

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 615.5-002-056.43-078

Ларькова И.А.^{1,2}, Глухова Е.А.^{1,3,4}, Ревякина В.А.^{1,2}

Эффективность и безопасность иммунобиологической терапии atopического дерматита у детей

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 115446, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», 119991, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой», 125373, Москва, Россия;

⁴Университетская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

В обзоре показано, что atopический дерматит (АтД) является хроническим воспалительным заболеванием кожи, возникающим в раннем возрасте у детей с наследственной предрасположенностью. В основе патогенеза АтД у большинства пациентов лежит воспалительная реакция 2-го типа, заключающаяся в сложном взаимодействии Т-хелперов 2-го типа (Th2), врождённых лимфоидных клеток, гранулоцитов (включая эозинофилы, тучные клетки и базофилы), цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-4, -5, -13 и др.) и иммуноглобулина Е. ИЛ-4 и ИЛ-13 заслуживают особого внимания, поскольку влияют сразу на несколько звеньев патогенеза АтД. Оба цитокина взаимодействуют с α -цепью рецептора ИЛ-4. Именно данная молекула является мишенью для дупилумаба — первого генно-инженерного биологически активного препарата, показавшего высокую эффективность в лечении АтД у детей 6–18 лет. Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии у препарата как неспецифических (болезненность в месте инъекции, аллергическая реакция), так и специфических (конъюнктивиты, вторичные герпетические инфекции, эозинофилия) побочных реакций, что следует учитывать при назначении иммунобиологической терапии АтД.

Заключение. Иммунобиологическая терапия препаратом дупилумаб детей разного возраста со среднетяжёлым и тяжёлым течением АтД обеспечивает высокую клиническую эффективность и хорошую безопасность.

Ключевые слова: дети; atopический дерматит; дупилумаб; интерлейкин-4; интерлейкин-13; иммунобиологическая терапия

Для цитирования: Ларькова И.А., Глухова Е.А., Ревякина В.А. Эффективность и безопасность иммунобиологической терапии atopического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(1): 46–51. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-46-51>

Для корреспонденции: Ларькова Инна Анатольевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН «ФИЦ центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», inna_larkova@mail.ru

Участие авторов: Ларькова И.А. — концепция статьи и написание текста; Глухова Е.А. — сбор и подготовка материала; Ревякина В.А. — концепция статьи, редактирование; Ларькова И.А., Глухова Е.А., Ревякина В.А. — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.12.2021

Принята в печать 17.02.2022

Опубликована 15.03.2022

Inna A. Larkova^{1,2}, Evgeniya A. Glukhova^{1,3,4}, Vera A. Revyakina^{1,2}

The efficacy and safety of immunobiological therapy of atopical dermatitis in children

¹Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, 115446, Russian Federation;

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

³Z.A. Bashlyeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, 125373, Russian Federation;

⁴University Children's Clinical Hospital of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The review shows atopical dermatitis (AD) as a chronic inflammatory skin disease that develops in early childhood in infants with a hereditary predisposition. The inflammatory response type 2, including a complex interaction of type 2 T-helpers (Th2), congenital lymphoid cells, granulocytes (including eosinophils, mast cells and basophils), cytokines (IL-4, IL-5, IL-13 etc.) and immunoglobulin E (IgE) underlie at the base of the AD pathogenesis. IL-4 and IL-13 deserve special attention since they affect several links of pathogenesis at once. Both cytokines interact with receptors. Their critical subunit is the alpha chain of the IL-4 receptor. This molecule is the target for dupilumab, the first genetically engineered biologically active drug that demonstrated the high efficacy in the treatment of AD in 6 to 18-year children patients. At the same time, the data available in the literature indicates the drug to have both nonspecific (soreness at the injection site, allergic response) and specific (conjunctivitis, secondary herpetic infections, eosinophilia) adverse effects, which should be taken into account by practitioners when prescribing immunobiological therapy.

Conclusion. In randomised, double-blind, placebo-controlled trials in children of different ages with the moderate to severe course

of AD, immunobiological therapy with dupilumab has demonstrated high clinical efficacy in the form of a rapid remission of the disease and exemplary safety.

Keywords: *children; atopic dermatitis; dupilumab; IL-4; IL-13; immunobiological therapy*

For citation: Larkova I.A., Glukhova E.A., Revyakina V.A. The efficacy and safety of immunobiological therapy of atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(1): 46–51. (In Russian).
https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-46-51

For correspondence: *Inna A. Larkova*, MD, PhD, senior researcher, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation, inna_larkova@mail.ru

Contribution: Larkova I.A. — article concept and text writing; Glukhova E.A. — collection and processing of material; Revyakina V.A. — article concept, editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Larkova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>

Glukhova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>

Revyakina V.A., <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: December 24, 2021

Accepted: February 17, 2022

Published: March 15, 2022

Атопический дерматит (АтД) — хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи, возникающее в раннем возрасте у детей с наследственной предрасположенностью и характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации, морфологией очагов и кожным зудом. Во всем мире АтД страдают 20% детей и 2–8% взрослых [1]. В России в 2018 г. распространённость АтД составила 426,3 случая на 100 тыс. населения, среди детей в возрасте 0–14 лет — 1589,4, в возрасте 15–17 лет — 1134,0 [2].

АтД характеризуется частыми обострениями, изнуряющим зудом, ментальными расстройствами, нарушениями сна, сочетанием с такими атопическими болезнями, как бронхиальная астма, аллергический риносинусит, пищевая аллергия, что сказывается на снижении качества жизни больных и их близких [3]. Кроме того, лечение и уход за больными с АтД ложатся тяжёлым материальным бременем не только на семью, но и на общественное здравоохранение в целом.

АтД — мультифакторное заболевание, в основе патогенеза которого лежит взаимодействие генетически детерминированных дефектов кожного барьера и иммунного ответа, реализуемое при негативном влиянии окружающей среды [4]. Ведутся дискуссии, какой из звеньев патогенеза первичен, а какой — вторичен. Согласно гипотезе «внешнего» АтД дисфункция кожного барьера приводит к активации иммунной системы. По гипотезе «внутреннего» АтД, первичен дефект иммунных реакций, приводящий к нарушению целостности эпидермального барьера путём снижения синтеза структурных белков и липидов эпидермиса. Всё больше исследований подтверждают комплексное влияние обоих механизмов в патогенезе АтД [5].

Традиционные подходы к лечению тяжёлых и среднетяжёлых форм АтД включают местную терапию (эмоленты, топические кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, комбинированные топические средства), фототерапию и системную иммуносупрессивную тера-

пию, а именно глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты (циклоsporин А)¹. Системная иммуносупрессивная терапия эффективна у ряда пациентов с АтД, однако долгосрочное использование такого лечения ограничено плохим профилем безопасности, т.к. и глюкокортикостероиды, и циклоsporин А имеют серьёзные побочные эффекты, особенно при их длительном применении [6].

Молекулярные основы патогенеза АтД

В основе патогенеза АтД у большинства больных лежит Th2-воспаление. При этом аллергический иммунный ответ индуцируется и поддерживается при участии эпителиальных клеток, дендритных клеток, Т-клеток, врождённых лимфоидных клеток, эозинофилов, тучных клеток, базофилов, иммуноглобулина Е (IgE) и цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) -4, -5, -9, -13, -31, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) [7].

ИЛ-5 отвечает за созревание и рекрутирование эозинофилов [8]. ИЛ-9 способствует активации тучных клеток, гиперсекреции слизи [9]. Эпителиальные клетки кожи выполняют роль первой линии защиты от аллергенов, когда в ответ на их воздействие они высвобождают ИЛ-25, ИЛ-33, TSLP [11]. Эти цитокины непосредственно индуцируют выработку цитокинов 2-го типа. ИЛ-33 и TSLP также напрямую активируют тучные клетки [9]. TSLP стимулирует Th0-клетки и дендритные клетки на Th2-ответ, а также способствует пролиферации В-клеток [11].

ИЛ-4 индуцирует Th2-дифференцировку клеток и переключение на продукцию IgE, тогда как ИЛ-13 регулирует пролиферацию IgE-продуцирующих В-клеток [12, 13]. К тому же ИЛ-4 и ИЛ-13 уменьшают экспрессию эпидермального белка филаггрина, независимо от статуса его мутации, а также синтез других структурных белков (инволюкрина, кератина и лорикрина), керамидов и молекул клеточной адгезии (окклюдина и десмоглеинов). ИЛ-13-опосредованное воспаление в коже способствует фиброзному ремоделированию за счёт активации фибробластов и последующего отложения коллагена.

¹EADV. Consensus based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children. Part I. EDF-Guidelines; 2018. Available at: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>

Уровень ИЛ-13 в сыворотке крови тесно коррелирует с ИЛ-31, ответственным за развитие хронического зуда. Сложное взаимодействие клеточных и эффекторных молекул как врожденной, так и адаптивной иммунной системы управляет реакциями 2-го типа в коже. Цитокины эпителиального происхождения (ИЛ-25, -33, TSLP) важны в иницировании Th2-ответа, в то время как ИЛ-4, -5, -13 действуют как основные эффекторные и поддерживающие их функции медиаторы.

Влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 сразу на несколько звеньев патогенеза в поддержании хронического воспаления в коже при Th2-ответе обуславливает необходимость детального анализа взаимодействия данных цитокинов. Рецептор ИЛ-4 (ИЛ-4R) имеет гетеродимерное строение, состоящее из общей субъединицы с α -цепью (ИЛ-4R α), которая связывается с отдельными вспомогательными субъединицами. Так образуются 2 типа ИЛ-4R [14]:

- тип I ИЛ-4R α связывается с γ C-цепью. Данный тип рецептора экспрессируется на гемопоэтических клетках (лимфоцитах, макрофагах, моноцитах) и реализует передачу сигнала ИЛ-4;
- тип II ИЛ-4R α 2 связывается с низкоаффинной для ИЛ-13 субъединицей ИЛ-13R α 1. Образуется высокоаффинный рецептор для ИЛ-4 и ИЛ-13, расположенный на негемопоэтических клетках, таких как кератиноциты, волосные фолликулы, эпидермальные сальные железы, потовые железы, эпителиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, фибробласты и даже некоторые нейроны [14, 15].

Реализация сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 происходит путём трансфосфорилирования рецепторных субъединиц семейства янус-киназ (JAKs): JAK1, JAK3 и JAK2, связанных с цепями ИЛ-4R α , γ C и ИЛ-13R α 1 соответственно. Далее янус-киназы иницируют сложный каскад реакций, приводящий к реализации сигнальных программ цитокинов через активаторов транскрипции STAT6 и STAT3 [16, 17].

Эффективность таргетной терапии АтД препаратом дупилумаб

Анализ данных патофизиологии формирования АтД способствовал разработке целевого терапевтического подхода, который блокирует действие специфических для заболевания цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-13. Таким препаратом стал дупилумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело, IgG4, которое связывается с α -цепью рецептора ИЛ-4, тем самым блокируя передачу цитокининдуцированных сигналов от ИЛ-4 и ИЛ-13, что разрывает ключевые звенья патогенеза атопических болезней, в том числе АтД².

Впервые высокая эффективность анти-ИЛ-4/13-терапии дупилумабом была выявлена в ходе 3 основных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований (SOLO-1, SOLO-2 и CHRONOS) с участием 2119 пациентов в возрасте 18 лет и старше со среднетяжёлым и тяжёлым течением АтД. Для оценки эффективности лечения применялись следующие оценочные шкалы:

- общая оценка заболевания исследователем (IGA);

- индекс тяжести и площади экземы (EASI-75);
- шкала оценки выраженности зуда (NRS);
- шкала оценки степени тяжести АтД (SCORAD) [18].

На основании этих данных в 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило лечение взрослых пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формами АтД генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб³.

Позже были проведены 3 фазы клинических исследований у детей и подростков со среднетяжёлым и тяжёлым течением АтД, в которых эффективность лечения в течение 16 и 52 нед также оценивали с помощью IGA, EASI-75 и NRS [19]. Режим назначения дупилумаба зависел от массы тела (для подростков 12–17 лет — < 60 кг и $\geq$ 60 кг, для детей 6–11 лет — < 30 кг, $\geq$ 30 кг). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AD ADOL с участием 251 больного в возрасте 12–17 лет с АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения подростки получали дупилумаб в течение 16 нед. К 16-й неделе улучшение не менее чем на 75% от исходного значения по EASI-75 достигли 41,5% пациентов против 8,2% в группе плацебо. Чистая или почти чистая кожа (по шкале IGA — 0 или 1) была отмечена у 24,4% подростков, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед ($\geq$ 60 кг) или 200 мг 1 раз в 2 нед (< 60 кг) против 2,4% в группе плацебо, а не менее чем 4-балльное снижение показателей NRS достигли 36,6% против 4,8% соответственно. Значение SCORAD к концу 16-й недели исследования у больных, получавших анти-ИЛ-4/13-терапию, снижалось в среднем на 51,6 балла, тогда как в группе плацебо — на 17,6. При этом 92% пациентов имели как минимум одно сопутствующее аллергическое заболевание: 65,5% — аллергический ринит, 53,6% — бронхиальную астму (БА), 68% — пищевую аллергию.

Аналогичный анализ эффективности терапии дупилумабом с оценкой указанных выше показателей в течение 16 нед был проведён у 367 детей в возрасте 6–11 лет, при этом 91,7% пациентов имели как минимум одно коморбидное аллергическое заболевание: аллергический ринит (60,2%), БА (46,7%) или пищевую аллергию (64,4%). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AD PED по лечению дупилумабом в течение 16 нед 75,4% пациентов с массой тела менее 30 кг (дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед) против 27,9% в группе плацебо и 74,6% пациентов с массой тела 30 кг и более (дупилумаб в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед) против 25,8% в группе плацебо достигли улучшения не менее чем на 75% от исходного значения по EASI-75. Чистая или почти чистая кожа (по шкале IGA — 0 или 1) была отмечена у 29,5% пациентов с массой тела менее 30 кг против 13,1% в группе плацебо и у 39% пациентов с массой тела 30 кг и более против 9,7% в группе плацебо. Что касается показателей зуда, то не менее чем 4-балльного уменьшения зуда по шкале NRS к 16-й неделе лечения достигли 54,1% пациентов с массой тела менее 30 кг против 11,7% в группе плацебо и 61,4% па-

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 16.04.2021.

³Dupixent® (dupilumab). Highlights of prescribing information. US Food and Drug Administration 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761055s014bl.pdf

Зарегистрированная в России схема применения препарата дупилумаб у больных с АтД, БА и хроническим полипозным риносинуситом
The registered in the Russian Federation schedule for the use of the drug Dupilumab in patients with Atopic Dermatitis (AD), Bronchial asthma (BA), and chronic polypous rhinosinusitis (CPR)

Заболевание Disease	Группа пациентов Patients group	Схема применения Application scheme
АтД AD	Взрослые Adults	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед ¹ The initial dose is 600 mg, then 300 mg every 2 weeks ¹
	Дети 6–18 лет (с массой тела 30–60 кг) ² 6–18 year children with body weight of 30–60 kg ²	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед The initial dose is 400 mg, then 200 mg every 2 weeks
	Дети 6–18 лет (с массой тела 15–30 кг) ² 6–18-year children with body weight of 15–30 kg ²	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 4 нед The initial dose is 600 mg, then 300 mg every 4 weeks
БА Bronchial asthma	Взрослые и дети (≥ 12 лет) Adults and children ≥ 12 years old	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед ³ The initial dose is 400 mg, then 200 mg every 2 weeks ³
Хронический полипозный риносинусит Chronic polypous rhinosinusitis	Взрослые Adults	Начальная доза 300 мг, далее 300 мг каждые 2 нед The initial dose is 300 mg, then 300 mg every 2 weeks

Примечание. ¹При тяжёлом дерматите возможно еженедельное введение. ²При массе ребенка ≥ 60 кг используется схема для взрослых, кроме возможности еженедельного введения. ³В случае сочетания астмы и тяжёлого дерматита или стероидозависимой БА используется схема для дерматита (однократно 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед).

Note. ¹In severe dermatitis, weekly administration is possible. ²When the child's weight exceeds 60 kg, an adult scheme is used, except for the possibility of weekly administration. ³In the case of a combination of asthma and severe dermatitis or steroid-dependent asthma, a dermatitis regimen is used (once 600 mg, then 300 mg every 2 weeks).

циентов с массой тела 30 кг и более против 12,9% в группе плацебо. Значения SCORAD у детей с массой тела до 30 кг снижались на 65,3 балла против 28,9 балла в группе плацебо, у детей массой более 30 кг — на 62,7 балла против 30,7 балла в группе плацебо [20].

Анализ эффективности терапии дупилумабом в течение 52 нед у пациентов в возрасте 6–11 лет (AD PED OLE) и у больных 12–17 лет (AD ADOL OLE) на данный момент продолжается⁴. В июле 2021 г. завершены вторая и третья фазы исследования эффективности и безопасности применения препарата дупилумаб у детей с тяжёлой формой АтД в возрасте от 6 мес до 6 лет⁵. Имеются также первые отечественные данные по эффективности анти-ИЛ4/ИЛ13-терапии у детей с АтД, когда лечение проводилось в течение года и сопровождалось значимым улучшением симптомов заболевания на фоне снижения уровня общего IgE [21]. В ходе трёх фаз рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований DRI12544, QUEST и VENTURE с участием 2888 пациентов с БА (в возрасте 12 лет и старше) и исследований SINUS-24 и SINUS52 с участием 724 больных с хроническим полипозным риносинуситом (в возрасте 18 лет и старше) была доказана эффективность применения данного препарата у пациентов с другими атопическими заболеваниями, на основании чего дупилумаб был одобрен FDA для лечения пациентов, в том числе детей с БА и взрослых с полипозным риносинуситом [22]. В России терапия дупилумабом разрешена у взрослых и детей с АтД и

БА, а также у взрослых с хроническим полипозным риносинуситом (таблица).

Безопасность таргетной терапии АтД препаратом дупилумаб

В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований с проведением монотерапии дупилумабом (SOLO-1 и SOLO-2) и плацебо-контролируемого исследования CHRONOS с одновременным применением топических глюкокортикостероидов для лечения АтД у взрослых были выявлены следующие нежелательные явления: неспецифические (реакции в месте инъекции) и специфические (конъюнктивиты, вторичные герпетические инфекции, эозинофилия). Эти данные по изучению безопасности применения дупилумаба у детей с АтД в возрасте 6–18 лет были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов [18–22].

Поражения глаз. Причина развития конъюнктивитов, лефаритов, кератитов, зуда и сухости глаз, ассоциированные с инъекцией дупилумаба, ещё плохо изучены. Предполагают, что поражение глаз может быть связано с ИЛ-13-зависимым снижением количества бокаловидных клеток, эозинофильной инфильтрацией, повышенной активностью и увеличением количества клещей рода демодекс и другими цитокинопосредованными механизмами, возникшими в результате дисрегуляции иммунного ответа [23–25]. Интересно, что в рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследованиях пациенты с БА, хроническим полипозным риносинуситом и эозинофильным эзофагитом имели более низкую частоту встречаемости конъюнктивитов по сравнению с пациентами с АтД [26]. По данным метаанализа эффективности и безопасности дупилумаба у пациентов с АтД, конъюнктивиты оказались самым частым осложнением (26,1% от общего числа пациентов) [27]. Возможно, что тяжёлое течение АтД, наличие в анамнезе глазных болезней, а также высокие уровни в крови общего IgE, эозинофилов, тимус-активирующего хемокина (TARC) в совокупности являются

⁴Study to Assess the Long-term Safety of Dupilumab Administered in Participants ≥6 Months to <18 Years of Age With Atopic Dermatitis (AD). July 2, 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02612454?term=dupilumab&cond=Atopic+Dermatitis&draw=2&rank=3>

⁵Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dupilumab in Patients ≥6 Months to <6 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Liberty AD PRESCHOOL) (Liberty AD). September 29, 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434?term=dupilumab&cond=Atopic+Dermatitis&age=0&draw=2&rank=5>

факторами риска поражения глаз для больных, получающих терапию дупилумабом [25].

Вторичные герпетические инфекции. При сравнении безопасности топических ингибиторов кальциневрина (такролимуса и пимекролимуса) и дупилумаба не обнаружено значимой разницы ($p = 0,92$) в частоте герпетических инфекций (опоясывающий герпес, простой герпес и герпетическая экзема). С 2017 по 2019 г. в FDA было сообщено только об 1 случае герпетической экземы, связанном с терапией дупилумабом⁶. При этом не было выявлено значимых различий в частоте развития герпетической инфекции между пациентами, получавшими плацебо, и больными, получавшими дупилумаб (SOLO-1 — $p = 0,25$; SOLO-2 — $p = 0,93$; CHRONOS — $p = 0,94$) [28, 29]. Вероятно, случаи вирусных инфекций связаны с предрасположенностью пациентов с АТД к их развитию, а не с действием препарата [30].

Эозинофилия. У небольшого числа пациентов (менее 1%), получавших дупилумаб, была зарегистрирована транзиторная эозинофилия [31–33]. Гиперэозинофилию объясняют невозможностью миграции эозинофилов из крови в ткани путём опосредованного ингибирования синтеза эотаксинов (хемокина эозинофилов) и молекул адгезии эндотелиоцитов в результате блокирования передачи сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 под действием дупилумаба [33, 34]. Однако опубликован ряд клинических случаев лечения БА у взрослых, когда на фоне отмены анти-ИЛ-5-терапии и назначения дупилумаба у больных наблюдалась стойкая гиперэозинофилия с внезапным ухудшением течения БА, что напоминало течение эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Эти наблюдения показали, что значительная эозинофилия в крови после инициации анти-ИЛ-4/13-препарата не всегда носит доброкачественный характер [35].

Эритема лица и шеи. При назначении дупилумаба педиатры стали встречаться еще с одним нежелательным явлением — эритемой лица и шеи [36]. Патогенез процесса остаётся неизвестным. Поражение кожи открытых участков тела, безусловно, сказывается на качестве жизни пациента и может служить основанием для дисфории и даже развития депрессии, поэтому данной проблеме необходимо уделить особое внимание [37]. Предполагают, что подавление путей Th2-воспаления приводит к гиперактивации Т-хелперов 1 и 17 типов (Th1 и Th17), что может объяснить развитие Th1-опосредованных дерматозов (например, псориаза) [38–42]. Некоторые авторы называют эритему лица и шеи лекарственно-индуцированной розацеа, которая также обусловлена Th1- и Th17-воспалительной реакцией [43]. Другим предположением является то, что в основе развития эритемы лежит Th17-зависимое воспаление, индуцированное грибковой флорой *Malassezia furfur*, что объясняет локализацию эритемы и эффективность системной противогрибковой терапии [44–46].

Заключение

Иммунобиологическая терапия препаратом дупилумаб детей со среднетяжёлым и тяжёлым АТД является

патогенетической, имеет высокую клиническую эффективность в виде быстрого достижения ремиссии заболевания у больных разных возрастных групп, а также хорошую безопасность. В то же время имеющиеся данные свидетельствуют о наличии у препарата как неспецифических (болезненность в месте инъекции, аллергическая реакция), так и специфических (конъюнктивиты, вторичные герпетические инфекции, эозинофилия) побочных реакций, что следует учитывать практикующим врачам при назначении лечения дупилумабом.

Литература

(п.п. 1; 3; 5–20; 22–44 см. References)

2. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95(4): 8–23. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23>
4. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: достижения и перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(2): 99–107. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-2-99-107>
21. Ревякина В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д., Мухомых В.А., Мельникова К.С. Клинический случай применения препарата Дупилумаб у ребёнка с атопическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал*. 2021; 18(2): 115–22. <https://doi.org/10.36691/RJA1424>
45. Смирнова Г.И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 2: 49–56.
46. Смирнова Г.И., Корсунский А.А. Нарушения микробиоты кожи и формирование атопического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4): 243–50. <https://doi.org/10.18810/1560-9561-2019-22-4-243-250>

References

1. Rasheed Z., Zedan K., Saif G.B., Salama R.H., Salem T., Ahmed A.A., et al. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in pediatric patients: correlation with flaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E. *Clin. Mol. Allergy*. 2018; 16: 23. <https://doi.org/10.1186/s12948-018-0102-y>
2. Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019; 95(4): 8–23. (in Russian)
3. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2016; 15(1): 35–50. <https://doi.org/10.1038/nrd4624>
4. Smirnova G.I. Current concepts of atopic dermatitis in children: problems and prospects. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2017; 20(2): 99–107. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2017-20-2-99-107> (in Russian)
5. Leung D.Y., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014; 134(4): 769–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.008>
6. Tameez Ud. Din. A., Malik I., Arshad D., Tameez Ud. Din. A. Dupilumab for atopic dermatitis: the silver bullet we have been searching for? *Cureus*. 2020; 12(4): e7565. <https://doi.org/10.7759/cureus.7565>
7. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T., Casale T.B., et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 137(5): 1347–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.010>
8. Meng Y., Wang C., Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy*. 2019; 74(12): 2320–8. <https://doi.org/10.1111/all.14067>
9. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Cramer R., et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138(4): 984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>
10. Xiong Y., Cui X., Li W., Lv J., Du L., Mi W., et al. BLT1 signaling in epithelial cells mediates allergic sensitization via promotion of IL-33 production. *Allergy*. 2019; 74(3): 495–506. <https://doi.org/10.1111/all.13656>

⁶U.S. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Accessed April 16, 2020. Available at: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis>

11. Boonpiyathad T., Sozener Z.C., Satitsuksanoa P., Akdis C.A. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin. Immunol.* 2019; 46: 1013–33. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101333>
12. Sugita K., Steer C.A., Martinez-Gonzalez I., Altunbulakli C., Morita H., Castro-Giner F., et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2018; 141(1): 300–10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.038>
13. Sugita K., Altunbulakli C., Morita H., Sugita A., Kubo T., Kimura R., et al. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13. *Allergy.* 2019; 74(12): 2534–7. <https://doi.org/10.1111/all.13935>
14. Morrison B.E., Marcondes M.C., Nomura D.K., Sanchez-Alavez M., Sanchez-Gonzalez A., Saar I., et al. Cutting edge: IL-13R α 1 expression in dopaminergic neurons contributes to their oxidative stress-mediated loss following chronic peripheral treatment with lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 2012; 189(12): 5498–502. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102150>
15. Lowenthal J.W., Castle B.E., Christiansen J., Schreurs J., Rennick D., Arai N., et al. Expression of high affinity receptors for murine interleukin 4 (BSF-1) on hemopoietic and nonhemopoietic cells. *J. Immunol.* 1988; 140(2): 456–64.
16. Ma B., Wu Y., Chen B., Yao Y., Wang Y., Bai H., et al. Cyanidin-3-O- β -glucoside attenuates allergic airway inflammation by modulating the IL-4R α -STAT6 signaling pathway in a murine asthma model. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 69: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.008>
17. Roy B., Bhattacharjee A., Xu B., Ford D., Maizel A.L., Cathcart M.K. IL-13 signal transduction in human monocytes: phosphorylation of receptor components, association with Jaks, and phosphorylation/activation of Stats. *J. Leukoc. Biol.* 2002; 72(3): 580–9.
18. Wollenberg A., Beck L.A., Blauvelt A., Simpson E.L., Chen Z., Chen Q., et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (Liberty ad solo 1, liberty ad solo 2, liberty ad chronos). *Br. J. Dermatol.* 2020; 182(5): 1120–35. <https://doi.org/10.1111/bjd.18434>
19. Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Boguniewicz M., Sher L., Gooderham M.J., 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: 44–56. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
20. Paller A.S., Siegfried E.C., Thaçi D., Wollenberg A., Cork M.J., Arkwright P.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): 1282–93. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>
21. Revyakina V.A., Lar'kova I.A., Kuvshinova E.D., Mukhortykh V.A., Mel'nikova K.S. Case report of the dupilumab applying in atopic dermatitis child. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2021; 18(2): 115–22. <https://doi.org/10.36691/RJA1424> (in Russian)
22. Thibodeaux Q., Smith M.P., Ly K., Beck K., Liao W., Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2019; 15(9): 2129–39. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1582403>
23. Bakker D.S., Ariens L.F.M., van Luijk C., van der Schaft J., Thijs J.L., Schuttelaar M.L.A., et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2019; 180(5): 1248–9. <https://doi.org/10.1111/bjd.17538>
24. Thyssen J.P. Could conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab be caused by colonization with *Demodex* and increased interleukin-17 levels? *Br. J. Dermatol.* 2018; 178(5): 1220. <https://doi.org/10.1111/bjd.16330>
25. Akinlade B., Guttman-Yassky E., de Bruin-Weller M., Simpson E.L., Blauvelt A., Cork M.J., et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br. J. Dermatol.* 2019; 181(3): 459–73. <https://doi.org/10.1111/bjd.17869>
26. Bansal A., Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Blauvelt A., de Bruin-Weller M., et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials for adolescents with atopic dermatitis or asthma. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021; 22(1): 101–15. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00577-1>
27. Halling A.S., Loft N., Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Thyssen J.P. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021; 84(1): 139–47. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.051>
28. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., Cather J.C., Weisman J., Pariser D., et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10086): 2287–303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1)
29. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J., et al. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(24): 2335–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>
30. Wang Y., Jorizzo J.L. Retrospective analysis of adverse events with dupilumab reported to the United States Food and Drug Administration. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021; 84(4): 1010–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.042>
31. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(26): 2486–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
32. Uchida H., Kamata M., Mizukawa I., Watanabe A., Agematsu A., Nagata M., et al. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: a single-centre retrospective study. *Br. J. Dermatol.* 2019; 181(5): 1083–5. <https://doi.org/10.1111/bjd.18163>
33. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(26): 2475–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
34. Yamauchi T., Sasaki S., Lee E.S., Tamura T., Seki M., Miwa T., et al. Dupilumab treatment ameliorates clinical and hematological symptoms, including blood eosinophilia, in patients with atopic dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 2021; 60(2): 190–5. <https://doi.org/10.1111/ijd.15183>
35. Eger K., Pet L., Weersink E.J.M., Bel E.H. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9(7): 2913–5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.042>
36. Waldman R.A., DeWane M.E., Sloan B., Grant-Kels J.M. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 82(1): 230–2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.026>
37. Egeberg A., Thyssen J.P. Factors associated with patient-reported importance of skin clearance among adults with psoriasis and atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 81(4): 943–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.018>
38. Fowler E., Silverberg J.I., Fox J.D., Yosipovitch G. Psoriasisiform dermatitis after initiation of treatment with dupilumab for atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2019; 30(3): 234–6. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000481>
39. Varma A., Levitt J. Dupilumab-induced phenotype switching from atopic dermatitis to psoriasis. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(3): 217–8. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.01.012>
40. Safa G., Paumier V. Psoriasis induced by dupilumab therapy. *Clin. Exp. Dermatol.* 2019; 44(3): 49–50. <https://doi.org/10.1111/ced.13901>
41. Stout M., Guitart J., Tan T., Silverberg J.I. Psoriasis-like Dermatitis Developing in a patient with atopic dermatitis treated with Dupilumab. *Dermatitis.* 2019; 30(6): 376–8. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000509>
42. Buhl T., Sulk M., Nowak P., Buddenkotte J., McDonald I., Aubert J., et al. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of th1/th17 pathways. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135(9): 2198–208. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.141>
43. de Beer F.S.A., Bakker D.S., Haec I., Ariens L., van der Schaft J., et al. Dupilumab facial redness: Positive effect of itraconazole. *JAAD Case Rep.* 2019; 5(10): 888–91. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.07.020>
44. Sparber F., De Gregorio C., Steckholzer S., Ferreira F.M., Dolowschiak T., Ruchti F., et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell. Host. Microbe.* 2019; 25(3): 389–403.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.002>
45. Smirnova G.I. Atopic dermatitis and skin infections in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2014; (2): 49–56. (in Russian)
46. Smirnova G.I., Korsunskiy A.A. Disorders of skin microbiota and formation of atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2019; 22(4): 243–50. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2019-22-4-243-250> (in Russian)

Сведения об авторах:

Глухова Евгения Александровна, врач-дерматовенеролог Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, УДКБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru; **Ревякина Вера Афанасьевна**, доктор мед. наук, проф., Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 5356797@mail.ru