>
70. Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2239–2251. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312282>
71. McCann E, Chehade M, Spergel JM, et al. Validation of the novel Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire. *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7(1):120. doi: <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00654-z>
72. Nguyen N, Burger C, Skirka S, et al. One Year Into Dupilumab: Physician and Patient Experiences in Initiating Dupilumab for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(4):536–539. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003901>
73. Gangadharan Nambiar G, Rahhal R, Davis BP, et al. Refractory Pediatric Fibrostenotic Eosinophilic Esophagitis Treated With Dupilumab. *ACG Case Rep J*. 2022;9(11):e00887. doi: <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000887>
74. Lee CJ, Dellon ES. Real-World Efficacy of Dupilumab in Severe, Treatment-Refractory, and Fibrostenotic Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(2):252–258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.015>

Статья поступила: 07.09.2024, принята к печати: 16.12.2024
The article was submitted 07.09.2024, accepted for publication 16.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Косова Анна Александровна, студентка [Anna A. Kosova, student]; **адрес:** 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4 [address: 2, Bolshaya Pirogovskaya Str., building 4, Moscow, 119435, Russian Federation]; **телефон:** +7 (993) 044-86-94, **e-mail:** olofb@list.ru

Фаянс Анастасия Витальевна, студентка [Anastasiya V. Fayans, student]; **e-mail:** fanast@mail.ru

Ибадуллаева Айшан Эльбрус кызы, студентка [Aishan E. Ibadullaeva, student]; **e-mail:** ayshan.ibadullaeva070700@mail.ru

Гусев Кирилл Сергеевич, студент [Kirill S. Gusev, student]; **e-mail:** kguss01@mail.ru

Николаева Анастасия Николаевна, студентка [Anastaiya N. Nikovaeva, student]; **e-mail:** n.nastja2002@list.ru

Байбурдя Даяна Гагиковна, студентка [Dayana G. Bayburdyan, student]; **e-mail:** supercat142@gmail.com

Калинин Дмитрий Вячеславович, студент [Dmitriy V. Kalinin, student]; **e-mail:** dimon080302@mail.ru

Иванова Элеонора Юрьевна, студентка [Eleonora Yu. Ivanova, student]; **e-mail:** eleonora.ivanova17@icloud.com

Корнилова Марина Игоревна, студентка [Marina I. Kornilova, student]; **e-mail:** m.kornilova.01@mail.ru

Серобян Саак Грачяевич, студент [Saak G. Serobyen, student]; **e-mail:** saak.king@mail.ru

Фомина Ирина Романовна, студентка [Irina R. Fomina, student]; **e-mail:** irfomina@mail.ru

Бухсаев Зики Шахларович, студент [Ziki Sh. Bukhsaev, student]; **e-mail:** zikibukhsaev@mail.ru