

<https://doi.org/10.25208/vdv1384>

Эффективность и безопасность применения первого таргетного биологического препарата дупилумаб в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита

© Коннов П.Е.*, Арсеньева А.А.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

В последние несколько десятилетий распространенность аллергодерматозов в европейских странах, включая РФ, увеличилась в два-три раза. Кожный барьер играет существенную роль в предотвращении проникновения аллергенов и микробных агентов в организм человека.

Атопический дерматит — мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. В развитии атопического дерматита участвуют факторы внешней среды, нарушающие кожный барьер, а также генетические, иммунологические особенности пациента.

В современной науке не до конца решенным остается вопрос патогенетического лечения атопического дерматита. Проблема осложняется тем, что данное заболевание является многофакторным, с доминированием IgE-опосредованных аллергических реакций, хотя уровень IgE не всегда коррелирует с тяжестью атопического дерматита.

В настоящее время продолжается разработка и внедрение генно-инженерных биологических препаратов для лечения данной патологии, одним из таких препаратов является дупилумаб.

В статье приведено описание эффективности и безопасности препарата дупилумаб в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита.

Ключевые слова: аллергодерматозы; атопический дерматит; тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение; генно-инженерные препараты; препарат дупилумаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Источник финансирования: исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Коннов П.Е., Арсеньева А.А. Эффективность и безопасность применения первого таргетного биологического препарата дупилумаб в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):00–00.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1384>



Efficacy and safety of the first targeted biological drug dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing atopic dermatitis

© Pavel E. Konnov*, Antonina A. Arsenieva

Samara State Medical University, Samara, Russia

In the past few decades, the prevalence of allergic dermatoses in European countries, including the Russian Federation, has increased two to three times. The skin barrier plays an essential role in preventing the penetration of allergens and microbial agents into the human body.

Atopic dermatitis is one of the most common, genetically determined skin diseases. The development of atopic dermatitis involves environmental factors that violate the skin barrier, as well as the genetic, immunological characteristics of the patient.

In modern science, the issue of pathogenetic treatment of atopic dermatitis remains not fully resolved. The problem is compounded by the fact that this disease is multifactorial, with a predominance of IgE-mediated allergic reactions, although the level of IgE does not always correlate with the severity of atopic dermatitis. Currently, the development and implementation of genetically engineered drugs for the treatment of this pathology continues, one of these drugs is dupilumab.

The article describes the efficacy and safety of dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing atopic dermatitis.

Keywords: allergic dermatosis; atopic dermatitis; severe continuously relapsing course; genetically engineered drugs, dupilumab

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Konnov PE, Arsenieva AA. Efficacy and safety of the first targeted biological drug dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing atopic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(1):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1384>



Актуальность

В последние годы растет интерес к проблеме атопического дерматита (АД). Об этом свидетельствует экспоненциальный рост числа публикаций, посвященных дерматозу, а также активный прогресс в синтезе новых лекарственных препаратов для системной и топической терапии, селективно действующих на основные звенья патогенеза заболевания [1, 2].

Актуальность проблемы АД обусловлена высокой распространенностью заболевания как у детей, так и у взрослых, хроническим рецидивирующим течением, в ряде случаев торпидностью к традиционной терапии. АД наиболее часто встречается в развитых странах (включая страны Северной Америки и Европы). Проведенные исследования свидетельствуют о росте распространенности АД за последние несколько десятилетий. [3].

АД манифестирует преимущественно в раннем детском возрасте, однако с весьма высокой распространенностью встречается среди подростков 13–17 лет (24,6%) и у взрослых 18–55 лет (5%) [4, 5].

Заболевание оказывает выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, а также отрицательно влияет и на качество жизни семьи, и окружение больного. Зуд, являющийся основным симптомом при АД, ухудшает качество сна, влияет на психоэмоциональные аспекты, вызывает эмоциональные и поведенческие проблемы, пациенты часто ощущают тревожность, гнев, впадают в депрессию [6].

По современным представлениям, в патогенезе АД играет роль Т-2-воспаление и повышенное содержание в области кожных поражений интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-13, которые секретируются Т-хелперами второго типа (Th2), врожденными лимфоидными клетками второго типа (ILC2), эозинофилами и некоторыми другими клетками [7], сопровождаясь усилением миграции воспалительных клеток, активацией тучных клеток [8, 9].

При АД показана корреляция между уровнем экспрессии Т2-цитокинов и степенью тяжести [10].

Вследствие подавления дифференцировки кератиноцитов и экспрессии белков эпидермиса нарушается барьерная функция кожи [11].

В дальнейшем перманентное воспаление и нарушение барьерной функции приводят к колонизации *S. aureus* и другими патогенными микроорганизмами. За счет стимуляции бактериальных адгезинов у *S. aureus* повышается способность к колонизации, кроме того, происходит подавление продукции антимикробных пептидов. Все это способствует присоединению вторичной инфекции [12].

Патогенетическое значение ИЛ-4 и ИЛ-13 недавно было подтверждено выраженным терапевтическим ответом пациентов с АД на дупилумаб — препарат моноклональных антител против рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4R), который ингибирует сигналы как ИЛ-4, так и ИЛ-13 [13].

В актуальные рекомендации РОДВК и других профессиональных ассоциаций от 2021 г. [14] по АД включен новый генно-инженерный препарат для системной терапии, блокирующий ключевые Т2-цитокины — ИЛ-4, ИЛ-13. Дупилумаб — это полностью человеческое моноклональное антитело, действие которого направлено против субъединицы IL-4R α рецепторов к ИЛ-4 и ИЛ-13. Сигнальная функция ИЛ-4

и ИЛ-13 осуществляется через два рецепторных комплекса: ИЛ-4 связывается только с рецептором первого типа, который состоит из субъединиц IL-4R α -цепи и γ -цепи, в то время как основной рецептор для ИЛ-13 — рецептор второго типа, который состоит из субъединиц IL-4R α и IL-13R α и способен взаимодействовать также и с ИЛ-4. Рецепторы первого и второго типов экспрессируются в разных клеточных популяциях. В-клетки, Т-клетки, моноциты, эозинофилы, фибробласты экспрессируют рецепторы первого типа; эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки, фибробласты, моноциты и активированные В-клетки — рецепторы второго типа. При связывании ИЛ-4 или ИЛ-13 с этими рецепторами запускается трансмембранная сигнальная система JAK-STAT, что приводит к каскадной экспрессии различных генов, в том числе кодирующих цитокины второго типа, TARC (CCL17) и другие хемокины [10].

Данный препарат одобрен для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым АД, у которых отмечается недостаточный контроль заболевания несмотря на применение местных кортикостероидов или другой топической терапии [15].

По показаниям АД препарат зарегистрирован для применения у взрослых и детей с 6-летнего возраста [16].

Препарат выпускается в предварительно заполненном шприце, содержащем 200 или 300 мг дупилумаба. Препарат дупилумаб вводят подкожно.

Описание случая

Предоставляем клинический случай, демонстрирующий пациента А. 24 лет, с атопическим дерматитом, лихеноидной формой, тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением, который нами наблюдался и был взят на лечение генно-инженерным препаратом дупилумаб.

Пациент А., 24 года, проживает в г. Самаре, образование высшее, менеджер, поступает в стационар кожной клиники ФГБОУ СамГМУ Минздрава РФ в плановом порядке для решения вопроса о назначении биологической терапии с жалобами на поражение кожного покрова, выраженный зуд.

Из анамнеза: первые симптомы поражения кожи появились в раннем детском возрасте, около 3 лет, когда был поставлен диагноз: атопический дерматит. Заболевание протекало с обострениями 3–4 раза в год. С 16-летнего возраста процесс приобрел универсальный диффузный характер. Неоднократные госпитализации в кожную клинику СамГМУ при тяжелых обострениях АД.

Сопутствующие заболевания: аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит.

Наследственность: неотягощена.

Аллергоанамнез: отмечает обострение при употреблении арахиса, молока, летом во время цветения полыни, амброзии, лебеды.

Результаты обследования при поступлении. Общеклинический анализ крови: лейкоциты $8,0 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин 141 г/л (норма $130\text{--}160 \text{ г/л}$), средний объем эритроцитов 80 мкм^3 ($78\text{--}98 \text{ мкм}^3$), эозинофилы крови 7% ($n = 0,5\text{--}5$), общий IgE 263 МЕ/мл .

Общий анализ мочи, глюкозы, печеночные трансаминазы в пределах нормы.



а



б



г



д



д

Рис. 1. До старта терапии
Fig. 1. Before starting therapy

Status localis при поступлении: поражение кожи носит распространенный, диффузный характер, располагается практически на всех участках кожного покрова, высыпания полиморфные, эритематозно-папуло-везикулезные. Имеется выраженная лихенификация кожи, эксфолиации, преимущественно на сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей (в локтевых и подколенных складках, поверхностях голеностопных и лучезапястных суставов), в области туловища, лица, задней поверхности шеи, заушных складок. Индекс SCORAD 58 баллов, зуд по ВАШ 8 баллов, выраженное нарушение ДИКЖ 28 баллов (рис. 1а–д). Носовое дыхание слегка затруднено с обеих сторон. Субъективно: выраженный зуд.

Результаты патоморфологического исследования биоптата кожи: фрагмент кожи, покрытый многослойным плоским эпителием с псориазиформным акантозом, папилломатозом, очаговым гипергранулезом, участками паракератоза, зонами эксфолиаций (поверхностные дефекты эпидермиса с отложениями фибринозно-лейкоцитарного экссудата), фиброзом сосочков дермы, очаговой периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией верхнего отдела дермы с примесью плазматических клеток, макрофагов, единичных эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов (рис. 2).

Проводимое лечение: преднизолон в первые 3 дня в/в капельно 90 мг, в последующие 2 дня 30 мг в/в капельно и 30 мг в/м, далее 5 дней 30 мг в/м с последующей отменой. Курсовая доза 540 мг. Лоратадин 10 мг, топические ГКС. В связи с вторичным инфицированием кожи проводились курсы антибактериальной терапии.

Дополнительно получал плазмаферез, селективную фототерапию (широкополосная средневолновая с длиной волны 280–320 нм), постоянно использовал эмоленты, однако эффект от проводимой терапии был недостаточный. Вследствие этого был назначен циклоспорин по схеме 4 мг/кг/сут при обострении после отмены системной глюкокортикостероидной терапии — с декабря 2020 г. по март 2021 (с удовлетворительным эффектом). После отмены циклоспорина в марте 2021 г., через 1 мес. (в апреле 2022 г.) — развился рецидив заболевания.

В связи с неэффективностью проводимой традиционной фармакотерапии в мае 2021 г. был назначен дупилумаб согласно федеральным клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата дупилумаб [17].

Обоснованием для выбора биологического препарата явились: тяжелое непрерывно-рецидивирующее

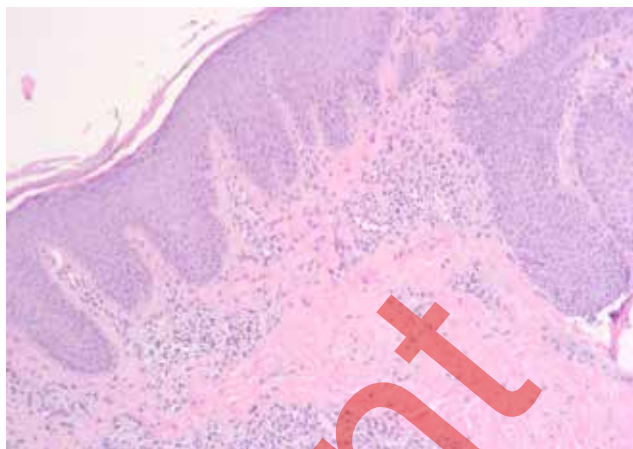


Рис. 2. Гистологическая картина у пациента А. с тяжелым непрерывно-рецидивирующим атопическим дерматитом
Fig. 2. Histological picture in patient A. with severe continuously recurrent atopic dermatitis

течение атопического дерматита, торпидность к проводимой медикаментозной терапии.

Первая инъекция дупилумаба 600 мг подкожно введена в условиях кожной клиники СамГМУ 12.05.2021, повторно через 14 дней в дозе 300 мг. Побочных реакций на введение препарата выявлено не было.

Пациент А. через 1 мес. после первой инъекции дупилумаба отметил уменьшение гиперемии и инфильтрации кожи, меньше стал беспокоить кожный зуд (см. рис. 2, 3а–д). В клиническом анализе крови по-прежнему оставалась эозинофилия 6%, изменений других показателей не отмечено. Продолжена топическая терапия (мазь такролимус 0,1% 2 раза в день на 1 мес., затем 2 раза в неделю 1 мес., эмоленты дополнительно).

Через 3 месяца (после шести инъекций дупилумаба) в сочетании со стандартной наружной терапией пациент А. стал отмечать регресс высыпаний и зуда на 55–70% по сравнению с исходным состоянием.

Пациент отметил существенную положительную динамику: уменьшилась площадь поражения кожи, практически полностью исчезла гиперемия, отек, зуд возникает лишь при воздействии триггерных факторов (горячая вода), нет свежих папулезных элементов, уменьшились воспалительная инфильтрация кожи, шелушение. Кожа стала более эластичной, исчезли трещины в локтевых

Таблица. Оценка динамики течения заболевания (до старта терапии, через 1 и 3 мес. от старта терапии)
Table. Assessment of the dynamics of the course of the disease (before the start of therapy, after 1 and 3 months from the start of therapy)

Динамика состояния пациента	До старта терапии биологическим препаратом	Через 1 мес. после старта терапии	Через 3 мес. после старта терапии
SCORAD	58	32	6
Зуд по ВАШ	8	2	1
ДИКЖ	28	19	7
Базисная терапия АД	Эмоленты	Эмоленты	Эмоленты
Наружная терапия АД	ТГКС	ТИК	–



а



в



г



б



д

Рис. 3. Через 1 мес. от старта терапии препаратом дупилумаб
Fig. 3. 1 month after starting dupilumab therapy



Рис. 4. Через 3 мес. от старта терапии препаратом дупилумаб
Fig. 4. 3 months after starting dupilumab therapy

сгибах и подколенных областях, значительно уменьшилась сухость кожи, почти исчезли экскориации, стала менее выражена лихенификация. Сохраняются следы макулопапулезной сыпи с незначительным лихеноидным шелушением (рис. 4а–д). В течение последующих 3 мес. биологическая терапия продолжена в той же дозе без нежелательных реакций пациент стал применять топические ГКС лишь эпизодически и постоянно использует эмоленты. Кроме того, пациент отметил нормализацию сна, улучшение психоэмоционального статуса.

В таблице проведена оценка динамики течения заболевания (до старта терапии, через 1 и 3 мес. от старта терапии) (табл.).

Лабораторный мониторинг — изменений не отмечено.

Заключение

На основании собственного опыта применения таргетного биологического препарата дупилумаб мы можем сделать вывод о его высокой эффективности и безопасности в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего АД. Использование дупилумаба позволило достичь значимого клинического эффекта, которого не представилось возможным получить в течение многих лет стандартной терапии АД. Препарат дупилумаб имеет хороший терапевтический эффект, его применение позволяет вывести пациента в полную клиническую ремиссию, приводит к улучшению психоэмоционального статуса пациента и повышению качества жизни. ■

Литература/References

1. Simpson EL, Irvine AD, Eichenfield LF, Friedlander SF. Update on epidemiology, diagnosis, and disease course of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med and Surg.* 2016;35(5 Suppl):S84–88. doi: 10.12788/j.sder.2016.041
2. Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M. Emerging treatment options in atopic dermatitis: systemic therapies. *Dermatology.* 2017;233(5):344–357. doi: 10.1159/000484406
3. Rodrigues MA, Nogueira M, Torres T. Dupilumab for atopic dermatitis: evidence to date. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154(6):696–713. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06417-4
4. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011;2(3):110–118. doi: 10.4172/2155-9899.1000110
5. 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):39–43 [Kruglova LS, Shatikhina EA, Rudneva NS. Efficacy and safety of dupilumab in the complex treatment of patients with severe atopic dermatitis. *Medicinskij alfavit.* 2021;(9):39–43. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2021-9-39-43
6. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(3):227–234. doi: 10.2500/aap.2012.33.3569
7. Lund S, Walford HH, Doherty TA. Type 2 innate lymphoid cells in allergic disease. *Curr Immunol Rev.* 2013;9(4):214–221. doi: 10.2174/1573395510666140304235916
8. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):300–313. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.048
9. Zheng T, Oh MH, Oh SY, Schroeder JT, Glick AB, Zhu Z. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol.* 2009;129(3):742–751. doi: 10.1038/jid.2008.295
10. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624
11. Noda S, Krueger JG, Guttman E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):324–336. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.015
12. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DYM, Muraro M, 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: 10.1016/j.jaci.2017.02.007
13. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
14. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. М., 2021. 40 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh atopicheskim dermatitom (Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis). Moscow; 2021. 40 p. (In Russ.)]
15. Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(5):271–282. doi: 10.1038/nri3831
16. Инструкция по применению лекарственного препарата Дупиксент: регистрационное удостоверение ЛП-005440: регистрация 04.04.2019. [Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata Dupiksent: registracionnoe ustoverenie LP-005440: registracija 04.04.2019 (Instructions for the use of the drug Dupixent: registration certificate LP-005440: registration 04.04.2019). (In Russ.)] <https://grls.pharm-portal.ru/grls/7e0c1e54-9770-417d-9a2c-9f371d5988e4#summary> (дата обращения: 27.12.2022).

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — П.Е. Коннов, А.А. Арсеньева; сбор и обработка материала — П.Е. Коннов, А.А. Арсеньева; написание текста — А.А. Арсеньева; редактирование — П.Е. Коннов.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. The concept and design of the study — Pavel E. Konnov, Antonina A. Arsenieva; collection and processing of material.

Информация об авторах

***Коннов Павел Евгеньевич** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6505-7943>; eLibrary SPIN: 1698-3840; e-mail: konhoff@yandex.ru

Арсеньева Антонина Александровна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>; eLibrary SPIN: 4320-1196; e-mail: a.arsenieva2014@yandex.ru

Information about the authors

***Pavel E. Konnov** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 89 Chapaevskaya street, 443099 Samara, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6505-7943>; eLibrary SPIN: 1698-3840; e-mail: konhoff@yandex.ru

Antonina A. Arsenieva — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>; eLibrary SPIN: 4320-1196; e-mail: a.arsenieva2014@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 12.10.2022

Принята к публикации: 20.12.2022

Дата публикации онлайн: 06.02.2023

Submitted: 12.10.2022

Accepted: 20.12.2022

Published online: 06.02.2023