

# Новые возможности терапии Т2-ассоциированных заболеваний

С.Х. Хутуева<sup>1</sup>, М.С. Шогенова<sup>✉1,2</sup>, И.З. Алиева<sup>1</sup>, Л.С. Шогенова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия

## Аннотация

Последние годы увеличивается число пациентов с atopическим дерматитом (АтД), имеющим среднетяжелую и тяжелую форму течения. По данным исследований 30% населения земного шара страдает аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма (БА), АтД, пищевая аллергия, анафилаксия, хронический полипозный риносинусит. В основе развития этих заболеваний лежит патофизиологический механизм Т2-опосредованного иммунного воспаления, где ключевую роль играют цитокины интерлейкин-4 и 13. Болезни, в основе которых лежит данный тип воспаления, относят к группе Т2-ассоциированных заболеваний. Благодаря таргетной терапии препаратом дупилумаб, воздействующим на основные звенья патогенеза, возможно эффективно справиться с основными проявлениями АтД тяжелого и средне-тяжелого течения и БА.

**Цель.** Оценить эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб 300 мг подкожно в течении 52 нед Т2-ассоциированных заболеваний, включающих сочетание тяжелого неконтролируемого течения АтД и БА у подростка Ц. (2006 г. р.).

**Материалы и методы.** Проведен анализ истории болезни пациентки Ц., 2006 г. р., получавшей терапию препаратом дупилумаб 300 мг подкожно каждые 2 нед на протяжении 52 нед с диагнозом «Осн.: АтД, распространенная форма, тяжелое течение. Соп.: БА, персистирующее течение, неконтролируемая, средней степени тяжести». Выполнено динамическое мониторирование общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови. Аллергологическое обследование включало определение специфических иммуноглобулин-Е-антител к 300 аллергенам по технологии ALEX<sup>2</sup>. Критерии эффективности терапии АтД оценивались по шкале SCORAD в динамике, для БА использован АСТ-тест, а также исследование функции внешнего дыхания до лечения и на протяжении терапии.

**Результаты.** Проведенное исследование показало высокую эффективность и безопасность биологической терапии дупилумабом 300 мг подкожно каждые 2 нед на протяжении 52 нед Т2-ассоциированных заболеваний, включающих сочетание тяжелого неконтролируемого течения АтД и БА у пациентки Ц. (2006 г. р.). Проведенное аллергологическое обследование при помощи алергочипа ALEX<sup>2</sup> позволило установить молекулярные компоненты первичных причинных аллергенов, прогнозировать течение аллергического заболевания, осуществлять успешные элиминационные мероприятия в отношении пищевых аллергенов, сохранив максимальный набор питательных веществ в рационе пациента.

**Заключение.** Терапия дупилумабом 300 мг подкожно каждые 2 нед на протяжении 52 нед Т2-ассоциированных заболеваний с проявлениями тяжелого неконтролируемого течения АтД и БА приводит к клинически значимому улучшению течения болезней, контролю симптомов заболеваний. При АтД показано снижение зуда кожных покровов, нормализация сна, повышение качества жизни. При БА достигнуто значимое сокращение обострений, нормализация показателей функции дыхания, полный контроль заболевания. Таргетный биологический препарат дупилумаб прицельно воздействует на ключевые звенья патогенеза АтД и БА и снижает бремя тяжелых заболеваний. Следовательно, применение дупилумаба при АтД и БА способствует достижению контроля заболеваний и улучшению качества жизни пациента.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, бронхиальная астма, дети, тяжелые формы, биологическая терапия, интерлейкин-4, интерлейкин-13, дупилумаб

**Для цитирования:** Хутуева С.Х., Шогенова М.С., Алиева И.З., Шогенова Л.С. Новые возможности терапии Т2-ассоциированных заболеваний. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 662–667. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201183

ORIGINAL ARTICLE

## New possibilities of therapy of T2-associated diseases

Svetlana H. Hutueva<sup>1</sup>, Madina S. Shogenova<sup>✉1,2</sup>, Irina Z. Alieva<sup>1</sup>, Laura S. Shogenova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center of Allergology and Immunology, Nalchik, Russia;

<sup>2</sup>Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia

## Abstract

New opportunities for the treatment of T2-associated diseases in recent years, the number of patients with atopic dermatitis (ATD), having a moderate and severe form of course, has been increasing. According to research, 30% of the world's population suffer from allergic diseases, such as bronchial asthma (BA), ATD, food allergies, anaphylaxis, chronic polypous rhinosinusitis. The development of these diseases is based on the pathophysiological mechanism of T2-mediated immune inflammation, where cytokines IL-4 and IL-13 play a key role. Diseases based on this type of inflammation belong

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Шогенова Мадина Суфьяновна** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ЦАиИ, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО КБГУ, глав. внештат. аллерголог-иммунолог Минздрава Кабардино-Балкарской Республики. E-mail: shogmad@yandex.ru

**Хутуева Светлана Ханافيةвна** – д-р мед. наук, проф., зав. аллерго-иммунологическим отд-нием ГБУЗ ЦАиИ

**Алиева Ирина Захаровна** – канд. мед. наук, зав. аллерго-иммунологическим (педиатрическим) отд-нием ГБУЗ ЦАиИ

**Шогенова Лаура Станиславовна** – студентка 6-го курса медицинского фак-та ФГБОУ ВО КБГУ

<sup>✉</sup>**Madina S. Shogenova** – D. Sci. (Med.), Center of Allergology and Immunology, Berbekov Kabardino-Balkarian State University. E-mail: shogmad@yandex.ru

**Svetlana H. Hutueva** – D. Sci. (Med.), Prof., Center of Allergology and Immunology

**Irina Z. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Center of Allergology and Immunology

**Laura S. Shogenova** – Student, Berbekov Kabardino-Balkarian State University

to the group of T2-associated diseases. Thanks to targeted therapy with dupilumab, which affects the main links of pathogenesis, it is possible to effectively cope with the main manifestations of severe and moderate ATD and BA.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of biological therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously for 52 weeks of T2-associated diseases, including a combination of severe ATD and BA, uncontrolled course in a teenager C. (born 2006).

**Materials and methods.** The analysis of the medical history of the patient C., born in 2006, who received therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously every 2 weeks for 52 weeks with the diagnosis "Main: ATD, common form, severe course. Secondary diagnosis: BA, persistent course, uncontrolled, moderate severity". Dynamic monitoring of the total blood count with the calculation of the absolute number of eosinophils in peripheral blood was performed. The allergological examination included the determination of specific IgE-AT to 300 allergens using ALEX<sup>2</sup> technology. Criteria for the effectiveness of ATD therapy were evaluated on the SCORAD scale in dynamics, an AST test was used for BA, as well as a study of the function of external respiration before treatment and during therapy.

**Results.** The study showed high efficacy and safety of biological therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously every 2 weeks for 52 weeks of T2-associated diseases, including a combination of severe ATD and BA, uncontrolled course in patient C. (born in 2006). The conducted allergological examination with the help of the ALEX<sup>2</sup> Allergochip made it possible to establish the molecular components of the primary causal allergens, predict the course of an allergic disease, and carry out successful elimination measures against food allergens, preserving the maximum set of nutrients in the patient's diet.

**Conclusion.** Therapy with dupilumab 300 mg subcutaneously every 2 weeks for 52 weeks of T2-associated diseases, with manifestations of severe ATD and BA, uncontrolled course leads to clinically significant improvement in the course of diseases, control of symptoms of diseases. ATD shows a decrease in itching of the skin, normalization of sleep, improvement of quality of life. With BA, a significant reduction in exacerbations, normalization of respiratory function indicators, complete control of the disease has been achieved. The targeted biological drug dupilumab has a targeted effect on the key links in the pathogenesis of ATD and BA and reduces the burden of severe diseases. Therefore, the use of dupilumab in ATD and BA contributes to achieving disease control and improving the patient's quality of life.

**Keywords:** atopic dermatitis, bronchial asthma, child, heavy forms, biological therapy, interleukin-4, interleukin-13, dupilumab

**For citation:** Hutueva SH, Shogenova MS, Alieva IZ, Shogenova LS. New possibilities of therapy of T2-associated diseases. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 662–667. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201183

## Введение

По данным российских и зарубежных исследований 30% населения земного шара страдает аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма (БА), атопический дерматит (АтД), пищевая аллергия, анафилаксия, хронический полипозный риносинусит [1]. В основе развития этих заболеваний лежит патофизиологический механизм T2-опосредованного иммунного воспаления, где ключевую роль играют цитокины интерлейкины (ИЛ)-4, 13 [2]. Болезни, в основе которых лежит данный тип воспаления, относят к группе T2-ассоциированных заболеваний.

За последние 20 лет произошли прогрессивные изменения в лечении тяжелых форм БА и АтД, в том числе внедрение в практическое здравоохранение таргетной терапии, направленной на ингибирование ИЛ-4, 13, связанное с достижениями в понимании единого патогенеза T2-ассоциированных заболеваний, в частности АтД и БА. Ингибирование ИЛ-4, 13 ведет к контролю над воспалением и является эффективным подходом к терапии. Применение терапии, направленной на ингибирование цитокинов, позволяет эффективно справиться с проявлениями АтД тяжелого и среднетяжелого течения, а также с тяжелыми формами БА. Важно, что в отличие от гормональных или иммуносупрессирующих препаратов применение таргетной терапии характеризуется благоприятным профилем безопасности [3, 4]. Первым в мире таргетным биологическим препаратом для лечения АтД стал дупилумаб, одобренный в США и Евросоюзе в 2017 г. и зарегистрированный в России 4 апреля 2019 г. Дупилумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, направленное на  $\alpha$ -субъединицу рецептора ИЛ-4 и блокирующее сигнальные пути ИЛ-4, 13 [5]. Рекомендуется пациентам в возрасте от 6 лет и старше при АтД средней и тяжелой степенях тяжести и отсутствии противопоказаний: дупилумаб 200 или 300 мг раствор для подкожного введения каждые 2 нед. При БА рекомендуется детям с 12 лет 200 или 300 мг 1 раз в 2 нед для подкожного введения\*.

**Цель исследования** – оценить эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб 300 мг подкожно в течении 52 нед T2-ассоциированных заболеваний, включающих сочетание тяжелого неконтролируемого течения АтД и БА, у подростка Ц. (2006 г. р.).

## Материалы и методы

Девочка Ц., 2006 г. р., проживает в г. Нальчике; 03.08.2020 доставлена бригадой скорой помощи г. Нальчика в аллерго-иммунологическое (педиатрическое) отделение ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики. Основные жалобы: кожные зудящие высыпания, сухость кожи, приступы удушья 2–3 раза в ночь, кашель малопродуктивный, одышка при нагрузках, свистящее дыхание, беспокойный ночной сон, зуд глаз, носа, заложенность носа весной и летом.

**Анамнез болезни.** С рождения находилась на искусственном вскармливании молочной смесью «Малютка». В 1 мес жизни у ребенка появились первые аллергические высыпания на коже с дальнейшим прогрессированием. В 2 мес ребенок переведен на вскармливание смесью на основе гидролизата казеина. Выставлен клинический диагноз: АтД, распространенная форма, тяжелое течение. Лечение у участкового педиатра по месту жительства, в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии», стационаре ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» Минздрава КБР. Получала диетотерапию, антигистаминные препараты, гормональные средства (преднизолон per os 5 мг/с, местное лечение). С 2007 г. – обострения АтД до 3–4 раз в год, требующие назначения системных кортикостероидов (КС). Заболевание имеет непрерывно-рецидивирующее течение, периоды ремиссии непродолжительные, в связи с чем в 2010 г. – обследование и лечение в РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (г. Москва). С 2010 г. по тяжести состояния установлена инвалидность по тяжести течения АтД. От пакета социальных услуг пациент отказался. В 2011 г. выезжала за рубеж (Германия) по поводу лечения АтД, но по возвращении через 6 мес кожные зудящие высыпания рецидивировали с новой силой, распространенностью и тяжестью. В последующем для коррекции терапии и купирования обострений проводились госпитализации в детское аллерго-иммунологическое отделение ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» до 3 раз год. Системные КС назначались короткими курсами 3 раза в год (преднизолон per os до 10 мг/с). В 2012 г. с марта по октябрь возникали сезонные проявления зуда глаз, носа, неба, ушей, насморка, заложенности носа, слезотечения. Получала интраназальные КС, антигистаминные препараты

\*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 12.08.2020.

Таблица 1. Аллергологическое обследование – аллергочип ALEX<sup>2</sup>

Пыльца	Пыльца злаков	1	Полкальцин	0	
	Пыльца деревьев	4		Профилин	0
	Пыльца сорняков	3		PR-10	4
Клещи	Домашние клещи и амбарные клещи	4	Семейство Ole e I	0	
Микроорганизмы	Плесень и дрожжевые грибы	4	LTPs	1	
			Запасные белки	4	
Продукты растительного происхождения	Бобовые культуры	4	Липокалин	4	
	Злаки	1	NPC2	4	
	Специи	4	Serum albumin	0	
	Фрукты	3	Первальбумин	0	
	Овощи	0	Тропомозион	0	
	Орехи и семена	3	CCD	0	
Продукты животного происхождения	Молоко	0	Утероглобин	0	
	Яйцо	2	Аргининкиназа	2	
	Рыба и морепродукты	1	<b>Общий IgE, кМЕ/л</b>	<b>2645</b>	
	Мясо домашних животных	2			
Яды и насекомые	Муравей, пчела, оса	0			
	Таракан	3			
Перхоть животных	Домашние животные	0			
	Домашний скот	4			
Другие	Латекс	0			
	Фикус	0			
	CCD	0			

## Интерпретация результатов

<0,3 кЕд/л	0,3–1 кЕд/л	1–5 кЕд/л	5–15 кЕд/л	>15 кЕд/л
0	1	2	3	4
Отрицательный или неопределенный	Низкий уровень IgE	Умеренный уровень IgE	Высокий уровень IgE	Очень высокий уровень IgE

Примечание. CCD – перекрестно-селективные углеводные детерминанты, PR-10 – белки, NPC2 – белки, LTPs – белки – переносчики липидов.

в период обострения. В августе 2019 г. впервые развились приступы удушья. Выставлен диагноз БА. До настоящего времени проявления БА беспокоят круглый год, базисная терапия: Симбикорт Турбухалер 4,5/160 до 18/640 мкг/с.

Аллергологический анамнез семьи отягощен: БА у 2 младших сестер, у отца – сезонный аллергический ринит и конъюнктивит в сезон цветения сорных трав с августа по октябрь. Лекарственные препараты без особенностей. Пищевые продукты: в раннем детстве при употреблении молочных продуктов – резкое обострение АД, на употребление яблок и орехов возникает сильный зуд слизистых полости рта, губ. Прививки: вакцинирована по индивидуальному графику. Контакт с пылью вызывает чиханье, насморк.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой беременности. Беременность протекала в I и II триместрах без особенностей, в III триместре имела место хроническая гипоксия плода. Масса тела ребенка при рождении – 3400 г, длина тела – 51 см. Состояние после рождения удовлетворительное. В родильном доме – вскармливание смесью на основе белка коровьего молока. Мать умерла в 2016 г. от рака молочной железы, когда девочке было 10 лет. Ребенок проживает с отцом в городе рядом с городским парком.

**Объективный осмотр** (рис. 1). Состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Эмоциональный тонус снижен. Легко возбудима, беспокоит интенсивный кожный зуд. Пониженного питания, масса тела 35 кг, рост 150 см. Индекс массы тела 15,5. Кожные покровы лица, затылочной области, шеи, сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей сухие, шелушащиеся, с трещинами, следами расчесов. Папулезные высыпания, эксфолиации на коже туловища. Геморрагические корочки в области голеней, большие участки гиперемии, инфильтрации, шелушения. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно,

распределена равномерно. Тургор тканей снижен. Зев не гиперемирован. Заднешейные лимфатические узлы увеличены. Носовое дыхание затруднено. Одышки нет, частота дыхания 16–18 в минуту. Перкуторно определяется легочной звук с коробочным оттенком. Аускультативно: в легких дыхание жесткое, масса сухих свистящих хрипов, выдох удлиннен. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 78 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день, оформленный. Мочеиспускание не нарушено. Мочеполовая система сформирована по женскому типу. Психомоторное развитие соответствует возрасту.

**Диагноз.** Осн.: АД, распространенная форма, тяжелое течение, фаза обострения. Оценка по шкале SCORAD 94,4 балла. Соп.: БА, персистирующее течение, неконтролируемая, средней степени тяжести, фаза обострения. Аллергический ринит, сезонный, фаза обострения. Аллергический конъюнктивит, сезонный, фаза обострения. Поллиноз (деревья, сорные). Синдром оральной аллергии.

Лабораторные и функциональные исследования выполнены в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» за счет средств Территориального фонда ОМС КБР в рамках страхового полиса и за счет спонсорской поддержки ООО «Центр диагностики аллергии». Проводилось динамическое мониторирование общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови (абсолютное число эозинофилов=лейкоциты×эозинофилы/100). Аллергологическое исследование включало определение специфических иммуноглобулинов (Ig)E-антител к 300 аллергенам по технологии ALEX<sup>2</sup>. Аллергочип ALEX<sup>2</sup> представляет собой количественный диагностический тест in vitro, измеряющий аллерген-специфический IgE и

Таблица 2. Показатели контроля астмы и симптомов АтД исходно и в динамике

Дата	SCORAD, баллы	Эозинофилы крови, кл/мкл	ОФВ <sub>1</sub> , % от должных величин	АСТ, баллы
03.08.2020	94,4	200	62	11
11.08.2020 – 1-е введение дупилумаба	40,1	150	80	19
25.08.2020	25,8	140	92	20
22.09.2020	10,3	168	95	23
21.11.2020	12,4	1026	98	23
27.01.2021	11,9	2058	95	20
25.02.2021	10,7	1530	97	20
17.03.2021	10,3	207	98	23
21.04.2021	10,4	68	97	23
14.05.2021	10,6	73	95	23
16.06.2021	10,5	75	97	22
13.07.2021	10,4	72	96	23
19.08.2021	10,5	73	95	24
20.09.2021	10,4	73	96	23

общий IgE в сыворотке и плазме крови человека. Мультикомпонентный твердофазный аллергочип предназначен для подтверждения клинических диагнозов, сопровождающихся повышением содержания IgE, в сочетании с другими клиническими данными и результатами диагностических тестов. Эффективность терапии оценивалась на протяжении 52 нед. Критерии эффективности терапии АтД оценивались по шкале SCORAD в динамике, для БА использован АСТ-тест, а также исследование функции внешнего дыхания (ФВД) до лечения и на протяжении терапии.

## Обсуждение

Проведенное аллергологическое обследование позволило уточнить спектр причинных аллергенов (табл. 1).

Из протестированных 300 аллергенов 64 – выше предела обнаружения 0,3 кЕд/л. Общий IgE составил 2645 кЕд/л. Установлена полисенсibilизация к atopическим аллергенам пыльцы деревьев, сорняков, злаков, домашним пылевым и амбарным клещам, эпидермальным аллергенам, к пищевым продуктам животного происхождения, специям, фруктам, орехам. Наличие сенсibilизации к плесневым и дрожжевым грибам, в частности *Malassezia sympodialis* (22,92 кЕд/л), является маркером тяжести течения АтД, что отражает клиническое течение заболевания.

Сенсibilизация к аллергенным молекулам, которые являются маркерами перекрестной реактивности между различными источниками аллергенов, позволяет определять терапевтическую тактику по ведению пациента и установить пищевые аллергены. Так, у пациентки Ц. 2006 г. р. обнаружена перекрестно-реактивная сенсibilизация к аллергенам белков PR-10, белкам – переносчикам липидов (nsLTPs), цистеиновым протеазам, запасным белкам, липокаинам и аргининкиназе.

Установленная сенсibilизация к главному аллергену пыльцы березы, Bet v 1 (41,1 кЕд/л), является основной сенсibilизирующей молекулой и объясняет кросс-реактивность IgE между пыльцой орешника Cor a 1.0103 (40,65 кЕд/л), ольхи Aln g 1 (32,73 кЕд/л), бука Fag s 1 (37,8 кЕд/л). Bet v 1 является прототипом всех аллергенов PR-10 пыльцы букоцветных, сырых фруктов, орехов, овощей, бобовых и отвечает за перекрестные аллергические реакции между пыльцой и пищевыми продуктами. Так, наличие сенсibilизации к аллергену яблока Mal d 1 (8,77 кЕд/л), клубники Fra a1+3 (8,62 кЕд/л), фундука Cor a 1.0401 (11,99 кЕд/л), арахиса Ara h 8 (5,71 кЕд/л) и сои Gly m 4 (22,11 кЕд/л) объясняет синдром оральной ал-

Рис. 1. Состояние пациентки Ц. на момент поступления (03.08.2020): SCORAD 94,4 балла.



лергии у пациентки, который относят к легким проявлениям аллергии. Белки PR-10 являются термолабильными, что позволило рекомендовать употребление в пищу термически обработанных пищевых продуктов и исключить истинную аллергию к яблоку и арахису, так как за развитие этих реакций отвечают другие молекулы аллергенов яблока (Mal d 2, Mal d 3) и арахиса (Ara h 1, Ara h 2), на которые не выявлена сенсibilизация.

Также выявлена сенсibilизация к nsLTPs. Постенница Par j 2 (0,60 кЕд/л) – сорная трава – и персик Pru p 3 (0,73 Ед/л) входят в семейство аллергенов nsLTPs и являются маркерами для сенсibilизации. Аллергические симптомы, связанные с аллергией на персик, варьируют от синдрома оральной аллергии до тяжелых анафилактических реакций. Pru p 3 имеет высокую степень перекрестной реактивности между ботанически близкими видами (например, косточковыми) и может вызывать анафилаксию. Устойчив к нагреванию и пищеварению. Обнаружена сенсibilизация к кунжуту – Ses i 1 (0,54 кЕд/л), который является запасным белком, связанным с клиническими реакциями вплоть до анафилаксии. Аллергены устойчивы к нагреванию и пищеварению. Пациентке рекомендовано исключить из рациона персик, кунжут.

Диагностированная сенсibilизация у пациентки Ц. 2006 г. р. может приводить к развитию тяжелых анафилактических реакций, что определяет пищевые ограничения у конкретного пациента и применение набора для неотложной помощи (включая автоинжектор адреналина).

Сенсibilизация к аллергенам цистеиновых протеаз, таких как американский клещ домашней пыли Der f 1 (41,43 кЕд/л), европейский клещ домашней пыли Der p 1 (39,88 кЕд/л), а также к аргининкиназе Bla g 9 (1,34 кЕд/л) и липокаину Bos d 2 (20,46 кЕд/л) вызывает ингаляционные симптомы в виде аллергического риноконъюнктивита и аллергической астмы, что клинически подтверждено наличием симптомов у пациентки. Рекомендуется избегать аллергенов и использовать специальные чехлы для одеял, матрацев, подушек, что снизит аллергенную нагрузку.

Благодаря проведенному исследованию обнаружена сенсibilизация к куриному яйцу (2,45 кЕд/л). Аллергические симптомы, связанные с куриным яйцом, включают тяжелые анафилактические реакции, а также желудочно-кишечные симптомы и ухудшение состояния кожи у людей, страдающих АтД, что позволяет исключить из рациона питания этот продукт.

**Рис. 2. Состояние пациентки Ц. после введения 1-й инъекции.**

Обоснование для назначения дупилумаба. Учитывая тяжесть течения заболевания АтД, прием системных КС короткими курсами 3 раза в год (преднизолон per os 10 мг/с) с непродолжительным эффектом, поражение кожных покровов 94,4 балла, сопутствующее заболевание – БА, неконтролируемая, средней степени тяжести, ребенку назначен дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 нед подкожно на протяжении 52 нед. Терапия биологическим препаратом дупилумаб 300 мг проведена за счет средств Территориального фонда ОМС КБР в рамках страхового полиса.

Проведен анализ состояния пациентки в динамике лечения с помощью различных шкал индексов. Как видно из табл. 2, до начала терапии дупилумабом 300 мг поражение кожного покрова при АтД у пациентки Ц. по шкале SCORAD составило 94,4 балла (рис. 1), количество эозинофилов в крови в абсолютных значениях – 200 кл/мкл.

В период лечения БА имела неконтролируемое течение, как видно по АСТ-тесту (11 баллов), значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составило 62% от должного. После введения 1-й инъекции дупилумаба 300 мг наблюдалось значительное улучшение показателей по шкале SCORAD (40,1 балла) при АтД (рис. 2).

Также стабилизировалось течение БА, АСТ-тест – 19 баллов, улучшились показатели ФВД ОФВ<sub>1</sub> – 80% от должных величин. На протяжении 2 мес (август, сентябрь) отмечалась выраженная положительная динамика клинических показателей. В октябре 2020 г. у пациентки Ц. развилась «новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, осложненная вирусной пневмонией», в связи с чем инъекции дупилумаба 300 мг приостановлены.

Обострение АтД в период приостановления терапии незначительно, купировано местными гормональными средствами. После выздоровления от вирусного заболевания биологическая терапия АтД и БА продолжена. При очередных введениях дупилумаба 300 мг 21.11.2020, 27.01.2021 и 25.02.2021 зарегистрировано преходящее повышение уровня эозинофилов в крови от 1026 до 2058 кл/мкл, что связано с механизмом действия препарата и согласуется с гипотезой о том, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани за счет ингибирования продукции эотаксинов вследствие блокирования ИЛ-4, 13, но не влияет на продукцию эозинофилов или выход эозинофилов из костного мозга [6]. В последующем значения эозинофилии достигли нормальных значений. Далее 14.05.2021 введена очередная доза препарата. По результатам наблюдения кожные покровы очистились, приступов удушья не отмечалось (рис. 3). Шкала SCORAD соответствовала 10,6 балла, АСТ-тест – 23 балла, показатели ФВД соответствовали

**Рис. 3. Состояние пациентки Ц. в конце лечения (14.09.2021).**

нормальным значениям. Улучшение ОФВ<sub>1</sub> у девочки-подростка было быстрым и устойчивым на протяжении всего 52-недельного периода наблюдения. Индекс SCORAD через 9 мес снизился в среднем на 80 баллов.

### Заключение

Появление биологических препаратов, направленных на основные цитокины, участвующие в формировании Т2-воспаления при АтД и БА, открыло новые возможности достижения контроля заболеваний.

Терапия дупилумабом у подростков с тяжелым АтД приводит к клинически значимому улучшению признаков и симптомов АтД, снижению зуда и повышению качества жизни, а также значимому сокращению обострений БА, улучшению функции легких, улучшению контроля и уменьшению дозы оральных глюкокортикостероидов.

Таргетный биологический препарат дупилумаб способен прицельно воздействовать на ключевые звенья патогенеза АтД и БА и снижать бремя тяжелого заболевания. Следовательно, применение дупилумаба при АтД и БА способствует достижению контроля заболевания и улучшению качества жизни пациента.

От родителей пациента не получено письменного информированного согласия на публикацию его истории болезни и изображений в медицинском журнале по причине отсутствия связи. Представленные данные обезличены.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Благодарности.** Выражаем признательность Территориальному фонду ОМС КБР за возможность лечения пациента таргетным препаратом дупилумаб, а также ООО «Центр диагностики аллергии» за спонсорское участие на диагностическом этапе ведения пациента и сотруднику ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Е.Л. Муждабаевой за помощь в сборе данных и обработке информации.

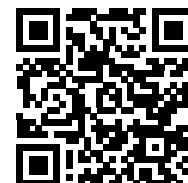
**Thanks.** We express our gratitude to the Territorial Fund of the KBR for the possibility of treating the patient with the targeted drug dupilumab, as well as to the Allergy Diagnostic Center LLC for sponsorship at the diagnostic stage of patient management, and to the employee of the State Medical Institution "Center of Allergology and Immunology" E.L. Muzhdabayeva for assistance in data collection and information processing.

## Литература/References

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483-94.
2. 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.
3. Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии. *Медицинский алфавит. Дерматология.* 2019;1(7):29-32 [Kruglova LS, Gensler EM. Atopicheskiy dermatit: novyye gorizonty terapii. *Meditsinskii alfavit. Dermatologiya.* 2019;1(7):29-32 (in Russian)].
4. Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Руднева Н.С. Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Медицинский алфавит.* 2021;9:39-3 [Kruglova LS, Shatokhina EA, Rudneva NC. Effektivnost' i bezopasnost' dupilumaba v kompleksnom lechenii patsientov s tiazhelym atopicheskim dermatitom. *Meditsinskii alfavit.* 2021;9:39-3 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-9-39-43
5. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html). Ссылка активна на 09.08.2021 [Atopic dermatitis. Clinical guidelines. 2020. Available at: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html). Accessed: 09.08.2021].
6. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU