https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2622

Н.Н. Мурашкин[1, 2, 3], Л.А. Опрятин[1], Е.С. Павлова[1], Р.В. Епишев[1], А.И. Материкин[1], Р.А. Иванов[1], А.А. Савелова[1], М.А. Леонова[1]

[1] НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[3] ЦГМА, Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность дупилумаба при тяжелом атопическом дерматите у детей в возрасте до 6 лет: два клинических случая

Контактная информация:
Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** m_nn2001@mail.ru
Статья поступила: 30.06.2023, **принята к печати:** 10.10.2023

Обоснование. *Атопический дерматит (АтД) в большинстве случаев манифестирует в первый год жизни. Ранняя манифестация болезни ассоциирована с развитием сопутствующих атопических состояний в рамках феномена «атопического марша». Патогенез АтД связан с наличием генетической предрасположенности, дисфункцией эпидермального барьера, а также иммунной дисрегуляцией. Именно Т2-воспаление, определяющее весь иммунный каскад воспалительных реакций, обусловливает необходимость ранней медикаментозной интервенции с целью модификации течения болезни.* ***Описание клинического случая.*** *В статье представлено описание двух клинических случаев тяжелого АтД у детей в возрасте до 6 лет. В обоих случаях лечение проведено с применением генно-инженерного биологического препарата дупилумаб. На фоне непрерывной терапии в течение 4–5 мес удалось купировать кожные проявления болезни.* ***Заключение.*** *АтД, манифестирующий в младенческом возрасте, ассоциирует с высоким риском развития в старшем возрасте других заболеваний атопического спектра. Своевременное назначение биологической терапии позволяет воздействовать на иммунную дисрегуляцию, тем самым помогая предотвратить развитие сопутствующих атопических состояний.*
Ключевые слова: *дети, атопический дерматит, диагностика, лечение, дупилумаб, полиморбидность*

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А., Савелова А.А., Леонова М.А. Эффективность и безопасность дупилумаба при тяжелом атопическом дерматите у детей в возрасте до 6 лет: два клинических случая. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(5):443–449. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2622

Nikolay N. Murashkin[1, 2, 3], Leonid A. Opryatin[1], Ekaterina S. Pavlova[1], Roman V. Epishev[1], Alexandr I. Materikin[1], Roman A. Ivanov[1], Alena A. Savelova[1], Maria A. Leonova[1]

[1] National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Dupilumab Efficacy and Safety in Severe Atopic Dermatitis in Children under 6 Years of Age: Two Clinical Cases

Background. *Atopic dermatitis (AD) manifests during the first year of life in majority of all cases. The early disease onset is associated with the development of comorbid atopic conditions within the «atopic march» phenomenon. The AD pathogenesis is associated with genetic predisposition, epidermal barrier dysfunction, and immune dysregulation. T2-inflammation specifically determines the entire immune cascade of inflammatory reactions, and, thus, dictates the need of early drug intervention to modify the disease course.* ***Clinical case description.*** *This article presents two clinical cases of severe AD in children under 6 years of age. The treatment of both cases included genetically engineered biologic drug dupilumab. Continuous therapy for 4–5 months made it possible to relieve the skin manifestations of the disease.* ***Conclusion.*** *AD, manifesting in infancy, is associated with high risk of developing other atopic spectrum diseases in older age. The timely onset of biological therapy allows us to affect immune dysregulation, and thereby to prevent the comorbid atopic conditions development.*
Keywords: *children, atopic dermatitis, diagnosis, treatment, dupilumab, polymorbidity*

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Pavlova Ekaterina S., Epishev Roman V., Materikin Alexandr I., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Leonova Maria A. 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

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — это хроническое воспалительное заболевание, которое может предшествовать развитию других атопических состояний, включая бронхиальную астму, аллергический ринит и пищевую аллергию, что в последние десятилетия именуется «атопическим маршем» [1]. Распространенность АтД у детей варьирует, по разным данным, от 1,7 до 32,8% [2]. У 80% пациентов с АтД заболевание манифестирует в первые годы жизни [3]. Развитие АтД обусловлено генетической предрасположенностью, дисфункцией эпидермального барьера, иммунной дисрегуляцией и нарушением микробиома кожи [4]. Иммунная дисрегуляция — важный фактор, играющий первостепенную роль в цепочке иммунного каскада воспалительной реакции как системно, так и в коже. Развитие АтД у детей в первую очередь связано именно с Т2-иммунным ответом [5], высокая интенсивность которого вызвана ускоренным формированием иммунной системы, и в частности трансформацией наивных Т-клеток в клетки памяти [6]. В пуповинной крови детей, у которых в последующем развился АтД, отмечается относительно низкое количество Th1 и высокое — Th2, что ассоциировано с действием эпигенетических факторов и, соответственно, зависит от влияния факторов окружающей среды [7]. Аналогичное соотношение Th1/Th2 определено и в младших возрастных группах детей с АтД [8, 9], тогда как у взрослых в связи с хроническим течением болезни активируются пути Th1-воспаления, увеличивается экспрессия интерферона гамма (IFN-γ) [9, 10].

Активация Т2-клеток приводит к увеличению миграции в кожу воспалительных клеток, хемокин-зависимых Т-лимфоцитов и эозинофилов, подавлению дифференцировки кератиноцитов, праймингу и активации тучных клеток, снижению синтеза белков эпидермального барьера [11]. Возникающее воспаление влечет за собой нарушение микробиома кожи в результате увеличения колонизации кожи *Staphylococcus aureus* и снижения их элиминации из нее [12].

Ключевыми цитокинами Т2-воспаления являются интерлейкины (IL) -4, -5, -9, -13 и -31, синтезируемые в основном клетками иммунной системы, а также IL-25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин, продуцируемые тканевыми и эпителиальными клетками [13]. Однако главными участниками Т2-иммунного ответа являются IL-4 и IL-13. IL-4 способствует дифференцировке и пролиферации наивных Т-хелперов в сторону фенотипа клеток Th2, тогда как IL-13 оказывает плейотропное действие на воспаление и вместе с IL-4 снижает барьерную функцию кожи [14, 15]. Кроме того, IL-4 и IL-13 влияют на В-клетки, продуцирующие IgE, способствуя таким образом развитию фиброза тканей и возникновению зуда [16, 17]. IL-5, ключевой регулятор эозинофилов, отвечает как за их рост, так и за дифференцировку, выживание и мобилизацию [18].

Повышение продукции провоспалительных цитокинов способствует формированию дефекта кожного барьера в результате подавления экспрессии структурных белков кожи (филаггрина, лорикрина, инволюкрина), ингибирования антимикробных пептидов, подавления синтеза липидов [19]. Нарушение целостности кожного барьера позволяет бактериям, в том числе *S. aureus*, а также аллергенам проникать в кожу, что приводит, с одной стороны, к присоединению вторичной инфекции, а с другой — к сенсибилизации к аллергенам [20, 21]. *S. aureus* колонизирует кожу 60–100% пациентов с АтД по сравнению с 5–30% здоровых людей [22]. При этом *S. aureus* накапливается в лизосомах кератиноцитов с помощью белков клеточной стенки бактерий и посредством активации толл-подобных рецепторов TLR9 увеличивает экспрессию IL-1α [23].

Одним из основных клинических симптомов АтД является изнуряющий кожный зуд, приводящий к экскориациям, повреждающим эпителиальный барьер и поддерживающим воспалительную реакцию [24]. Развитие зуда обусловлено действием ряда иммунных медиаторов, что приводит к нейрокожным анатомическим изменениям. У пациентов с атопическим дерматитом эпидермис и дерма характеризуются повышенной плотностью чувствительных нервных волокон с нарушенной экспрессией нейропептидов, нейротрофинов и нейромедиаторов [25]. В последние годы раскрыты новые механизмы возникновения зуда в аспекте Т2-воспаления. Установлено, что в данном процессе критическая роль принадлежит базофилам, продуцирующим IL-4 на фоне активации аллерген-специфических IgE. При этом зуд вызывается посредством передачи сигналов лейкотриена без задействования в процесс тучных клеток [26, 27]. Развитие хронического зуда, в противоположность острому, связано с негистаминергическими нервными волокнами и путями передачи сигнала через IL-4Rα и IL-31R [28, 29].

В коже пациентов с АтД в большом количестве определяется IL-31, который также является ключевым медиатором зуда у детей. Этот цитокин не только стимулирует сенсорные нервные волокна, но также способствует их удлинению и росту [30]. Сигналы от рецептора IL-31 действуют на янус-киназы (JAK) 1 и 2 [31, 32]. Th2-клетки — основные источники IL-31. IL-4 приводит к активации рецепторов H4 (H4R) на CD4^{+} Th2-клетках, повышая продукцию ими IL-31 [33]. IL-4 и IL-13 могут непосредственно оказывать влияние на сенсорные нейроны, тем самым стимулируя зуд [28, 34]. Повышенная экспрессия гена IL-4Rα была выявлена в части нейронов, в которых соответственно IL-4 усиливает реакцию на пруритогены, включая IL-31, гистамин и хлорохин [28]. Таким образом, показано, что IL-4Rα, ответственный за формирование нервной гиперчувствительности, способен усиливать зуд у пациентов с АтД.

Учитывая вышесказанное, в лечении пациентов с АтД могут быть целесообразны терапевтические стратегии, направленные на подавление Т2-воспаления. Дупилумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое обладает свойством двойного ингибирования передачи сигнала IL-4 и IL-13, специфически связываясь с общим для них компонентом рецептора IL-4Rα, что приводит к подавлению передачи сигналов IL-4 и IL-13 [35]. Дупилумаб зарегистрирован на территории Российской Федерации для лечения АтД среднетяжелого и тяжелого течения у детей от 6 мес и старше [36].

В настоящей работе представлено применение дупилумаба в младшей возрастной группе, в частности с 6 мес жизни. Патогенетическая терапия в ранние сроки от начала заболевания может позволить снизить вероятность персистирования АтД, а также предотвратить развитие полиморбидных состояний.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

О пациентке

Девочка М., возраст 4 года, госпитализирована с жалобами на распространенные высыпания по всему кожному покрову, выраженный кожный зуд, нарушение сна.

Анамнез болезни. Со слов матери, высыпания появились в возрасте 1 мес. В возрасте 1,5 лет по результатам исследования методом иммунофлуоресценции ImmunoCAP на наличие специфических IgE выявлена сенсибилизация к яичному белку (25,7 Ед/мл), коровьему молоку (4,82 Ед/мл), муке пшеничной (1,08 Ед/мл), клейковине (1,2 Ед/мл) и казеину (2,08 Ед/мл), неоднократно

Рис. 1. Девочка М., возраст 4 года, с АтД. Генерализованный кожный патологический процесс с поражением лица, туловища и конечностей
Fig. 1. Girl M., 4 years old, AD. Generalized skin lesion involving face, body, and limbs

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

отмечалась аллергическая крапивница на фоне употребления куриного яйца, коровьего молока. Выставлен диагноз: «Атопический дерматит. Множественная пищевая аллергия». Течение заболевания волнообразное, с кратковременным незначительным улучшением при госпитализации в стационар по месту жительства и применении системных глюкокортикоидов.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности (без осложнений), первых естественных родов, длина тела при рождении — 52 см, масса тела — 3650 г. Рос и развивался в соответствии с возрастом. На искусственном вскармливании с 2 мес. Наследственный анамнез не отягощен.

Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс имел распространенный, симметричный характер, локализовался на лице, туловище и конечностях, был представлен многочисленными эритематозно-сквамозными высыпаниями, экскориированными папулами, покрытыми геморрагическими корками, генерализованным мелкопластинчатым шелушением, лихенификацией (рис. 1). Рисунок на коже ладоней характеризовался гиперлинейностью. На коже кубитальных и подколенных складок, а также в области лучезапястных суставов визуализировалась выраженная лихенификация. На коже нижнего века определялись типичные складки Денни – Моргана.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови в первый день госпитализации: повышение количества эозинофилов до $1{,}9 \times 10^9$/л (норма $0{,}1–0{,}6 \times 10^9$/л).

Биохимический анализ крови в первый день госпитализации: повышение концентрации общего IgE до 6413 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл).

Клинический анализ мочи в первый день госпитализации: без патологических изменений.

Микробиологическое исследование на второй *день госпитализации:* посев на флору отделяемого из носовой полости выявил умеренный рост *S. aureus*, на коже — скудный рост *S. aureus*.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости на второй день госпитализации: без значимых отклонений.

Предварительный диагноз

Атопический дерматит (детская форма), распространенный, стадия обострения, тяжелое течение. Вульгарный ихтиоз. Пищевая аллергия.

Динамика и исходы

На 2-й нед госпитализации пациентку консультировал аллерголог. На основании выявленной сенсибилизации, а также анамнестических данных обострения кожного заболевания на фоне нарушения гипоаллергенной диеты был подтвержден диагноз «пищевая аллергия».

Во время стационарного лечения пациентке были назначены системные глюкокортикоиды: преднизолон 50 мг в/в струйно в течение 5 сут, а также антигистаминные препараты, топические глюкокортикоиды, влажные обертывания, эмоленты. На фоне проводимого лечения наблюдалась нестойкая ремиссия в виде непродолжительного периода (2 нед) освобождения кожного покрова от высыпаний.

Пациентка повторно госпитализирована спустя 3 мес в связи с обострением в виде генерализации эритематозно-сквамозных высыпаний, проведено лечение топическими глюкокортикоидами, антигистаминными препаратами, эмолентами. Проведены фототерапия — курс узкополосной средневолновой УФ-терапии UVB 311 нм и курс общих лекарственных ванн. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне применяемого лечения, тяжестью течения кожного процесса, а также множественной сенсибилизацией к пищевым аллергенам была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб 300 мг подкожно с дальнейшим введением препарата по схеме 300 мг 1 раз в 4 нед. На фоне проводимой терапии удалось достигнуть ремиссии кожного процесса через 5 мес. Со слов матери, снизилась частота эпизодов пищевой аллергии на фоне применяемой терапии. Побочных эффектов не наблюдалось (рис. 2).

Прогноз

Прогноз благоприятный. На фоне терапии дупилумабом и постоянного применения эмолентов через 8 мес отмечалась положительная динамика в виде отсутствия высыпаний.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

О пациенте

Мальчик Л., возраст 8 мес, поступил с жалобами на генерализованные высыпания, выраженный кожный зуд, беспокойность.

Анамнез болезни. Со слов матери, высыпания отмечаются с 3 мес жизни. При обращении к дерматологу по месту жительства были назначены терапия топическими ингибиторами кальциневрина, местными кортикостероидами, как монокомпонентными, так и в комбинации с антибактериальными препаратами, эмоленты, антигистаминные препараты — с недостаточным положительным эффектом. При попытке введения прикорма (кабачок, брокколи, картофель) отмечалось выраженное обострение в виде появлении новых высыпаний, в связи с чем на момент поступления в дерматологическое отделение находился на исключительно грудном вскармливании.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности (без осложнений), первых естественных родов, длина тела при рождении — 54 см, масса тела — 3800 г. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Наследственный анамнез: у обоих родителей атопические заболевания (бронхиальная астма у отца, аллергический ринит у матери).

Рис. 2. Пациентка М., возраст 4 года, с АтД. Регресс высыпаний через 5 мес терапии дупилумабом
Fig. 2. Girl M., 4 years old, AD. Rashes regression 5 months after dupilumab therapy

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс представлен эритродермией. На фоне генерализованной эритемы и выраженного ксероза отмечены многочисленные папулы, покрытые геморрагическими корками, линейные экскориации (рис. 3). На коже волосистой части головы крупнопластинчатое шелушение. Субъективно — выраженный кожный зуд, нарушение сна.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови в первый день госпитализации: повышение количества эозинофилов до $2{,}3 \times 10^9$/л (норма $0{,}1–0{,}6 \times 10^9$/л).

Рис. 3. Пациент Н., возраст 8 мес, с АтД. Кожный патологический процесс в состоянии эритродермии
Fig. 3. Boy N., 8 months, AD. Skin lesion, erythroderma

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Биохимический анализ крови в первый день госпитализации: повышение концентрации общего IgE > 2000 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл).

Определение специфических IgE методом иммунофлуоресценции: яичный белок — 15,86 Ед/мл, гречиха — 1,94 Ед/мл, соя — 1,68 Ед/мл, коровье молоко — 7,35 Ед/мл, мясо индейки — 0,38 Ед/мл, пшеница — 17,9 Ед/мл, клейковина — 23,9 Ед/мл. Факт наличия множественной сенсибилизации к пищевым аллергенам в таком раннем возрасте является крайне неблагоприятным фактором развития персистирующей формы АтД и предиктором «атопического марша».

Клинический анализ мочи в первый день госпитализации: без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости на второй день госпитализации: без значимых отклонений.

Предварительный диагноз

Атопический дерматит (младенческая форма), распространенный, стадия обострения, тяжелое течение. Пищевая аллергия.

Динамика и исходы

Пациента консультировали диетолог и аллерголог, подтвержден диагноз «пищевая аллергия». Учитывая тяжелое течение заболевания, наличие поливалентной сенсибилизации, отсутствие положительной динамики на фоне применяемого лечения местными препаратами, была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб в дозировке 200 мг подкожно с дальнейшим введением препарата по схеме 200 мг 1 раз в 4 нед. Через 4 мес на фоне проводимой терапии удалось достигнуть регресса высыпаний, отсутствовали эпизоды аллергических реакций на введение новых продуктов питания (рис. 4).

Прогноз

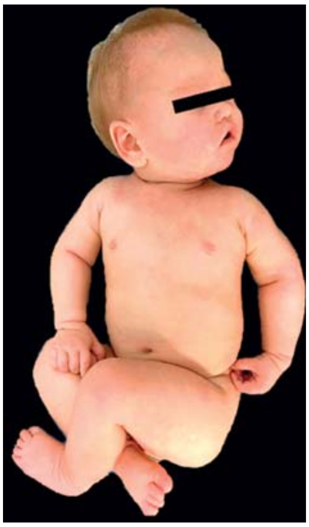
Прогноз благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленных клинических случаях продемонстрирована эффективность патогенетической терапии препаратом дупилумаб у детей до 6 лет. Торпидное течение заболевания, наличие коморбидной патологии, а также полисенсибилизации, являющейся крайне неблагоприятным фактором развития персистирующей формы АтД и предиктором «атопического марша», диктовали необходимость системного лечения ингибитором IL-4 и IL-13.

По данным исследования EPI-CARE, более 6% детей с АтД в возрасте от 6 мес до 6 лет страдают тяжелой формой заболевания [37]. В настоящее время предполагается наличие уникальных различающихся эндотипов у младенцев и детей, подростков и взрослых с АтД [38]. При рождении как у здоровых новорожденных, так и у пациентов с АтД иммунный ответ организма сопровождается активацией преимущественно Th2-клеток и, напротив, низким уровнем активации Th1-клеток и соответственно низким уровнем продукции IFN-γ [38]. С возрастом течение АтД приобретает черты хронической болезни — влияние Th2- и Th22-зависимых механизмов иммунного ответа усиливается наряду с активацией Th1-звена иммунной системы и увеличением продукции IFN-γ [38]. Активность Т2-иммунного ответа при АтД обусловливает характерную клиническую симптоматику болезни — наличие экзематозного поражения кожи, лихенификации, интенсивного зуда и нарушения сна [38]. Именно у детей младшего возраста, то есть при ранней манифестации АтД, и при длительном персистировании кожного процесса высок риск атопической полиморбидности, включающей в себя АтД, бронхиальную астму, пищевую аллергию, аллергический ринит. Более того, для пациентов с таким фенотипом характерен высокий риск сопутствующих Т2-опосредованных аллергических состояний (аллергический ринит, пищевая аллергия, бронхиальная астма) [39]. Примерно у 20% пациентов с ранним дебютом АтД к 7-му году жизни развивалась персистирующая форма заболевания [40]. Чаще сохранялись симптомы заболевания в подростковом периоде у детей с тяжелым течением АтД в возрасте до 2 лет [41]. Факторы наследственности (наличие бронхиальной астмы у ближайших родственников, аллергические заболевания у обоих родителей) повышают вероятность развития персистирующей формы АтД в 5 раз [4]. Возможными предикторами персистирования АтД в детском возрасте являются тяжелое течение АтД в возрасте до 3 лет, преимущественное поражение сгибательных поверхностей конечностей и лица, развитие сопутствующих атопических состояний, воздействие таких триггеров, как стресс, экспозиция пыльцы, повышенная влажность, наличие сенсибилизации к пищевым аллергенам в детском возрасте, частые эпизоды присоединения вторичной инфекции [42]. Перечисленные факторы способствуют развитию неблагоприятных последствий раннего персистирующего АтД. Так, было показано, что распространенность астмы среди детей с ранним персистирующим фенотипом АтД составляет 17,5% по сравнению с 7,5% среди лиц с редкими симптомами АтД или без него. Кроме того, они имеют высокий риск развития хронической экземы кистей и аллергического ринита с возрастом. Каждый пятый ребенок с симптомами бронхиальной астмы к 6 годам имел установленный диагноз тяжелого персистирующего АтД в возрасте до 2 лет. Риск развития поллиноза значимо выше у детей с ранним персистирующим течением АтД [43]. Немаловажным фактором является наличие в младенческом возрасте полисенсибилизации, что значимо увеличивает вероятность, при отсутствии адекватного патогенетического лечения, развития в дальнейшем атопической полиморбидности [39]. Учитывая вышесказанное, нами подчеркивается важность ранней эффективной терапевтической интервенции с благоприятным профилем безопасности у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД.

Рис. 4. Пациент Н., возраст 12 мес, с АтД. Регресс высыпаний через 4 мес терапии дупилумабом
Fig. 4. Boy N., 12 months, AD. Rashes regression 4 months after dupilumab therapy



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Современная патогенетическая терапия АтД должна оказывать специфическое ингибирующее действие на медиаторы Т2-воспаления, отличаться адекватным профилем эффективности и безопасности. Несмотря на то, что в патогенез АтД вовлечены многие сигнальные пути, которые могут лежать в основе разных подтипов заболевания, активация Т2-опосредованных иммунных механизмов с участием врожденных лимфоидных клеток 2-й группы и Th2, продуцирующих IL-4 и IL-13, является доминирующим механизмом в патогенезе АтД [35]. Именно дупилумаб представляет собой двойной ингибитор передачи сигнала IL-4 и IL-13. Этот препарат с апреля 2023 г. разрешен в Российской Федерации для применения у детей с АтД с 6-месячного возраста [36]. Дупилумаб ингибирует трансдукцию сигнала интерлейкинов IL-4 и IL-13 посредством их связывания с субъединицами рецепторов IL-4Rα и IL-13Rα1 [44]. При связывании цитокинов с незаблокированным рецептором активируются тирозинкиназа 2 и JAK1/2, которые через транскрипционные факторы STAT регулируют экспрессию генов, участвующих в воспалении Th2-типа [45–47].

Эффективность и безопасность дупилумаба в лечении АтД (среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, не контролируемого местной терапией) у детей в возрасте до 6 лет изучена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III в нескольких исследованиях. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для получения в течение 16 нед дупилумаба (в дозировке при массе тела от ≥ 5 кг до < 15 кг — 200 мг, от ≥ 15 кг до < 30 кг — 300 мг) (*n* = 83) и плацебо (*n* = 79) с совместным применением топических глюкокортикоидов. На 16-й нед IGA (Investigator's Global Assessment — оценочная шкала исследователя) 0–1 балл и EASI-75 (Eczema Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести экземы) были достигнуты у 28 и 53% пациентов в группе дупиламаба и у 4 и 11% в группе плацебо. Частота нежелательных явлений в сравниваемых группах была одинаковой, частота конъюнктивита выше в группе дупилумаба, что, однако, не привело к прекращению лечения ни в одном случае [48]. Кроме того, у детей в группе дупилумаба не было отмечено клинически значимых изменений лабораторных показателей, хотя были зафиксированы незначительное увеличение относительного и абсолютного количества эозинофилов и активности щелочной фосфатазы, а также снижение количества тромбоцитов, активности аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. Эти результаты свидетельствуют, что дупилумаб можно применять у детей для непрерывного лечения АтД средней и тяжелой степени тяжести без необходимости рутинного мониторинга лабораторных показателей [48].

Результаты применения дупилумаба у детей с АтД в возрасте от 0 до 17 лет (*n* = 111) были изучены в многоцентровом ретроспективном исследовании в среднем в течение 9 мес. Показано, что улучшение IGA составило ⩾ 2 баллов у 64% пациентов, что было сопоставимо с результатом применения препарата у взрослых, а побочные эффекты, связанные с применением дупилумаба (конъюнктивит, инфекции верхних дыхательных путей, дерматит на лице неясного происхождения), не привели к его отмене [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических исследований, а также наш опыт применения дупилумаба у детей разного возраста с АтД подтверждают, что препарат позволяет положительно влиять на течение заболевания за счет достижения ремиссии кожного процесса, увеличивать продолжительность его ремиссии и повышать качество жизни пациентов. Описанные случаи демонстрируют эффективность дупилумаба у детей младших возрастных групп в отношении развития персистирующей формы АтД, а также атопических полиморбидных состояний.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матерей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания согласия родителем пациентки — 07.04.2022, пациента — 01.02.2023.

INFORMED CONSENT

Patients' mothers have signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description and patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 07.04.2022 for female patient; 01.02.2023 for male patient).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

Alexandr I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин
https://orcid.org/0000-0003-2252-8570
Л.А. Опрятин
https://orcid.org/0000-0002-0858-8780
Е.С. Павлова
https://orcid.org/0009-0003-5367-3268
Р.В. Епишев
https://orcid.org/0000-0002-4107-4642
А.И. Материкин
https://orcid.org/0000-0002-6034-8231
Р.А. Иванов
https://orcid.org/0000-0002-0081-0981
А.А. Савелова
https://orcid.org/0000-0001-6884-5171
М.А. Леонова
https://orcid.org/0000-0001-5739-0941

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs*. 2022;24(4):293–305. doi: https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x
2. Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and incidence of atopic dermatitis. A systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. doi: https://doi.org/10.2340/00015555-3510
3. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. doi: https://doi.org/10.2340/00015555-3510
4. McKenzie C, Silverberg JI. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):173–178.e1. doi: https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.014
5. Cho YT, Chu CY. Advances in systemic treatment for adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Dermatologica Sinica*. 2019;37(1):3. doi: https://doi.org/10.4103/ds.ds_48_18
6. Esaki H, Czarnowicki T, Gonzalez J, et al. Accelerated T-cell activation and differentiation of polar subsets characterizes early atopic dermatitis development. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1473–1477. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.052
7. Harb H, Irvine J, Amarasekera M, et al. The role of PKCzeta in cord blood T-cell maturation towards Th1 cytokine profile and its epigenetic regulation by fish oil. *Biosci Rep*. 2017;37(2):BSR20160485. doi: https://doi.org/10.1042/BSR20160485
8. Herberth G, Heinrich J, Roder S, et al. Reduced IFN-gamma- and enhanced IL-4-producing $CD4^+$ cord blood T cells are associated with a higher risk for atopic dermatitis during the first 2 yr of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(1 Pt 1):5–13. doi: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00890.x
9. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S3–S23. doi: https://doi.org/10.1067/mai.2003.125
10. Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature*. 2012;484(7395):465–472. doi: https://doi.org/10.1038/nature11047
11. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011;2(3):110. doi: https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000110
12. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1099–1110. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007

13. Kouchkovsky DA, Ghosh S, Rothlin CV. Negative regulation of type 2 immunity. *Trends Immunol*. 2017;38(3):154–167. doi: https://doi.org/10.1016/j.it.2016.12.002
14. Furue M. Regulation of Skin Barrier Function via Competition between AHR Axis versus IL-13/IL-4–JAK–STAT6/STAT3 Axis: Pathogenic and Therapeutic Implications in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2020;9(11):3741. doi: https://doi.org/10.3390/jcm9113741
15. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the com- plexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769–779. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.008
16. McKenzie AN, Culpepper JA, De Waal Malefyt R, et al. Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(8):3735–3739. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.90.8.3735
17. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):336–349. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.010
18. Seegraäber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467–474. doi: https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642
19. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3 Suppl 1):S28–S36. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022
20. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*. 2008;126:332–337. doi: https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.11.006
21. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1151–1160. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa021481
22. Shi B, Leung DY, Taylor PA, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization is associated with decreased skin commensal bacteria in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1668–1671. doi: https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.022
23. Moriwaki M, Iwamoto K, Niitsu Y, et al. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1α secretion via TLR9. *Allergy*. 2019;74(3):560–571. doi: https://doi.org/10.1111/all.13622
24. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, et al. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):303. doi: https://doi.org/10.3390/vaccines9030303
25. Gupta K, Harvima IT. Mast cell-neural interactions contribute to pain and itch. *Immunol Rev*. 2018;282(1):168–187. doi: https://doi.org/10.1111/imr.12622
26. Wang F, Trier AM, Li F, et al. A basophil-neuronal axis promotes itch. *Cell*. 2021;184(2):422–440.e17. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.033
27. Brunner T, Heusser CH, Dahinden CA. Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J Exp Med*. 1993;177(3):605–611. doi: https://doi.org/10.1084/jem.177.3.605
28. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171(1):217–228.e13. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.006
29. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):263–292. doi: https://doi.org/10.1007/s12016-015-8488-5
30. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, et al. The pruritus-and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):500–508.e24. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.020
31. Furue M, Ulzii D, Vu YH, et al. Pathogenesis of atopic dermatitis: current paradigm. *Iran J Immunol*. 2019;16(2):97–107. doi: https://doi.org/10.22034/IJI.2019.80253
32. Meng J, Moriyama M, Feld M, et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1677–1689.e8. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.1002
33. Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, et al. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):619–625. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.1110
34. Campion M, Smith L, Gatault S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 evoke scratching behavior in mice. *Exp Dermatol*. 2019;28(12):1501–1504. doi: https://doi.org/10.1111/exd.14034
35. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: https://doi.org/10.1038/nrd4624
36. Дупиксент®: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-005440. Дата регистрации: 04.04.2019 // *Государственный реестр лекарственных средств*: официальный сайт. [Dupixent®: drug label. Registration certificate No. ЛП-005440. Registration date: April 04, 2019. In: *State Register of Medicines*: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc2ed2eb-e849-4650-a643-cb2715d37bfc. Ссылка активна на 21.08.2023.
37. 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
38. Czarnowicki T, He H, Canter T, et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):215–228. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.031
39. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46–55. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.006
40. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925–931. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.778
41. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681–687.e11. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028
42. Ricci G, Patrizi A, Giannetti A, et al. Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study. *Clin Mol Allergy*. 2010;8:8. doi: https://doi.org/10.1186/1476-7961-8-8
43. Irvine AD, Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):895–906. doi: https://doi.org/10.1111/bjd.17766
44. Beck L, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130–139. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314768
45. Andrews R, Rosa L, Daines M, et al. Reconstitution of a functional human type II IL-4/IL-13 receptor in mouse B cells: demonstration of species specificity. *J Immunol*. 2001;166(3):1716–1722. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.1716
46. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT*. 2013;2(3):e24137. doi: https://doi.org/10.4161/jkst.24137
47. Hendricks AJ, Yosipovitch G, Shi VY. Dupilumabuse in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis — a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2019;32(1):19–28. doi: https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1689227
48. 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
49. Igelman S, Kurta AO, Sheikh U, et al. Off-label use of dupilumab for pediatric patients with atopic dermatitis: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):407–411. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.10.010