

К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, В.Г. Калугина^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, П.А. Левин³, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 4}

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁴ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

Оценка терапии дупилумабом детей с мультиморбидным atopическим фенотипом: предварительные данные наблюдательного исследования

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»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (916) 159-51-80, e-mail: julia.levina@mail.ru

Обоснование. Генно-инженерный биологический препарат дупилумаб, блокирующий сигнальные пути IL-4 и IL-13, продемонстрировал высокую эффективность при atopическом дерматите (АтД) у детей и взрослых. Однако в России отсутствуют исследования, оценивающие клинический ответ и динамику биомаркеров у детей разного возраста с мультиморбидным atopическим фенотипом, получающих терапию данным препаратом. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность дупилумаба, а также проанализировать динамику биомаркеров воспаления у детей с мультиморбидным atopическим фенотипом, включая пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД.

Методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 15 детей в возрасте 6 мес – 17 лет 11 мес. Все пациенты получали дупилумаб не менее 16 нед. Клиническая эффективность оценивалась по шкалам SCORAD и EASI (с определением SCORAD-50/75/90 и EASI-50/75/90), качеству жизни (CDLQI), контролю сопутствующих заболеваний (АСТ, ВАШ). Биомаркеры (периостин, VEGF, DPP4, эозинофилы, FeNO) определялись до начала терапии и через 16 нед. **Результаты.** К 16-й нед все пациенты достигли SCORAD-50 и EASI-50, 80% — SCORAD-75, 100% — EASI-75, 60% — SCORAD-90 и 87% — EASI-90. На фоне терапии отмечены снижение уровней периостина (медианное изменение –8%), VEGF (–9,7%), тенденция к уменьшению числа эозинофилов и FeNO при стабильных значениях DPP4. У большинства пациентов улучшилось качество жизни, а сопутствующие проявления (бронхиальная астма, аллергический ринит) находились под полным контролем. Побочные эффекты ограничивались местными реакциями и конъюнктивитом. **Заключение.** Терапия дупилумабом у детей с мультиморбидным atopическим фенотипом, включая пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД, обеспечивает быстрое и стойкое клиническое улучшение, снижение выраженности воспалительных маркеров и повышение качества жизни. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность препарата и указывают на перспективность использования биомаркеров для прогнозирования индивидуального ответа на терапию.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, биомаркеры, мультиморбидный фенотип, дупилумаб

Для цитирования: Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Левин П.А., Намазова-Баранова Л.С. Оценка терапии дупилумабом детей с мультиморбидным atopическим фенотипом: предварительные данные наблюдательного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(6):645–654. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2956>

ОБОСНОВАНИЕ

Разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), воздействующих на различные таргетные точки аллергического воспаления и способных привести к достижению контроля над болезнью, открыла новую эру в терапии больных с мультиморбидным atopическим фенотипом, в том числе со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом (АтД), при симптомах, сохраняющихся, несмотря на применение стандартной терапии. Однако вопросы оптимального индивидуального выбора биологического препарата в зависимости от особенностей проявлений болезни конкретного пациента, прогноза эффективности, безопасности и оптимальной длительности курса лечения

требуют дополнительного изучения. В настоящее время выбор терапии для пациентов с АтД основывается на оценке тяжести течения заболевания [1]. Для комплексной количественной оценки тяжести применяются стандартизированные шкалы, такие как SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis — учитывает площадь поражения, интенсивность симптомов, зуд и нарушение сна), а также EASI (Eczema Area and Severity Index — оценивает эритему, инфильтрацию, эксфолиацию и лихенификацию с учетом площади поражения) [2]. Для оценки влияния на качество жизни детей с заболеваниями кожи старше 4 лет может применяться опросник CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) [3]. Однако эти инструменты имеют субъективную интерпретацию и не отражают

патогенетические механизмы болезни. В то же время именно классификация АтД на основании выявленных новых биомаркеров сможет помочь объяснить и спрогнозировать траекторию развития болезни у конкретного пациента, а также обеспечить достижение наилучшего ответа на терапию, минимизировать нежелательные эффекты от лечения.

ГИБП дупилумаб, блокирующий ключевые цитокины T2-воспаления IL-4 и IL-13, является одним из ведущих в педиатрической практике препаратов для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД. Ранее в двух крупных рандомизированных исследованиях фазы III (SOLO 1, $n = 671$; SOLO 2, $n = 708$) у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД было показано, что терапия дупилумабом позволила достичь EASI-75 у 44–61% больных и EASI-90 — у 30–44% через 16 нед лечения, оставляя некоторых пациентов без улучшения [4]. Это подчеркивает необходимость выявления биомаркеров для прогнозирования индивидуального ответа пациента на таргетную терапию. Наиболее перспективными и универсальными, по данным ранее проведенных немногочисленных исследований, являются биомаркеры (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), дипептидилпептидаза-4 (DPP4), периостин, маркер T2-воспаления хемокин TARC/CCL17), которые могут быть использованы как для оценки тяжести течения и мониторинга активности АтД, так и для прогноза ответа на биологическую терапию [5]. Актуальность работы обусловлена недостаточным количеством исследований в России, посвященных изучению клинической эффективности и динамики биомаркеров у пациентов детского возраста

с мультиморбидным atopическим фенотипом, получающих терапию дупилумабом.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность применения дупилумаба, идентифицировать факторы прогнозирования индивидуального оптимального ответа на таргетную терапию у детей с мультиморбидным atopическим фенотипом, в том числе со среднетяжелым и тяжелым АтД.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В проспективное наблюдательное исследование планируется включить 45 детей в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес со среднетяжелой и тяжелой сочетанной аллергической патологией в период с 2024 по 2026 г. Результаты представленного исследования являются промежуточными и демонстрируют данные комплексного обследования и лечения 15 детей. Все пациенты получали терапию дупилумабом в течение не менее 16 нед; максимальная продолжительность наблюдения составила 52 нед. Всем пациентам проводилась сопутствующая наружная терапия, объем которой определялся в зависимости от выраженности клинических проявлений АтД. Перед началом терапии дупилумабом и на 16-й нед лечения всем пациентам проводили исследование клинического анализа крови с подсчетом абсолютных и относительных значений эозинофилов, исследование крови для определения уровня биомаркеров (VEGF, DPP4, периостина), пациентам 5 лет и старше с бронхиальной астмой (БА) — определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Julia G. Levina^{1, 2}, Vera G. Kalugina^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Pavel A. Levin³, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 4}

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

³ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁴ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

Evaluation of Dupilumab Therapy of Children with Multimorbid Atopic Phenotype: Preliminary Data from an Observational Study

Background. The genetically engineered biological drug dupilumab, which blocks the IL-4 and IL-13 signaling pathways, has demonstrated high efficacy in the treatment of Atopic Eczema (AE) in children and adults. However, there are no studies in Russia that evaluate the clinical response and the dynamics of biomarkers in children of different ages with a multimorbid atopic phenotype who receive therapy with this drug. **The aim of the study is** to evaluate the efficacy and safety of dupilumab, as well as to analyze the dynamics of inflammation biomarkers in children with a multimorbid atopic phenotype, including patients with moderate to severe AE. **Methods.** A prospective observational study included 15 children aged 6 months to 17 years 11 months. All patients received dupilumab for at least 16 weeks. Clinical efficacy was assessed using the SCORAD and EASI scales (with SCORAD-50/75/90 and EASI-50/75/90), quality of life (CDLQI), and control of concomitant diseases (ACT, VAS). Biomarkers (periostin, VEGF, DPP4, eosinophils, and FeNO) were determined before and 16 weeks after the start of therapy. **Results.** By the 16th week, all patients had reached SCORAD-50 and EASI-50, 80% had reached SCORAD-75, 100% had reached EASI-75, 60% had reached SCORAD-90, and 87% had reached EASI-90. During the treatment, there was a decrease in the levels of periostin (median change of –8%), VEGF (–9.7%), and a tendency towards a decrease in the number of eosinophils and FeNO, while the levels of DPP4 remained stable. The quality of life improved in most patients, and the accompanying manifestations (bronchial asthma, allergic rhinitis) were under full control. Side effects were limited to local reactions and conjunctivitis. **Conclusion.** Dupilumab therapy in children with a multimorbid atopic phenotype, including patients with moderate to severe AE, provides rapid and persistent clinical improvement, a decrease in the severity of inflammatory markers, and an improvement in quality of life. The data obtained confirm the efficacy and safety of the drug and indicate the prospects for using biomarkers to predict the individual response to therapy.

Keywords: children, atopic eczema, biomarkers, multimorbid phenotype, dupilumab

For citation: Efendieva Kamilla E., Levina Julia G., Kalugina Vera G., Vishneva Elena A., Alekseeva Anna A., Levin Pavel A., Namazova-Baranova Leyla S. Evaluation of Dupilumab Therapy of Children with Multimorbid Atopic Phenotype: Preliminary Data from an Observational Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):645–654. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2956>

На протяжении всего срока терапии ГИБП пациентам ежемесячно определяли тяжесть течения АтД с помощью шкал SCORAD и EASI, у детей 4 лет и старше оценивали качество жизни с помощью опросника CDLQI. Для оценки контроля БА, аллергического ринита (АР) были использованы стандартные шкалы и опросники (тест по контролю над астмой — АСТ, визуальная аналоговая шкала — ВАШ).

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе консультативно-диагностического центра (КДЦ) для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва). Включали пациентов с мультиморбидным atopическим фенотипом при обязательном наличии среднетяжелого или тяжелого АтД, обратившихся в КДЦ для детей в период с января по декабрь 2024 г. и соответствовавших критериям включения/невключения; период наблюдения согласно протоколу составил 52 нед.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети обоих полов в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес с подтвержденным диагнозом АтД среднетяжелого/тяжелого течения в сочетании с другими аллергическими болезнями, такими как БА, АР, пищевая аллергия (ПА), эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), хроническая крапивница, которым было показано назначение ГИБП (дупилумаб) при согласии пациентов / законных представителей на данную терапию.

Критерии невключения: повышенная чувствительность к ГИБП дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата, наличие противопоказаний к применению дупилумаба, тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на результаты исследования, применение каких-либо препаратов таргетной терапии в течение последних 12 мес.

Критерии исключения: не запланированы.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Все пациенты при включении в исследование были проконсультированы врачами аллергологом-иммунологом, дерматологом и офтальмологом. Диагноз АтД устанавливался врачами аллергологом-иммунологом или дерматологом на основании жалоб (хроническое непрерывно-рецидивирующее течение болезни, выраженный зуд кожи) и осмотра (типичная морфология и локализация элементов). Тяжесть течения АтД устанавливалась на основании шкал SCORAD (среднетяжелым течением считалось достижение ≥ 25 , тяжелым — ≥ 50 баллов) и EASI (среднетяжелое течение — от 7,1 до 21,0, тяжелое — $\geq 21,1$ балла). Наличие других аллергических болезней оценивалось анамнестически (на основании выписок из стационара / амбулаторной карты ребенка). Оценка качества жизни пациентов старше 4 лет проводилась с использованием стандартизированного опросника CDLQI, где суммарный результат варьирует от 0 до 30 баллов. Чем выше балл, тем сильнее влияние заболевания на жизнь ребенка: нет влияния (0–1), минимальное (2–6), умеренное (7–12), сильное (13–18), крайне сильное влияние (19–30).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

В 1, 2, 3, 4 и 5-й точках (0, 4, 8, 12 и 16-я нед соответственно), а также на 24-й и 52-й нед оценивалась

тяжесть течения АтД с использованием стандартных шкал (SCORAD, EASI), проводился анализ процентного снижения показателей по шкалам, сроков достижения SCORAD-50, EASI-50, SCORAD-75, EASI-75, SCORAD-90, EASI-90 пациентами. Определялась динамика уровня биомаркеров — периостина, DPP4, VEGF в крови с оценкой процентного изменения концентрации каждого маркера через 16 нед по сравнению с исходными данными.

Дополнительные показатели исследования

Проводилась оценка качества жизни пациентов старше 4 лет с использованием стандартизированного опросника CDLQI в 1, 2, 3, 4 и 5-й точках, а также на 24-й и 52-й нед с расчетом времени, за которое пациенты достигли CDLQI-50 и CDLQI-75. Также проводилось определение процентного изменения показателей количества эозинофилов в общем анализе крови у всех пациентов, уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в 2 точках — до начала терапии и через 16 нед. Определялось количество пациентов с зарегистрированными побочными эффектами на терапию ГИБП, в том числе у которых терапия была прекращена досрочно из-за побочных эффектов.

Методы измерения целевых показателей

Образцы крови брали всем пациентам в 0-й и 5-й точке (1-я и 16-я нед) без специфической подготовки в объеме 10 мл, часть образцов была заморожена и хранилась при температуре -70°C до проведения тестирования (транспортировка не требовалась). Уровень периостина определяли с помощью сэндвич-варианта иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора BCM Diagnostics (США). Измерения проводили в образцах, разведенных 1 : 50. Диапазон детекции: 0–4000 пмоль/л. Концентрацию фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) измеряли методом ИФА с использованием набора RayBio Human VEGF-A ELISA Kit (США) в соответствии с инструкцией производителя. Образцы анализировали в разведении 1 : 2. Диапазон измеряемых концентраций составлял от 8,23 до 6000 пг/мл. Уровень дипептидилпептидазы-4 (DPP4/CD26) оценивали сэндвич-методом ИФА с применением набора RayBio Human CD26 (DPP4) ELISA Kit (США). Анализ проводили в образцах, разведенных 1 : 500. Чувствительность метода: от 32,77 до 8000 пг/мл. Для исследования уровня оксида азота применялся аппарат Bedfont (Великобритания), нормальными значениями считались показатели от 5 до 25 ppb. При исследовании количества эозинофилов нормальным уровнем считалось абсолютное значение в периферической крови до 500 клеток/мкл, умеренно повышенным — 500–1500 клеток/мкл, высоким — ≥ 1500 клеток/мкл.

Анализ в подгруппах

Не проводился.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет необходимого объема выборки предварительно не проводили.

Статистические методы

Для описания количественных данных в зависимости от типа распределения использовались следующие методы описательной статистики: среднее значение и стандартное отклонение — для симметрично распре-

деленных переменных, медиана с первым и третьим квартилями [Me (Q_1 ; Q_3)] — для переменных с несимметричным распределением. Для сравнения показателей между двумя точками наблюдения применялся парный критерий Манна – Уитни. Расчеты выполнены в программе Excel версии 2507 пакета Microsoft 365 и в программной среде R (версия 4.3.1). *P*-значения, где необходимо, указывались с поправкой Бонферрони – Хольма на множественные сравнения. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Этическая экспертиза

Протокол научного исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (протокол № 9, 2024 г.). Включение в исследование проводили после получения подписанного информированного добровольного согласия на обследование и лечение ГИБП в рамках обычной клинической практики от законного представителя ребенка или от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

Среди всех обследованных пациентов ($n = 15$) преобладали мальчики — 10 (67%). Медиана массы тела составила 46 (Q_1 – Q_3 : 19–52) кг, роста — 150 (Q_1 – Q_3 : 109–165) см, возраста — 13,3 (Q_1 – Q_3 : 5,1–15,9, диапазон 1,2–17,2) года.

Оценивалось наличие наследственных и экспозомальных факторов риска развития аллергических болезней у участников исследования.

Отягощенная наследственность по аллергическим болезням была отмечена у большинства обследованных детей — 13 (87%), из них у 6 (46%) — по линии матери, у 4 (31%) — по линии отца, у 2 (23%) — по линии матери и отца. У 8 (53%) пациентов наследственность была отягощена по поллинозу, наследственная предрасположенность к аллергии на животных выявлена у 7 (47%) пациентов.

Наличие домашних животных зафиксировано у 4 (27%) детей; по 1 пациенту имели кошку, собаку, шиншиллу и ящерицу. 10 (67%) пациентов имели симптомы риноконъюнктивального синдрома при контакте с кошкой, 5 (33%) — при контакте с собакой, 3 (20%) пациента — симптомы астмы при контакте с кошкой, 2 (13%) — при контакте с собакой, по 6 (40%) пациентов — кожные проявления аллергии при контакте с кошкой и собакой.

При оценке факта курения в семье было отмечено, что отцы чаще регулярно курили в период беременности матери и в первые 2 года жизни ребенка (табл. 1).

Большинство пациентов находились на грудном вскармливании (ГВ) на первом году жизни, 11 (73%) — не менее 6 мес, медиана возраста введения прикорма составила 6 мес. Антибактериальную терапию во время беременности матери / ГВ и/или на первом году жизни получали 10/15 (67% детей): 4(27%) получали терапию в перинатальный период (у матери во время беременности / ГВ), 9 (60%) — на первом году жизни, у 3 (20%) пациентов антибактериальная терапия проводилась как во время беременности матери, так и на первом году жизни. Чуть больше половины пациентов были привиты по индивидуальному графику вакцинации. У большинства пациентов — 13/15 (87%) — АТД дебютировал в возрасте до 6 мес (табл. 2).

Все пациенты имели мультиморбидный атопический фенотип (2 и более диагноза аллергических болезней),

при этом большинство — 13 (87%) — имели 3 и более диагноза аллергических болезней. У всех детей был диагностирован АТД: тяжелого течения — у 7 (47%), среднетяжелого — у 8 (53%) пациентов. Диагноз сезонного АР (поллиноз) был установлен 11 (73%) пациентам. При этом 9 (60%) детей отмечали жалобы на сезонные проявления аллергии в весенний период; 2 имели симптомы поллиноза в июне и в июле, 5 пациентов — в июле и в августе. Больше половины — 8 (53%) — детей имели сопутствующую БА, 2 (25%) — среднетяжелого, 6 (75%) человек — легкого течения. Большинство — 12 (80%) — имели круглогодичный АР. ПА на какой-либо продукт из «большой восьмерки аллергенов» диагностирована у 12 (80%) человек, перекрестная ПА на продукты растительного происхождения — у 9 (60%), хроническая крапивница — у 1 (7%) пациента, анафилаксия — у 3 (20%) детей. На рис. 1 представлены различные сочетания диагнозов у пациентов с мультиморбидным атопическим фенотипом.

В соответствии с дизайном исследования все пациенты получали терапию дупилумабом не менее 16 нед. После этого срока лечение продолжалось у части пациентов: 8 (53%) получали дупилумаб в течение 52 нед, остальные завершили терапию на сроках от 18 до 36 нед. За всеми пациентами проводилось дальнейшее наблюдение после 16-й нед.

Таблица 1. Курение родителей пациентов ($N = 15$)
Table 1. Smoking of patients' parents ($N = 15$)

Характеристика	n (%)
Курил ли регулярно отец ребенка в период беременности матери	3 (20)
Курила ли регулярно мать ребенка во время беременности	1 (6,7)
Курил ли регулярно отец ребенка в первые 2 года его жизни	4 (27)
Курила ли регулярно мать ребенка в первые 2 года его жизни	0 (0)
Курят ли в настоящее время в квартире	2 (13)

Таблица 2. Характеристика участников исследования ($N = 15$)
Table 2. Characteristics of the study participants ($N = 15$)

Характеристика	n (%)
Грудное вскармливание	13 (87)
Грудное вскармливание ≥ 6 мес	11 (73)
Возраст введения прикорма, мес	6 (5, 6)
Антибактериальная терапия во время беременности матери / грудного вскармливания	4 (27)
Антибактериальная терапия на первом году жизни ребенка	9 (60)
Вакцинация по индивидуальному графику	8 (53)
Вакцинация по национальному календарю профилактических прививок	7 (47)
Дебют атопического дерматита в возрасте 0–6 мес	13 (87)
Дебют атопического дерматита > 6 лет	2 (13)

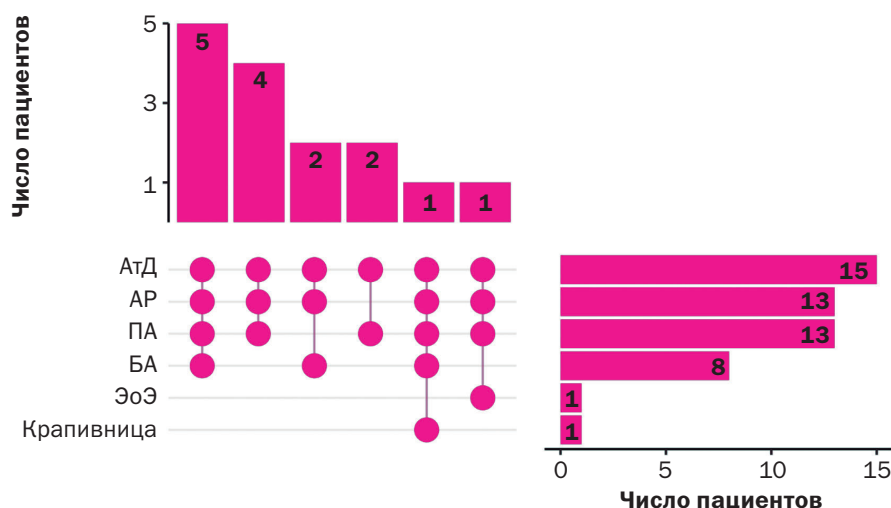


Рис. 1. Сочетание диагнозов у участников исследования
Fig. 1. The combination of diagnoses in the study participants

Основные результаты исследования

При оценке тяжести течения АтД до начала терапии средний балл SCORAD составил 50 (15), при оценке по шкале EASI — 18 (12) баллов.

Для определения характера ответа на таргетную терапию проанализирована динамика показателей тяжести течения АтД — SCORAD и EASI — на фоне терапии ГИБП дупилумабом в разных временных точках.

Уже через 4 нед лечения отмечалось значительное снижение показателей: SCORAD — до 23 (12), EASI — до 4 (3) баллов, к 8-й нед показатели продолжили снижаться, на 12-й нед средние значения SCORAD снизились до 11 (10), EASI — до 2 (2). На 16-й нед сохранялся достигнутый эффект: SCORAD — 11 (7), EASI — 2 (2) (табл. 3).

На 24-й нед наблюдения среднее значение SCORAD составляло 12 (10) баллов, то есть сохранялось снижение более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями, EASI — 2 (2) балла. На 52-й нед наблюдения среднее значение SCORAD составило 12 (12) баллов, EASI — 3 (5). У части пациентов, прекративших применение дупилумаба, показатели SCORAD и EASI увеличивались (рис. 2, 3).

Снижение уровня баллов SCORAD и EASI через 16 нед терапии было статистически значимым ($p < 0,001$) (рис. 4).

Среди 15 пациентов снижение показателя SCORAD на 50% было достигнуто у 10 (67%) к 4-й нед терапии, еще у 2 (13%) — к 8-й нед и у 3 (20%) — к 12-й нед. Снижение SCORAD на 75% зафиксировано у 3 (20%) пациентов к 4-й нед, у 3 (20%) — к 8-й, у 4 (27%) — к 12-й, у 2 (13%) — к 16-й. Снижение EASI на 50% зафиксировано у 14 (93%) пациентов уже к 4-й нед терапии и у 1 (6,7%) — к 12-й нед.

Снижение EASI на 75% наблюдалось у 11 (73%) пациентов на 4-й нед, у 3 (20%) — на 8-й и у 1 (6,7%) — на 12-й нед. Таким образом, к 16-й нед терапии SCORAD-50 достигли все 15/15 (100%) пациентов, SCORAD-75 — 12/15 (80%) пациентов, SCORAD-90 — 9/15 (60%). EASI-50 и EASI-75 были достигнуты у всех 15/15 (100%), EASI-90 — у 13/15 (87%) пациентов (табл. 4).

Проведена оценка изменения уровня биомаркеров воспаления у пациентов с мультиморбидным atopическим фенотипом.

До начала терапии медианный уровень DPP4 составил 6,78 нг/мл (Q_1-Q_3 : 6,10–7,37), через 16 нед лечения — 6,97 нг/мл (Q_1-Q_3 : 6,42–7,92). Медианный уровень VEGF до лечения составлял 0,028 нг/мл (Q_1-Q_3 : 0,012–0,031) и снизился до 0,023 нг/мл (Q_1-Q_3 : 0,008–0,027) на 16-й нед терапии. Тенденция к снижению VEGF под действием дупилумаба отмечалась наиболее выражено у пациентов с исходно высокими значениями ($> 0,05$ нг/мл). Медианный уровень периостина до лечения составлял 0,31 (Q_1-Q_3 : 0,20–0,37) и снизился до 0,24 (Q_1-Q_3 : 0,20–0,38) нг/мл на 16-й нед терапии (рис. 5).

Дополнительные результаты исследования

До начала терапии средний показатель качества жизни по данным шкалы CDLQI составил $10,8 \pm 5,0$, что соответствует категории умеренного влияния заболевания. При этом у 4/12 (33%) детей отмечалось сильное или крайне сильное влияние заболевания на качество жизни. У большинства детей терапия дупилумабом сопровождалась быстрым и значительным улучшением качества жизни: уже через 4 нед более 80% пациентов достигли снижения CDLQI $\geq 50\%$, к 16-й нед терапии дупилумабом снижение CDLQI $\geq 50\%$ было достигнуто

Таблица 3. Динамика показателей тяжести течения АтД
Table 3. Dynamics of AE severity indicators

Время наблюдения	SCORAD в баллах, среднее (ст. отклонение)	EASI в баллах, среднее (ст. отклонение)
До лечения	50 (15)	18 (12)
4 нед	23 (12)	4 (3)
8 нед	18 (16)	3 (7)
12 нед	11 (10)	2 (2)
16 нед	11 (7)	2 (2)

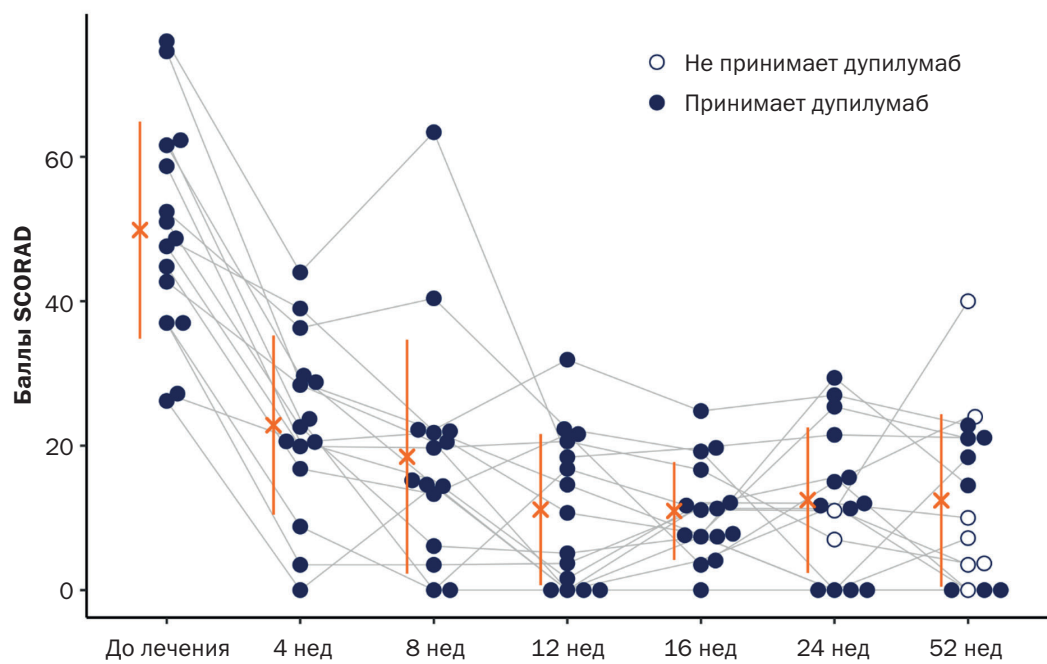


Рис. 2. Динамика показателя SCORAD у пациентов на фоне терапии дупилумабом
Fig. 2. SCORAD score dynamics in patients treated with dupilumab

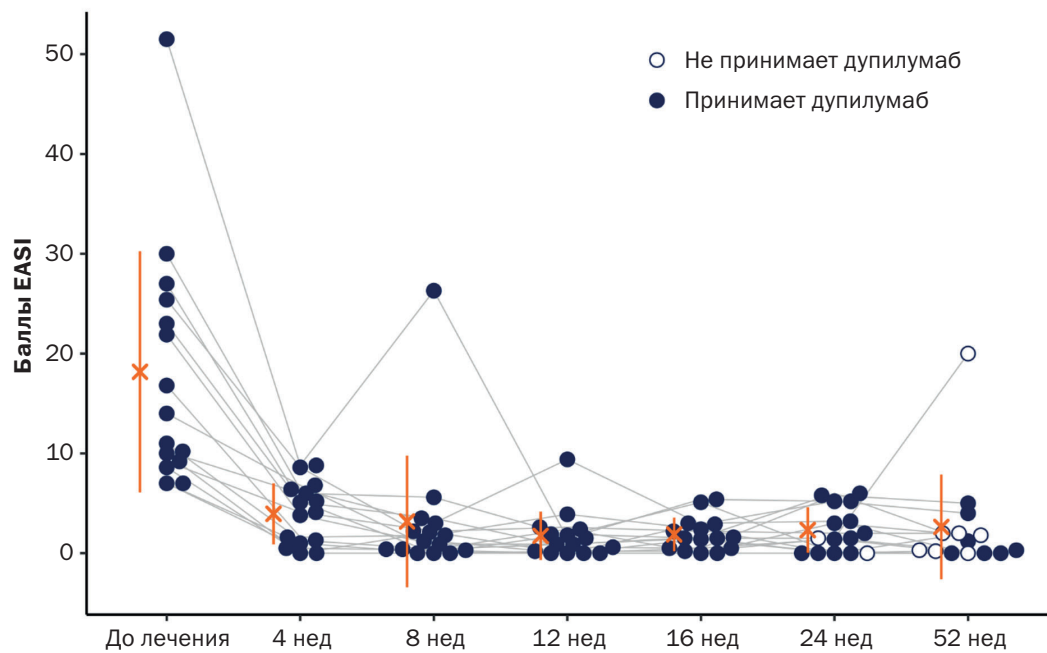


Рис. 3. Динамика показателя EASI у пациентов на фоне терапии дупилумабом
Fig. 3. EASI score dynamics in patients treated with dupilumab

Таблица 4. Динамика процентного снижения показателей тяжести АтД
Table 4. Dynamics of the percentage decrease in AE severity indicators

Время наблюдения	SCORAD-50, n (%)	SCORAD-75, n (%)	SCORAD-90, n (%)	EASI-50, n (%)	EASI-75, n (%)	EASI-90, n (%)
4 нед	10 (67)	3 (20)	2 (13)	14 (93)	11 (73)	4 (27)
8 нед	2 (13)	3 (20)	2 (13)	–	3 (20)	7 (47)
12 нед	3 (20)	4 (27)	4 (27)	1 (7)	1 (7)	2 (13)
16 нед	–	2 (13)	1 (7)	–	–	–
24 нед	–	–	1 (7)	–	–	1 (7)
52 нед	–	–	1 (7)	–	–	–

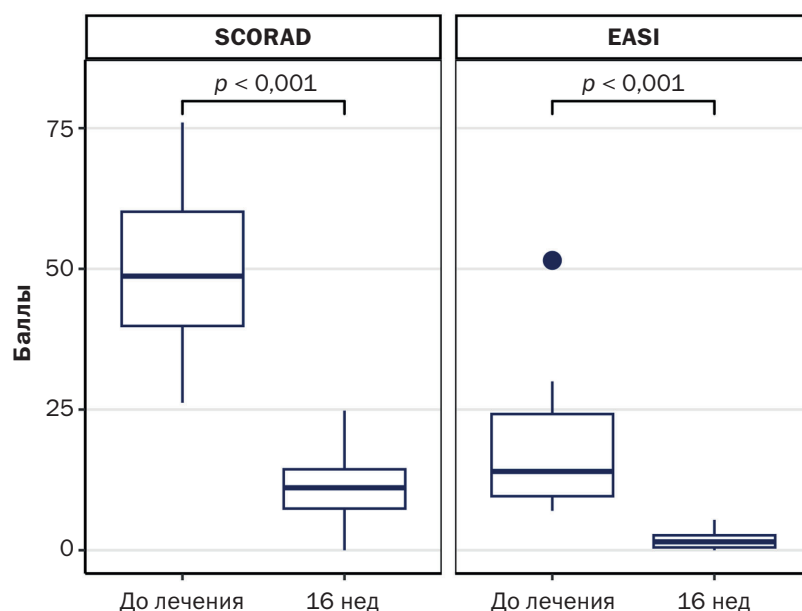


Рис. 4. Динамика показателей SCORAD и EASI
Fig. 4. Dynamics of SCORAD and EASI indicators

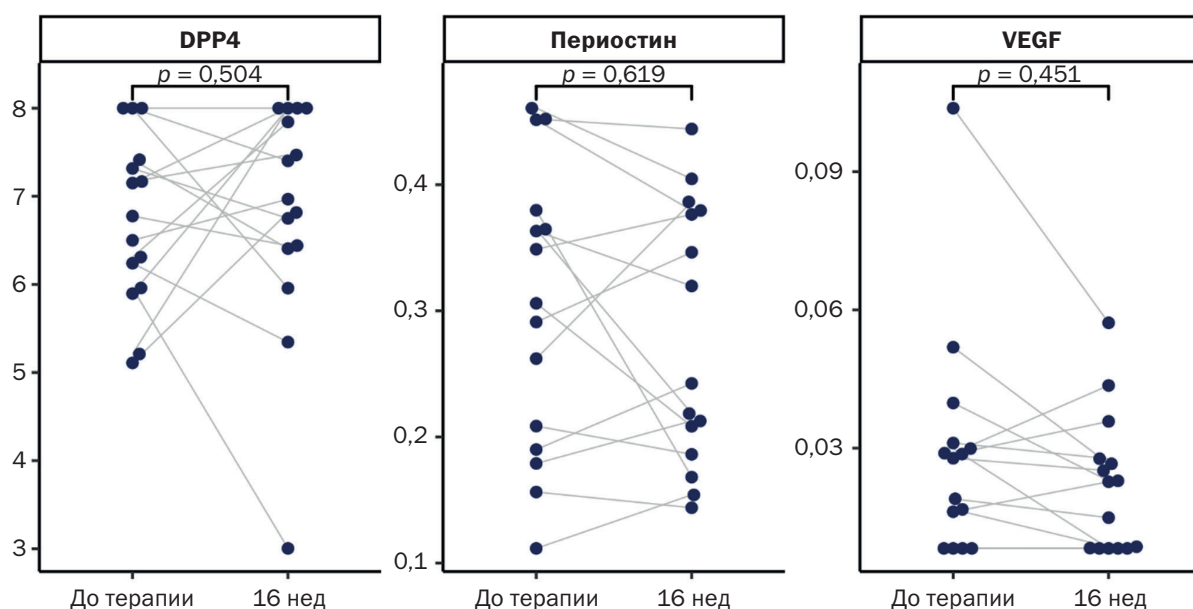


Рис. 5. Динамика уровня биомаркеров на фоне терапии дупилумабом
Fig. 5. Dynamics of biomarkers levels during dupilumab therapy

у всех пациентов (100%), а снижение $\geq 75\%$ — у 83% детей. На 52-й нед сохранялась положительная динамика по сравнению с исходными данными, однако у части пациентов, прекративших прием дупилумаба (отмечены пустыми кружками), наблюдалось повышение CDLQI (рис. 6).

До начала терапии медианное количество эозинофилов в периферической крови составляло 585 клеток/мкл (Q_1 – Q_3 : 480–620). Через 16 нед лечения медиана снизилась до 370 клеток/мкл (Q_1 – Q_3 : 285–930) ($p = 0,706$), что отражает тенденцию к уменьшению уровня эозинофилов на фоне терапии дупилумабом. Среднее изменение уровня эозинофилов составило 12,4%.

До начала терапии медианный уровень оксида азота (FeNO) составлял 21 ppb (Q_1 – Q_3 : 10–31). Через 16 нед

лечения медиана снизилась до 12 ppb (Q_1 – Q_3 : 9–15) ($p = 0,377$). Среднее изменение уровня оксида азота составило –20,9%, что указывает на уменьшение выраженности воспаления дыхательных путей на фоне терапии.

Уже до начала терапии у пациентов медианное значение теста по контролю над астмой АСТ было 23 (21,5, 23) балла, что соответствует контролируемой БА. На фоне терапии дупилумабом показатели АСТ сохранялись в пределах контролируемой БА на протяжении всего периода наблюдения и на 16-й нед составили 25 (24, 25) баллов. При оценке контроля над АР до начала терапии медиана ВАШ составляла 1,5 балла (Q_1 – Q_3 : 0–3,5). У большинства пациентов значения находились ниже 5 баллов, то есть АР в целом был контролируемым. Однако у нескольких пациентов показатель достигал

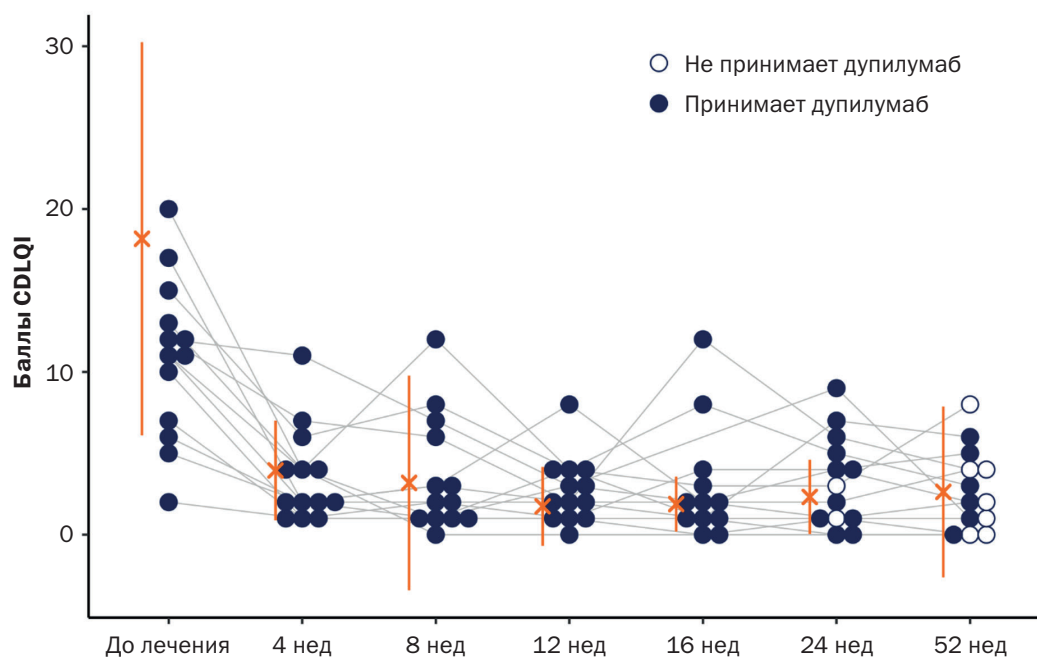


Рис. 6. Динамика показателя качества жизни CDLQI на фоне терапии дупилумабом
Fig. 6. Dynamics of the CDLQI indicator during dupilumab therapy

5 баллов, что соответствовало неконтролируемому АР. Через 16 нед терапии медианное значение снизилось до 0 баллов (Q_1-Q_3 : 0–0). У всех пациентов показатель оказался < 5 баллов, что свидетельствует о полном контроле симптомов АР. Разница между показателями до терапии и через 16 нед носила характер выраженной тенденции к снижению ($p = 0,058$). Также отмечены купирование симптомов болезни, нормализация эндоскопической картины и отсутствие эозинофилов в биоптате у одного пациента с ЭоЭ на фоне терапии дупилумабом.

Реакции в месте инъекции дупилумаба отметили 3 (13%) пациента: 2 (14%) беспокоила болезненность в месте инъекции, у 1 (6,7%) отмечался зуд; конъюнктивит беспокоил также 1 (6,7%) ребенка. Эритема и отек при введении зарегистрированы не были. Никто из пациентов не прервал лечения дупилумабом из-за возникновения побочных эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования показано, что терапия дупилумабом у детей с мультиморбидным атопическим фенотипом приводила к выраженному снижению клинической тяжести АтД уже к 4-й нед лечения с последующим стойким улучшением до 52-й нед по шкалам SCORAD и EASI. К 16-й нед все пациенты достигли SCORAD-50 и EASI-50, 80% — SCORAD-75, 100% — EASI-75, 60% — SCORAD-90 и 87% — EASI-90. На 24-й и 52-й нед у пациентов, продолжавших терапию дупилумабом, показатели SCORAD и EASI оставались низкими, подтверждая стойкий клинический эффект. У части пациентов, прекративших лечение, наблюдалось ухудшение, что отразилось в повышении индивидуальных значений шкал активности болезни. На фоне терапии отмечена тенденция к снижению уровней периостина (медианное изменение 8%) и VEGF (медианное изменение 10%) при стабильных значениях DPP4. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность

и безопасность дупилумаба, а также демонстрируют возможность использования биомаркеров для прогнозирования индивидуального ответа на терапию.

Ограничения исследования

Значимым ограничением явилось отсутствие возможности изучения биомаркеров активности АтД в коже.

Интерпретация результатов исследования

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности дупилумаба у детей с 6 мес до 17 лет 11 мес с мультиморбидным атопическим фенотипом, включая пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД.

Полученные нами данные согласуются с результатами международных исследований, в том числе проведенных в детской популяции. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III в Японии [6], включавшем пациентов в возрасте от 6 мес до 18 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД, недостаточно контролируемым стандартной терапией, на 16-й нед лечения дупилумабом ($n = 30$) достижение EASI-75 было отмечено у 43,3% пациентов против 18,8% в группе плацебо ($n = 32$) ($p = 0,0304$). В нашем исследовании доля пациентов, достигших EASI-75, была выше (100% к 16-й нед), что, вероятно, связано с более узкой выборкой (мультиморбидный атопический фенотип), интенсивным наблюдением и сопутствующей терапией. Однако ключевое сходство состоит в том, что терапия дупилумабом у детей сопровождается быстрым и стойким улучшением клинических проявлений АтД, уменьшением выраженности зуда и благоприятным профилем безопасности. В нашем исследовании динамика клинических показателей по шкалам SCORAD и EASI продемонстрировала определенные различия. Это можно объяснить особенностями самих инструментов оценки. EASI основана исключительно на объективной оценке площади и выраженности кожного поражения и считается более воспроизводимой и стандартизированной шкалой для клинических

исследований, что отражает быстрый и отчетливый ответ на терапию дупилумабом. В то же время SCORAD дополнительно включает субъективные параметры (интенсивность зуда, качество сна), которые в большей степени влияют на восприятие тяжести заболевания пациентом и его семьей, что имеет большое значение в педиатрической практике [7].

Особый интерес представляют данные по биомаркерам. В нашем исследовании на фоне терапии отмечена тенденция к снижению уровней периостина и VEGF, при этом уровень DPP4 оставался стабильным. Также выявлена тенденция к снижению количества эозинофилов в периферической крови (с медианы 585 клеток/мкл до 370 клеток/мкл) и медианы уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (с 21 до до 12 ppb) к 16-й нед терапии, что указывает на уменьшение активности эозинофильного воспаления. Эти данные дополняют результаты L.A. Besk и соавт. (2024), где у детей, получавших дупилумаб, к 16-й нед отмечено достоверное снижение TARC/CCL17 (с $-83,3\%$ до $-72,4\%$), общего IgE (с $-71,2\%$ до $-58,4\%$) и лактатдегидрогеназы (с $-26,2\%$ до $-9,8\%$) при минимальных изменениях числа эозинофилов [8]. Схожие результаты получены E. Kamphuis и соавт. (2022) в реальной клинической практике: через 28 нед лечения дупилумабом 61 ребенка с АтД среднетяжелого и тяжелого течения 75,4, 49,2 и 24,6% достигли EASI-50, EASI-75 и EASI-90 соответственно, наблюдалось снижение уровней TARC/CCL17, PARC, периостина, sIL-2R α и эотаксина-3 [9].

Совокупно эти данные подтверждают, что дупилумаб оказывает системное модулирующее действие на ключевые медиаторы Т2-воспаления, а динамика биомаркеров может служить дополнительным инструментом оценки терапевтического ответа. Учитывая полученные результаты, согласно дизайну исследования, планируется включение 30 пациентов (общее число — 45). В рамках дальнейшего анализа предполагается оценить динамику TARC у всей когорты, а также провести сопоставление изменений периостина, VEGF и DPP4 у всех включенных детей, что позволит более точно оценить роль указанных биомаркеров как возможных предикторов индивидуального ответа на терапию дупилумабом и повысит статистическую значимость полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия дупилумабом у детей с мультиморбидным атопическим фенотипом, включая среднетяжелый и тяжелый АтД, сопровождалась быстрым и стойким клиническим улучшением по шкалам SCORAD и EASI, а также значительным повышением качества жизни. К 16-й нед все пациенты достигли SCORAD-50 и EASI-50, большинство — SCORAD-75 и EASI-75, а часть — SCORAD-90 и EASI-90. На фоне лечения отмечались снижение уровней периостина и VEGF, тенденция к уменьшению эозинофилов, что отражает системное противовоспалительное действие препарата. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность дупилумаба у детей и подчеркивают перспективность использования биомаркеров для прогнозирования терапевтического ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2024. — 100 с. [Atopicheskii dermatit: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 100 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/265_3. Ссылка активна на 26.08.2025.

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Е. Эфендиева — участие в исследовательской работе, написание рукописи, редактирование рукописи.

Ю.Г. Левина — участие в исследовательской работе, написание рукописи, редактирование рукописи, окончательная доработка рукописи.

В.Г. Калугина — участие в научно-исследовательской работе, написание рукописи, составление списка литературы.

Е.А. Вишнева — участие в исследовательской работе, редактирование рукописи.

А.А. Алексеева — поисково-аналитическая работа, участие в научно-исследовательской работе.

П.А. Левин — статистическая обработка материала.

Л.С. Намазова-Баранова — руководитель исследовательской работы, научное редактирование, окончательное утверждение рукописи для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kamilla E. Efendieva — participation in research work, writing, and editing.

Julia G. Levina — participation in research work, writing, editing, and finalizing a manuscript.

Vera G. Kalugina — participation in research work, writing, and compiling a list of references.

Elena A. Vishneva — participation in research work and editing.

Anna A. Alekseeva — search and analytical work, participation in research work.

Pavel A. Levin — statistical processing of the material.

Leyla S. Namazova-Baranova — research supervisor, scientific editing, and final approval of the manuscript for publication.

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

Ю.Г. Левина

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

К.Е. Эфендиева

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

В.Г. Калугина

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

Е.А. Вишнева

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

А.А. Алексеева

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

П.А. Левин

<https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

Л.С. Намазова-Баранова

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

2. 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>

3. 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>
4. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>
5. Park CO, Kim SM, Lee KH, Bieber T. Biomarkers for phenotype-endotype relationship in atopic dermatitis: a critical review. *EBioMedicine*. 2024;103:105121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105121>
6. Ebisawa M, Kataoka Y, Tanaka A, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in Japanese pediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Allergol Int*. 2024;73(4):532–542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.04.006>
7. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1708–1710.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.052>
8. Beck LA, Muraro A, Boguniewicz M, et al. Dupilumab reduces inflammatory biomarkers in pediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(1):135–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.08.005>
9. 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>

Статья поступила: 29.08.2025, принята к печати: 16.12.2025

The article was submitted 29.08.2025, accepted for publication 16.12.2025

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

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

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

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

Левин Павел Александрович [**Pavel A. Levin**]; **e-mail:** pavel.levin@dgoi.ru

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