

Лечение пациентов с atopическим дерматитом и экстремально высоким иммуноглобулином E: мировой опыт и собственное клиническое наблюдение

О.В. Себекина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>, sebekin1@mail.ru

М.Ю. Передельская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>, concy1984@gmail.com

Н.М. Ненашева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>, 1444031@gmail.com

А.А. Юдин^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3419-8521>, youdine@gmail.com

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Атопический дерматит (АД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующим течением, сложностью в индивидуальном подборе терапии, особенно у пациентов с тяжелым течением. При обследовании и лечении таких пациентов одним из рутинных методов диагностики является определение уровня общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови. Статья посвящена анализу опубликованных клинических случаев применения биологической терапии дупилумабом в условиях реальной клинической практики у пациентов с тяжелым течением АД, у которых был выявлен высокий и очень высокий уровень IgE. Назначение биологической терапии для данной когорты пациентов нередко вызывает существенные опасения. Однако применение моноклонального антитела против ИЛ-4/ИЛ-13 оказалось эффективным, не привело к серьезным побочным реакциям и сопровождалось снижением уровня IgE на фоне лечения. Отмечено, что предшествующее биологической терапии иммуносупрессивное лечение привело к развитию нежелательных явлений у этих пациентов. Описана отдельная группа пациентов с генетически обусловленным гипер-IgE-синдромом и тяжелым АД, в которой также отмечен положительный опыт применения дупилумаба. Представлен собственный клинический случай лечения пациента с тяжелым течением АД и высоким уровнем IgE, получающего успешную таргетную терапию после предварительного тщательного обследования с исключением лимфопролиферативного и аутоиммунного заболевания. На фоне терапии дупилумабом отмечен выраженный клинический регресс кожных симптомов, снижение уровня IgE, повышение качества жизни пациента, отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: таргетная терапия, моноклональное антитело, дупилумаб, гипер-IgE-синдром, иммуноглобулин E

Для цитирования: Себекина О.В., Передельская М.Ю., Ненашева Н.М., Юдин А.А. Лечение пациентов с atopическим дерматитом и экстремально высоким иммуноглобулином E: мировой опыт и собственное клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2023;17(2):122–128. <https://doi.org/10.21518/ms2023-046>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of patients with atopical dermatitis and extremely high immunoglobulin E: world experience and own clinical observation

Oksana V. Sebekina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>, sebekin1@mail.ru

Marina Yu. Peredelskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>, concy1984@gmail.com

Natalia M. Nenasheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>, 1444031@gmail.com

Alexander A. Yudin^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3419-8521>, youdine@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease characterized by a recurrent course, difficulty in individual selection of therapy, especially in patients with severe course. When examining and treating such patients, one of the routine diagnostic methods is to determine the level of total immunoglobulin E in the blood serum. The article is devoted to the analysis of available world practice data on published clinical cases of the use of biological therapy with dupilumab in real clinical practice in patients with severe atopical dermatitis, in whom high and very high levels of immunoglobulin E. The appointment of biological therapy for this cohort of patients often raises significant concerns. However, the use of a monoclonal antibody against IL-4/IL-13 proved

effective, did not lead to serious adverse reactions in such patients and was accompanied by a decrease in the level of immunoglobulin E during treatment. It was noted that immunosuppressive treatment prior to biological therapy led to the development of adverse events in these patients. A separate group of patients with genetically determined hyper-IgE syndrome and severe atopic dermatitis is described, in which the positive experience of using dupilumab is also noted. The author presents his own clinical case of a patient with severe atopic dermatitis and a high level of immunoglobulin E receiving successful targeted therapy after a preliminary thorough examination except for lymphoproliferative and autoimmune diseases. Against the background of dupilumab therapy, there was a pronounced clinical regression of skin symptoms, a decrease in the level of immunoglobulin E, an increase in the patient's quality of life, and the absence of side effects.

Keywords: targeted therapy, monoclonal antibody, dupilumab, hyper-IgE syndrome, immunoglobulin E

For citation: Sebekina O.V., Peredelskaya M.Yu., Nenasheva N.M., Yudin A.A. Treatment of patients with atopic dermatitis and extremely high immunoglobulin E: world experience and own clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-046>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – системное мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи с признаками полиорганной патологии, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения¹. Заболевание поражает людей всех возрастов и национальностей, оказывает существенное психосоциальное воздействие на пациентов и их родственников, является глобальной мировой проблемой и влечет существенную экономическую нагрузку на всю систему здравоохранения. АД может сочетаться с сопутствующими заболеваниями, включая пищевую аллергию, бронхиальную астму (БА), аллергический ринит (АР), а длительное и тяжелое течение может сочетаться с психическими расстройствами.

Патофизиология АД сложна и включает генетическую предрасположенность, эпидермальную дисфункцию и T2-воспаление, обусловленное Th2, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2), цитокинами T2-профиля (интерлейкин (ИЛ) 4, -13, -31, -5). Хотя механизмы T2-воспаления являются доминирующими, появляется все больше свидетельств того, что расстройство включает в себя активацию нескольких иммунных путей [1]. Наиболее изученным является T2-путь воспаления, который связан с сенсибилизацией к аллергенам, повышением уровня иммуноглобулина E (IgE) и эозинофилией крови. Что касается генетических аспектов, то наиболее характерно изменение барьерной функции кожи, связанное с мутациями в гене, кодирующем синтез белка филаггрина, а также усиленную колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* [2].

Распространенность АД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого – 2–8% [3, 4]. Длительное и хроническое течение заболевания, наличие персистирующих высыпаний на коже, сопровождающихся мучительным зудом, приводят к значительному бремени для пациента, снижая его самооценку и качество жизни, повышая уровень тревоги и депрессии. Помимо косметических проблем, постоянного зуда, нарушающего сон,

отдых и вызывающего снижение работоспособности, АД требует ежедневного неоднократного использования средств по уходу за кожей, топических кортикостероидов или ингибиторов кальциневрина, а в случае тяжелого течения – биологической терапии или применения иммуносупрессивных препаратов с потенциальным развитием осложнений и нежелательных реакций.

УРОВЕНЬ ИММУНОГЛОБУЛИНА E ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

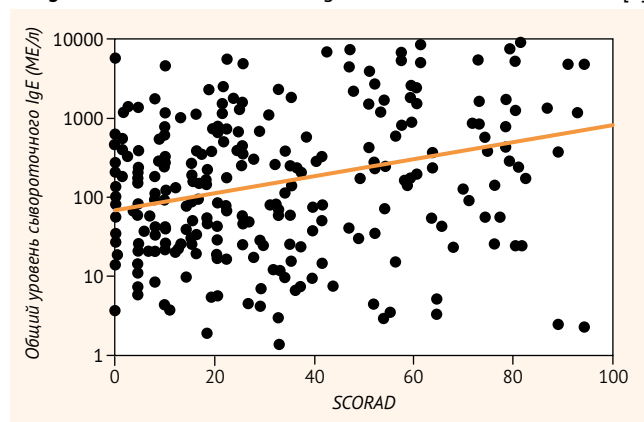
Неоднократно сообщалось, что у пациентов с АД регистрируется повышение уровня IgE [5], в том числе отмечается положительная корреляционная связь уровня IgE с тяжестью течения АД. Так, в исследовании N. Laske и B. Niggemann было продемонстрировано, что у страдающих АД детей средний уровень IgE в сыворотке с высоким квартилем SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) был значительно выше, чем в низком квартиле SCORAD (5443 МЕ/л против 488 МЕ/л, $p < 0,001$). В исследование вошли дети со средним возрастом 2,9 года. Средний уровень IgE в сыворотке детей, у которых не было выявлено сенсибилизации, составлял 30,2 МЕ/л, а у детей, сенсибилизированных только к аэроаллергенам, средний уровень IgE составил 549 МЕ/л. При этом у детей, сенсибилизированных исключительно к пищевым аллергенам, уровень IgE был 397 МЕ/л. Что характерно, у детей, полисенсибилизированных как к аэроаллергенам, так и к пищевым аллергенам, уровень IgE составлял 3209 МЕ/л ($p < 0,001$) [6].

На рис. 1 представлены результаты данных SCORAD и общие уровни IgE в сыворотке крови по результатам исследования N. Laske и B. Niggemann [6].

Согласно A. Wollenberg et al., АД можно разделить на индуцированный внешними и внутренними факторами, что соответствует фенотипическим проявлениям болезни [7]. Так, индуцированный внутренний фенотип проявляется нормальными уровнями общего и специфического IgE в сыворотке, преобладает у женщин и характеризуется относительно сохраненной барьерной функцией кожи [8]. В то же время внешний фенотип включает 80% всех детей с АД и обусловлен нарушением барьерной функции кожи, сенсибилизацией и высоким или чрезвычайно высоким уровнем IgE (более 20 000 МЕ/мл) [9].

¹ Проект клинических рекомендаций. Атопический дерматит. 2023 г. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/100.html.

- **Рисунок 1.** Корреляция уровня IgE и индекса SCORAD [6]
 ● **Figure 1.** Correlation between IgE level and the SCORAD index [6]



Пациенты этого фенотипа характеризуются высокими рисками формирования БА, АР и пищевой аллергии, а также более тяжелым течением заболевания по сравнению с внутренним фенотипом [10].

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДУПИЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ГИПЕР-IgE-СИНДРОМОМ

Помимо классического типа АД – с мутацией в гене, кодирующем синтез белка филаггрина, существует тип, сочетающийся с генетически детерминированным гипер-IgE-синдромом, который характеризуется доминантно негативными мутациями STAT3. У пациентов с этим синдромом наблюдаются различные аллергические заболевания, включая АД тяжелого течения, при котором регистрируется повышение уровня Th2-цитокинов [11]. Это позволяет предположить эффективность терапии аутосомно-доминантного типа гипер-IgE-синдрома препаратами, нацеленными на Th2-опосредованные факторы воспаления, в частности ИЛ-4/ИЛ-13. R. Lévy et al. в 2020 г. описали эффективное применение дупилумаба в клиническом случае пациента с тяжелым АД и подтвержденным аутосомно-рецессивным типом гипер-IgE-синдрома. Пациент страдал крайне тяжелым течением АД с оценкой SCORAD 85,5/103 и уровнем IgE более 20 000 МЕ/л. В данном клиническом случае у пациента был отмечен значительный положительный эффект на фоне терапии дупилумабом. После трех инъекций в дозах 600, 300 и 300 мг был достигнут уровень SCORAD 23, а затем за 6 мес. лечения 0 баллов и снижение уровня IgE к 6-му месяцу до показателя менее 10 000 МЕ/л [11]. Таким образом, была показана возможность применения дупилумаба у сложного пациента с крайне высоким уровнем IgE, доказанной генетической мутацией, обусловившей гипер-IgE-синдром, и тяжелым течением АД.

В мировой литературе это не единственный пример применения дупилумаба у пациентов с высоким и крайне высоким уровнем IgE. Аналогичный случай был опубликован в 2021 г. учеными из Тайваня C.J. Su и H.C. Tseng, в котором 18-летний пациент с тяжелым АД и уровнем IgE 55 700 МЕ/мл получал терапию дупилумабом, показавшую

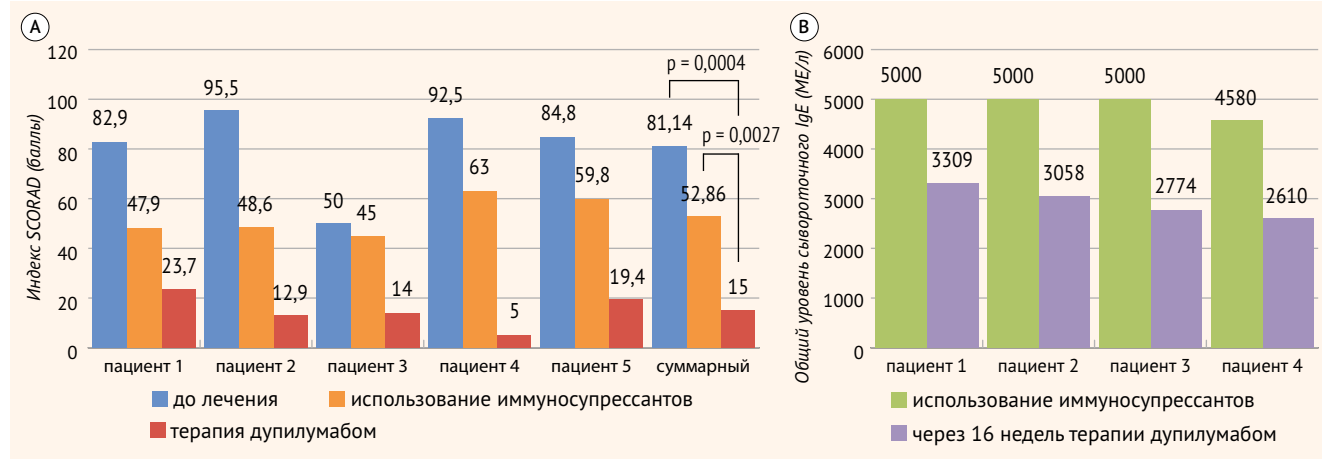
высокую эффективность у пациента с генетически доказанной мутацией и диагнозом гипер-IgE-синдрома. У пациента на фоне терапии удалось добиться клинически значимого эффекта в течение первых 4 нед. лечения. Авторы сообщили, что эритематозные папулы, лихенизированные бляшки и ксероз значительно улучшились после 10 инъекций. Улучшение также было выявлено в отношении следующих показателей: балл EASI (Eczema Area and Severity Index) снизился с 60 до 9,3, уровень IgE в сыворотке – с 55 700 до 13 800 МЕ/л (нормальный диапазон – менее 100 МЕ/л). Нежелательных явлений за описанный 19-месячный период терапии выявлено не было [12].

Еще один пример применения дупилумаба у пациентов с тяжелой формой АД также был описан в 2021 г. у ребенка 13 лет. Данный пациент имел крайне тяжелое течение АД: показатель индекса SCORAD по первоначальной оценке составил 91,7. В дополнение к АД пациент страдал тяжелой формой БА, АР и пищевой аллергией, включая яйца, арахис и орехи. Также у него была лекарственная аллергия на несколько антибиотиков с реакциями, варьирующими от сыпи и крапивницы до ангионевротического отека. К тому же была диагностирована задержка с выпадением молочных зубов; 8 зубов нуждались в удалении стоматологом и были описаны как мягкие с гиперкальцификацией. В возрасте 13 лет он уже получал терапию системными стероидами. Показатели уровня IgE были более 20 000 МЕ/л в возрасте 11 лет и более 50 000 МЕ/л – в возрасте 12 лет и старше. Авторами статьи было показано, что пациент получал терапию дупилумабом с возраста 12 лет, на фоне чего уровень IgE снизился до 5820 МЕ/л, показатель SCORAD снизился до 23,95 и, что немаловажно, был достигнут контроль БА и улучшились ростовые показатели ребенка, что авторы связали с прекращением необходимости терапии системными глюкокортикоидами [13].

ПРИМЕНЕНИЕ ДУПИЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА В СИНТЕЗЕ IgE

Помимо упомянутых случаев сочетания АД с доказанным генетически детерминированным гипер-IgE-синдромом, в литературе описаны случаи успешного применения дупилумаба у пациентов с высоким уровнем IgE, у которых не проводились генетические обследования. Так, например, группа исследователей из Бразилии опубликовала данные по 5 пациентам обоего пола в возрасте 18–63 лет со средней продолжительностью заболевания 31,8 года и тяжелым течением АД, получавшим как традиционную терапию с применением топических средств, так и иммуносупрессивную (преднизолон, циклоспорин и метотрексат) с соответствующими осложнениями от данного лечения. Все пациенты не могли достичь контроля на фоне вышеописанной терапии, и всем было инициировано лечение дупилумабом. Все пациенты характеризовались высокими уровнями IgE (у 4 пациентов были исходные уровни выше 5000 МЕ/л, у одного 4580 МЕ/л) [2]. На рис. 2 представлены данные авторов статьи по результатам уровня SCORAD

● **Рисунок 2.** Динамика изменения шкалы SCORAD и уровня IgE до и в процессе терапии дупилумабом у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом (адаптировано из [2])
 ● **Figure 2.** Trends of changes in the SCORAD scores and IgE levels before and during dupilumab therapy in patients with severe atopic dermatitis (adapted from [2])



и IgE до лечения дупилумабом и после. На фоне лечения дупилумабом у всех пациентов значительно улучшилось течение АД в сравнении с предшествующей иммуносупрессивной терапией со значительным снижением частоты побочных реакций, вторичных инфекций и уровня общего и специфических IgE.

Таким образом, опыт специалистов из разных стран показывает, что высокий уровень IgE коррелирует с тяжестью течения АД и не является противопоказанием для биологической терапии дупилумабом, что обусловлено механизмом действия данного биологического препарата. Как известно, цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 являются главными в переключении продукции антител В-лимфоцитами с IgM на IgE, а также в индукции дифференцировки лимфоцитов в Th2 из наивных Т-клеток и поддержании аллергического воспаления. Дупилумаб представляет собой рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело, нацеленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4. Связываясь с ИЛ-4 α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, он блокирует сигнальный пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13, тормозя активацию JAK/STAT и тем самым приводя к уменьшению каскада воспаления, опосредованного Т2-клетками. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4 / ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрации многих медиаторов воспаления 2-го типа, включая IgE².

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение применения дупилумаба в терапии АД.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина М., 32 года, обратился с жалобами на обильные зудящие высыпания на теле с участками мокнутия, трещинами и шелушением, нарушением ночного сна из-за выраженного зуда, раздражительностью, усталостью и снижением настроения.

Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с раннего детского возраста, когда стали проявляться симптомы зудящих высыпаний на коже в области лица и конечностей. Наблюдался педиатром по месту жительства и получал топическое лечение. С 10-летнего возраста появились симптомы АР: заложенность носа, ринорея, слезотечение при контакте с домашними животными (кошка), бытовыми аллергенами (домашняя пыль). В подростковом возрасте отметил улучшение течения кожного процесса, когда симптомы практически не беспокоили, замечал лишь склонность к сухости кожи, специальной терапии не получал. Отмечал периодические обострения АР и конъюнктивита при нахождении на даче и при контакте с животными. Ситуационно использовал антигистаминные препараты с положительным эффектом. Обращался к аллергологу по месту жительства. Проведено аллергологическое обследование методом кожного тестирования, где была выявлена сенсibilизация к шерсти кошки, собаки и аллергену клеща домашней пыли. Однако в возрасте 29 лет после перенесенного эмоционального стресса пациент отметил возобновление симптомов АД: помимо склонности к сухости кожи в осенний период, присоединились выраженный зуд, обильные высыпания на коже лица, туловища, конечностей, склонные к слиянию и формированию трещин. По этому поводу обратился к дерматологу, была назначена терапия топическими стероидами высокого класса активности (бетаметазон), однако ремиссии достичь не удалось. Применение мазей и кремов приносило лишь временное и незначительное улучшение состояния кожи. Продолжал наблюдаться у различных специалистов-дерматологов. В процессе подбора терапии пациенту назначено лечение внутримышечным введением дексаметазона, короткий курс которого принес значительный, но непродолжительный положительный эффект. При обследовании выявлено повышение уровня общего IgE до 13 000 МЕ/л, пациенту была предложена госпитализация с проведением курса плазмафереза. Данная терапия была проведена курсом 5 сеансов, однако состояние кожных покровов не улучшилось, а при контроле уровня общего IgE показатель

² Государственный реестр лекарственных средств. Дупиксент®. Номер регистрации: ЛП-005440, дата регистрации: 04.04.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5f4ab283-a619-4ee6-92a6-c29f6b02d4c5.

увеличился до 16 408 МЕ/л. Проведено специфическое аллергологическое обследование методом определения уровня специфических IgE, была выявлена сенсibilизация к бытовым (клещ домашней пыли *Deramatothogoides pteronissinus*, *Dermatofagoides farinae*), эпидермальным (перхоть лошади, шерсть хомяка, собаки и кошки) аллергенам.

Дальнейшая терапия представляла собой попытку проведения сеансов фототерапии – практически без эффекта. Пациент продолжал периодически использовать короткие курсы системных глюкокортикоидов с временным положительным эффектом. В течение двух последних лет пациент получал терапию дипроспаном 1 мл внутримышечно, из них последние полгода с частотой 1 раз в месяц. Однако на фоне этого лечения у пациента сохранялись высыпания на коже, продолжал беспокоить выраженный зуд, отмечалось увеличение массы тела, появились симптомы гинекомастии. В связи с отсутствием эффекта от терапии обратился за медицинской помощью к аллергологу на кафедру аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Эмоционально лабилен, фиксирован на своих ощущениях. Обращала на себя внимание двусторонняя симметричная гинекомастия, выделения из сосков не было. Кожный процесс распространенный, охватывает до 90% поверхности кожи. Покровы гиперемизированы, сопровождаются обильным шелушением, очагами мокнутия и трещинами (в области подколенных ямок, в области голени задней и наружной поверхности бедер). В области живота, груди и шеи обильная папулезная сыпь, склонная к слиянию. Корочки и шелушение в области волосистой части головы. По остальным органам и системам без особенностей.

В анализе крови обращало на себя внимание увеличение уровня общего IgE до 26 568 МЕ/л.

При расспросе пациент отметил, что уровень интенсивности зуда составлял 8 из 10 по визуальной аналоговой шкале. По шкале SCORAD индекс составил 86,5 балла.

На рис. 3 представлены фотографии состояния кожных покровов пациента на момент обращения.

Обращает на себя внимание гиперемия кожи туловища, конечностей в виде эритематозно-макулезных высыпаний, местами сливного характера и обильное лихеноидное шелушение, отмечаются линейные или прерывистые следы расчесывания в подколенных областях, наружной поверхности голени и бедер. Кожа с выраженными участками утолщения и папулами, обильным лихеноидным шелушением и следами расчесов, множественными корочками и участками экзematизации. Местами трещины, мокнутие. Изменение формы молочных желез по типу гинекомастии. Пальпируются подмышечные и паховые лимфоузлы диаметром до 1,5–2 см, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями.

Для дальнейшей тактики ведения и дополнительного обследования с целью уточнения причин повышения уровня общего IgE и исключения лимфопролиферативных заболеваний пациент был госпитализирован

в специализированное аллергологическое отделение Городской клинической больницы №24 (Москва). По данным обследования, общего и расширенного биохимического анализа крови все показатели в рамках допустимых значений, уровень С-реактивного белка – 2,21 мг/л. Антитела к гельминтам не выявлены. Проведено углубленное обследование на наличие аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, онкомаркеров, а также иммунохимическое исследование крови и мочи на наличие IgE миеломы – патологии не выявлено.

Из полученных результатов: подтверждена сенсibilизация по данным специфических IgE к аллергенам клеща домашней пыли, шерсти кошки, собаки, диагностирована сенсibilизация к непатогенным плесневым грибкам. По данным ультразвукового обследования органов брюшной полости патологии не выявлено. При проведении диагностической гастроскопии выявлен поверхностный гастрит.

Диагноз: АД, III возрастной период, распространенная форма, тяжелого течения, стадия обострения. Персистирующий АР средней степени тяжести. Аллергия к клещу домашней пыли, шерсти кошки, собаки, непатогенным плесневым грибкам.

Лечение, проводимое пациенту на амбулаторном этапе, включало системные глюкокортикоиды в высокой дозе и оказалось недостаточно эффективным, к тому же на фоне проводимой стероидной терапии у пациента развились нежелательные явления в виде набора массы тела и появления гинекомастии. Принято решение о назначении биологической терапии дупилумабом. У пациента есть

● **Рисунок 3.** Состояние кожных покровов пациента М. на момент обращения

● **Figure 3.** Patient M's skin status during initial presentation



показание для назначения такого лечения – АД среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению.

Первая инъекция дупилумаба 600 мг подкожно введена в условиях аллергологического отделения 15 августа 2022 г. Местных и общих реакций на введение препарата отмечено не было. Уже спустя 2 нед. после первого введения препарата на очередном визите пациент отмечал значительное улучшение состояния, практически полное купирование зуда и улучшение кожного процесса. Отсутствовали новые очаги поражения, практически полностью исчезла гиперемия кожи, уменьшились воспалительные инфильтрации кожи, шелушение. Кожа стала более эластичной, исчезли трещины и мокнутие в области голеней и бедер, значительно меньше беспокоила сухость кожи, эксфолиации почти исчезли. На *рис. 4* представлены фотографии кожи через 2 нед. от момента первой инъекции: отмечается состояние кожи с уменьшением гиперемии, отсутствием новых элементов, признаками заживления предшествующих воспалительных очагов, в местах предыдущих высыпаний – умеренная гиперпигментация.

Дальнейшая терапия проводилась по стандартной схеме в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед. В динамике на 3-м месяце терапии пациенту был проведен контрольный анализ уровня общего IgE – 9857 МЕ/л, уровень зуда по визуальной аналоговой шкале – 1 из 10, индекс SCORAD 23. В общеклиническом анализе крови и расширенном контрольном биохимическом анализе без патологических изменений. В настоящее время пациент отмечает значительное улучшение качества жизни, нормализацию ночного сна, появление веры в свои силы и надежды на будущее.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дупилумаб – рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело, направленное на рецептор ИЛ-4 α , тем самым блокирует сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13, которые являются ключевыми цитокинами, участвующими в патофизиологии как иммуновоспалительных, так и структурных изменений, лежащих в основе

● **Рисунок 4.** Состояние кожных покровов пациента М. через 2 недели после первой инъекции дупилумаба

● **Figure 4.** Patient M.'s skin status 2 weeks after the first injection of dupilumab



патогенеза Th2-воспаления. ИЛ-4 играет ключевую роль в поляризации клеток Th2, синтезе IgE и рекрутировании эозинофилов, ИЛ-13 синергизирует с ИЛ-4 в индуцировании производства IgE, а также способствует синтезу оксида азота, хемотаксису эозинофилов.

Полностью человеческое моноклональное антитело IgG4 дупилумаб связывается с ИЛ-4R α , тем самым предотвращая его взаимодействие как с ИЛ-4, так и с ИЛ-13. Этот механизм действия позволяет дупилумабу эффективно ингибировать воспаление Th2-типа [14]. Клинические улучшения, вызванные дупилумабом, связаны с уменьшением дисрегуляции иммунных механизмов. Согласно опубликованному в 2021 г. обзору по анализу данных, взятых из нескольких рандомизированных мультицентровых исследований по применению дупилумаба при БА и АД, дупилумаб эффективно подавлял основные биомаркеры T2-воспаления, в первую очередь такие, как тимусзависимый регуляторный хемокин, IgE. В этом же обзоре было показано постепенное снижение уровня общего IgE на фоне терапии дупилумабом у пациентов с АД [15]. Снижение биомаркеров, наблюдаемое на фоне лечения дупилумабом, согласуется с механизмом действия препарата, что доказывает ключевую центральную роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в T2-воспалении и дополнительно подтверждает гипотезу о том, что блокада этих цитокиновых путей оказывает важное противовоспалительное действие при воспалительных заболеваниях 2-го типа [16].

Важным аспектом применения дупилумаба является тот факт, что он представляется более безопасной альтернативой классической иммуносупрессивной терапии АД. В наблюдаемом нами клиническом случае на протяжении полугода терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений, в том числе и при лабораторном контроле показателей.

В настоящее время уже появились сообщения о безопасности и эффективности данного препарата у детей от 6 мес. до 6 лет с неконтролируемым АД. В журнале The Lancet были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, куда были включены 162 ребенка в возрасте от 6 мес. до 6 лет с АД неконтролируемого течения, получавшие терапию дупилумабом или плацебо. Все пациенты были распределены на две группы: 83 получили лечение дупилумабом и 79 – плацебо. В данном исследовании эффект от терапии оценивался по шкалам IGA (Investigator Global Assessment – общая оценка исследователем) и EASI. Через 16 нед. терапии наблюдались значимые различия по основным конечным точкам эффективности: IGA 0–1 балл был достигнут у 28% пациентов, получавших дупилумаб, в сравнении с 4% получавших плацебо; EASI-75 – у 53 и 11% соответственно. Частота побочных эффектов не имела значимых различий за исключением конъюнктивита, который чаще наблюдался у пациентов, получавших дупилумаб (5 и 0% соответственно). Таким образом, получено клиническое подтверждение того, что профиль эффективности и безопасности препарата дупилумаб у детей с АД от 6 мес. до 6 лет не отличается от такового в старших возрастных группах [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат дупилумаб применяется у пациентов с тяжелыми формами АД, сопровождающегося повышением уровня общего IgE, однако он продемонстрировал свои положительные терапевтические возможности у пациентов с доказанным генетическим гипер-IgE-синдромом, что, однако, в настоящий момент не включено в официальную инструкцию. Что касается рассмотренного клинического случая, то клиническая картина характерна для тяжелого течения

АД, при котором повышение уровня общего IgE является часто встречающимся вариантом, и вопрос о проведении дополнительного обследования для исключения генетических мутаций является открытым. Точная роль IgE в патогенезе АД в настоящее время остается не до конца ясной и является предметом дальнейшего изучения. Понимание этих механизмов поможет улучшить подбор терапии. 

Поступила / Received 01.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2023

Принята в печать / Accepted 14.02.2023

Список литературы / References

- Boguniewicz M., Leung D. Atopic Dermatitis. In: Jaffe H.S., Bucalo L.R., Sherwin S.A. (eds.). *Anti-Infective Applications of Interferon-Gamma*. Boca Raton: CRC Press; 1992, pp. 67–84. <https://doi.org/10.1201/9781003066903>.
- Giavina-Bianchi M., Rizzo L.V., Giavina-Bianchi P. Severe atopic dermatitis: Dupilumab is not just safer, but more efficient. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):792–797. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.12.005>.
- Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132–1138. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.031>.
- Silverberg J.I., Barbatot S., Gadkari A., Simpson E.L., Weidinger S., Mina-Osorio P. et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417–428.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>.
- Kawai K., Kawai K., Kamei N., Kishimoto S. Levels of serum IgE, serum soluble-Fc epsilon R1, and Fc epsilon R1(+) peripheral blood lymphocytes in atopic dermatitis. *J Dermatol*. 1992;19(5):285–292. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1992.tb03226.x>.
- Laske N., Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(1):86–88. <https://doi.org/10.1046/j.0905-6157.2003.00106.x>.
- Wollenberg A., Thomsen S.F., Lacour J.P., Jaumont X., Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J*. 2021;14(3):100519. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519>.
- Tokura Y. Atopic Dermatitis: Common Extrinsic and Enigmatic Intrinsic Types. In: Kabashima K. (ed.). *Immunology of the Skin*. Tokyo: Springer; 2016, pp. 339–358. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55855-2_21.
- Holm J.G., Agner T., Clausen M.L., Thomsen S.F. Determinants of disease severity among patients with atopic dermatitis: association with components of the atopic march. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(3):173–182. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01895-z>.
- Pugliarello S., Cozzi A., Gisondi P., Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(1):12–20. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07508.x>.
- Lévy R., Béziat V., Barbieux C., Puel A., Bourrat E., Casanova J.L., Hovnanian A. Efficacy of Dupilumab for Controlling Severe Atopic Dermatitis in a Patient with Hyper-IgE Syndrome. *J Clin Immunol*. 2020;40(2):418–420. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00751-4>.
- Su C.J., Tseng H.C. Treatment efficacy of dupilumab in a hyper-immunoglobulin E syndrome patient with severe atopic dermatitis. *JAAD Case Rep*. 2021;11:60–62. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2021.03.007>.
- Joshi T.P., Anvari S., Gupta M.R., Davis C.M., Hajjar J. Case Report: Dupilumab Successfully Controls Severe Eczema in a Child With Elevated IgE Levels and Recurrent Skin Infections. *Front Pediatr*. 2021;9:646997. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.646997>.
- Pelaia C., Pelaia G., Crimi C., Maglio A., Armentaro G., Calabrese C. et al. Biological Therapy of Severe Asthma with Dupilumab, a Dual Receptor Antagonist of Interleukins 4 and 13. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(6):974. <https://doi.org/10.3390/vaccines10060974>.
- Hamilton J.D., Harel S., Swanson B.N., Brian W., Chen Z., Rice M.S. et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(7):915–931. <https://doi.org/10.1111/cea.13954>.
- Le Floch A., Allinne J., Nagashima K., Scott G., Birchard D., Asrat S. et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Rα antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*. 2020;75(5):1188–1204. <https://doi.org/10.1111/all.14151>.
- Paller A.S., Simpson E.L., Siegfried E.C., Cork M.J., Wollenberg A., Arkwright P.D. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01539-2).

Информация об авторах:

Себекина Оксана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-аллерголог консультативно-диагностического отделения, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; sebekin1@mail.ru

Передельская Марина Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры, кафедра аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-аллерголог консультативно-диагностического отделения, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; SPIN-код: 3336-5507; concy1984@gmail.com

Ненасьева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; 1444031@gmail.com

Юдин Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры иммунологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением аллергологии и иммунологии, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; youdine@gmail.com

Information about the authors:

Oksana V. Sebekina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Allergist of the Consultative and Diagnostic Department, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; sebekin1@mail.ru

Marina Yu. Peredel'skaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Allergist of the Consultative and Diagnostic Department, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; concy1984@gmail.com

Natalia M. Nenasheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; 1444031@gmail.com

Alexander A. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Immunology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; youdine@gmail.com