

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616-08-06

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДУПИЛУМАБА У ПАЦИЕНТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

Аскерова Сабина Алигардаш кызы, Батенькова Ольга Андреевна, Быкова Галина Александровна

Кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Екатеринбург, Россия

#### Аннотация

**Введение.** Дупилумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, блокирует общий рецепторный компонент интерлейкина-4 и интерлейкина-13, ключевых и центральных факторов воспаления 2-го типа. **Цель исследования** – демонстрация эффективности применения дупилумаба у пациента с бронхиальной астмой (БА), атопическим дерматитом и полипозным риносинуситом в реальной клинической практике. **Материал и методы.** Произведен обзор отечественных публикаций, клинико-anamnestический метод: изучение истории болезни. **Результаты.** Пациент с диагнозом «Бронхиальная астма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, 5 ст. Аллергический персистирующий ринит средней степени тяжести. Атопический дерматит, распространенный, тяжелое течение». Назначена терапия дупилумабом 600 мг первая инъекция, затем по 300 мг каждые 2 недели. На фоне терапии дупилумаба появились сухость глаз, боли в мышцах спины, шеи, рук. Инъекции были приостановлены, через 1,5 месяца вернулись жалобы на зуд, шелушение кожи и одышку. **Выводы.** Применение дупилумаба может облегчить течение T2-опосредованных заболеваний, но есть вероятность возникновения побочных эффектов.

**Ключевые слова:** дупилумаб, бронхиальная астма, атопический дерматит, полипозный риносинусит.

### CLINICAL EXPERIENCE WITH DUPILUMAB IN A PATIENT WITH AD, ATOPIC DERMATITIS AND POLYPOSIS RHINOSINUSITIS

Askerova Sabina Aligardash gizi, Batenkova Olga Andreevna, Bykova Galina Aleksandrovna  
Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology  
Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

#### Abstract

**Introduction.** Dupilumab, a fully human monoclonal antibody, blocks the common receptor component of interleukin-4 and interleukin-13, key and central factors of type 2 inflammation. **The aim of the study** is to demonstrate the effectiveness of dupilumab in a patient with bronchial asthma (BA), atopic dermatitis and polypous rhinosinusitis in real clinical practice. **Material and methods.** A review of domestic publications, the clinical and anamnestic method: the study of the medical history. **Results.** A patient diagnosed with Bronchial asthma, severe persistent course, uncontrolled, 5 art. Allergic persistent rhinitis of moderate severity. Atopic dermatitis, common, severe course. Dupilumab therapy was prescribed with 600 mg first injection, then 300 mg every 2 weeks. On the background of dupilumab therapy, dry eyes, pain in the muscles of the back, neck, and arms appeared. Injections were suspended, and after 1.5 months, complaints of itching, peeling of the skin and shortness of breath returned. **Conclusion.** The use of dupilumab can alleviate the course of T2-mediated diseases, but there is a possibility of side effects.

**Keywords:** dupilumab, bronchial asthma, atopic dermatitis, polyposis rhinosinusitis.

#### ВВЕДЕНИЕ

Высокий темп роста заболеваемости бронхиальной астмой (БА), полипозным риносинуситом (ПРС), атопическим дерматитом (АтД), эозинофильным эзофагитом и другими заболеваниями, в основе которых лежит T2-воспаление, привел к разработке генно-инженерных препаратов, нацеленных на отдельные и специфические компоненты воспаления. Одни из ведущих позиций в патогенезе T2-опосредованных заболеваний занимают интерлейкины – ИЛ-4 и ИЛ-13, что объясняет перспективность изучения данных цитокинов для создания анти-ИЛ-4/ИЛ-13-моноклональных антител. Первым зарегистрированным иммунобиологическим препаратом, направленным против  $\alpha$ -субъединицы рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4R $\alpha$ ), общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, является дупилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело. Дупилумаб блокирует передачу сигналов

ИЛ-4 через рецепторы I типа (ИЛ-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа (ИЛ-4R $\alpha$ /ИЛ-13R $\alpha$ ), т. к. сигнальный путь ИЛ-4/ИЛ-13/STAT6 играет решающую роль при T2-воспалении. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 секретируются несколькими клетками и, наряду с другими T2-цитокинами, а также при участии ИЛ-33, ИЛ-25 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) могут стимулировать клетки к их дальнейшей секреции провоспалительных цитокинов, способствуя поддержанию воспалительного процесса. В настоящее время дупилумаб изучен по меньшей мере у 3 000 пациентов при БА, АтД, ПРС и эозинофильном эзофагите, показав приемлемый профиль безопасности в плацебо-контролируемых исследованиях во всем мире [1].

**Цель исследования** – демонстрация эффективности применения дупилумаба у пациента с БА, АтД и ПРС в реальной клинической практике.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Произведен обзор зарубежных и отечественных публикаций с использованием поисковых систем eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, Medscape, PubMed. Клинико-анамнестический метод: изучение истории болезни.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Пациент М. 42 года на первичном осмотре предъявляет жалобы на насморк, заложенность носа, слезотечение, одышка при нагрузке. Из анамнеза: Бронхиальная астма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, 5 ст., базисная терапия Вилантерол+флутиказон 22+184 мкг 1 раз в сутки, сальбутамол в режиме по потребности. Аллергический персистирующий ринит средней степени тяжести. Атопический дерматит, распространенный, тяжелое течение. Сенсibilизация к бытовым, пылевым и эпидермальным аллергенам. С возраста 12 лет кожный зуд и высыпания в коленных и локтевых сгибах, на туловище. Наблюдался у дерматолога с диагнозом атопический дерматит. Наружная терапия с кратковременным эффектом. при проведении скарификационных кожных проб выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, пылевым аллергенами. На момент инициации генно-биологической терапии у пациента наблюдалась диффузная сухость кожи, утолщение кожи и лихенизация в коленных и локтевых сгибах, на шее, туловище. Проводилась базисная терапия – эмолиенты и топические глюкокортикостероиды. Обострения дерматита в осенне-зимний период и в июне-июле. Затруднения дыхания при физической нагрузке отмечал с подросткового возраста, за медицинской помощью не обращался. Приступы удушья стали беспокоить с 20 лет, по совету коллеги купировал сальбутамолом. Курил по 1-1,5 пачки в сутки 5-7 лет, с 30 лет не курит. Одышка беспокоит при физической нагрузке, контакте с аллергенами, потребность в сальбутамоле до 3 доз в неделю. При исследовании функции внешнего дыхания в 2021 г. Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) 2,18 л (56%). На компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) верхняя и средняя доли правого легкого уменьшены в объеме. В С3 и С6 справа участки панлобулярной эмфиземы. В 2022 году после приступов удушья на фоне контакта с аллергенами в сельской местности (контакт с пылью, кошками) у пациента возникли выраженные приступы удушья. В конце 2022 года осмотрен пульмонологом, верифицирован диагноз бронхиальная астма. Назначен флутиказон/вилантерол 184/22 мкг/сут. Потребность в коротко действующих бета2-адреномиметиках (КДБА) 2-3 раза в неделю. На фоне терапии отметил улучшение переносимости физических нагрузок, контроль над симптомами достигнут не был, что подтверждается результатами опросника анализ семейной тревоги 10, на фоне терапии ОФВ1 составлял 66%. Симптомы аллергического ринита (чихания залпами, ринорея) с подросткового возраста при контакте с животными, в июне-июле, купирует антигистаминными препаратами. кроме того, при употреблении копченой рыбы – обострение АтД, приступы удушья. В связи с тяжелым течением БА, АтД, отсутствием контроля над симптомами на фоне терапии по 5 ступени, распространенностью высыпаний на коже, отсутствием эффекта от используемых ранее методов терапии, с июля 2023 г. принято решение о терапии генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб.

Терапию дупилумабом в дозе 600 мг первая инъекция, затем по 300 мг каждые 2 недели в рамках 5 ступени терапии в условиях ГАУЗ СО «СОБ№2» по КСГ (клинико-статистической группе) st36.027.2 с июня 2023 г. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика.

В ноябре 2023 г. отметил сухость, ощущение дискомфорта, песка в глазах, инъекцию сосудов склер, также появились боли в области плечевых суставов, было рекомендовано ограничить физическую и зрительную нагрузку, отказ от ношения контактных линз, наблюдение в динамике.

На 7.12.2023 на фоне терапии дупилумабом выраженный положительный эффект: улучшился контроль над астмой (анализ семейной тревоги увеличился с 10-11 б. до 22-23 баллов), при уменьшении объема базисной ингаляционной терапии. По atopическому дерматиту также была выражена положительная динамика - высыпаний нет, сухость кожи не беспокоит; редко бывает легкий кожный зуд, легкая кратковременная гиперемия в области шеи. Эозинофилия максимально до 1400кл/мкл к 4 месяцу терапии, с последующим постепенным снижением числа эозинофилов. Симптомы в виде сухости глаз, болей в мышцах и суставах сохраняются.

25.12.2023 на фоне соблюдения рекомендаций боль в мышцах шеи, рук, плечевых суставах стала более выраженной, сухость глаз и ощущения песка в глазах продолжали беспокоить пациента, что соответствует побочным эффектам дупилумаба. Инъекции дупилумаба были приостановлены.

На 7.02.2024, через 1,5 месяца после отмены дупилумаба вернулись жалобы на высыпания в области рук, спины, грудной клетки, зуд кожи. В области сгибов, грудной клетки, спины – очаги с распространенной гиперемией, в области грудной клетки и спины множественные папулы диаметром 0,5 см, округлой формы, расчесы, сухость и шелушение, выражена складка Денье Моргана. Ногти кистей и стоп не изменены, волосистая часть кожи головы с шелушением. Назначена терапия антигистаминными (цетиризин 10 мг) и гормональные мази наружно - бетаметазон (белодерм). Симптомы БА усилились не значительно.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Применение дупилумаба при atopическом дерматите

Возможности терапии пациентов с АтД не только ограничены, но и обладают переменной эффективностью и связаны с многочисленными неблагоприятными последствиями при длительном применении. В связи с этим существует огромная потребность в безопасной и эффективной терапии для этой группы пациентов. Дупилумаб является первым целевым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), одобренным в Российской Федерации, Европейском союзе, Соединенных Штатах, Японии и других странах для лечения взрослых с тяжелым и неконтролируемым течением АтД. В настоящее время опубликованы результаты исследований, которые доказали высокую клиническую эффективность дупилумаба, проявляющуюся быстрым уменьшением выраженности основных симптомов АтД (зуд, воспаление, гиперемия, высыпания на коже и др.). При анализе данных 1 505 пациентов со средним и тяжелым течением АтД, включенных в 4 рандомизированных контролируемых исследования, которые получали лечение в течение 52 нед., была показана не только эффективность, но и долгосрочная безопасность препарата.

Применение дупилумаба при бронхиальной астме

Проведены три важных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования с рандомизированными периодами лечения продолжительностью 24–52 нед., где оценивалась эффективность добавления подкожного дупилумаба к базисной терапии у взрослых и подростков со среднетяжелой или тяжелой БА. Эти исследования III фазы (LIBERTY ASTHMA QUEST и VENTURE) и фазы IIb (DRI12544) из программы клинического исследования LIBERTY включали пациентов в возрасте  $\geq 12$  или  $\geq 18$  лет с персистирующей БА в течение  $\geq 12$  мес. QUEST и DRI12544 были в первую очередь предназначены для оценки обострений БА и/или функции легких, а VENTURE – для оценки экономии применения пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), поэтому пациенты до участия в исследовании

должны были регулярно получать системные ГКС по показаниям в течение последних 6 мес. и высокие дозы ИГКС в течение последних 3 мес. Перед рандомизацией участники исследования в течение 3–10 нед. снижали свою текущую дозу ГКС до минимальных значений, на которых симптомы могли контролироваться. В последующем последовал 24-недельный рандомизированный период лечения, состоящий из трех частей: фаза индукции (0–4 нед.), в течение которой пациенты получали свою оптимальную дозу ГКС; фаза снижения ГКС (4–20 нед.) – доза ГКС снижалась каждые 4 нед. под контролем течения БА; и поддерживающая фаза (20–24 нед.) – доза ГКС, установленная в конце фазы снижения ГКС, оставалась неизменной. Во всех указанных исследованиях средний показатель ОФВ1 – 52–61%, а среднее количество эозинофилов в периферической крови – 347–360 клеток/мкл. В ходе проведения работы было установлено, что добавление дупилумаба приводило к снижению частоты обострений БА у взрослых и подростков, которые ранее не контролировались средними и высокими дозами ингаляционных ГКС или системными ГКС.

Побочные эффекты при применении дупилумаба: инфекционные и паразитарные заболевания: часто — конъюнктивит (4%), герпес ротовой полости (3,8%), бактериальный конъюнктивит (1,9%), простой герпес (*Herpes simplex*); со стороны крови и лимфатической системы: часто — эозинофилия (1,7%); со стороны органа зрения: часто — аллергический конъюнктивит (7%), зуд в глазах (2,9%), блефарит (4,5%), синдром сухого глаза (1,8%); общие нарушения и нарушения в месте введения препарата: очень часто — реакции в месте инъекции (15,9%).

## **ВЫВОДЫ**

1. В описанном клиническом случае состояние пациента улучшилось после первых инъекций, высыпаний на коже стало меньше, зуд беспокоил намного реже, течение астмы стало контролируемым, но появились другие симптомы в виде сухости глаз, ощущение песка в глазах, а также боли в мышцах.

2. Отмена препарата привела к исчезновению побочных эффектов, но симптомы атопического дерматита и бронхиальной астмы.

3. Таким образом, применение дупилумаба, действительно, может облегчить течение Т2-опосредованных заболеваний и улучшить качество жизни пациентов, но есть вероятность возникновения побочных эффектов, из-за которых придется отказаться от терапии данным препаратом.

## **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Дупилумаб: основные аспекты применения при Т2-опосредованных заболеваниях / О.М. Курбачева, М.Е. Дынева, Н.И. Ильина // Медицинский совет. — 2021. — № 16. — С. 186–196.
2. Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. Аллергология и иммунология в педиатрии / Глухова ЕА, Кувшинова ЕД, Ревякина ВА. // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022; 3: 14–23.
3. Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, Е.А. Макарова, С.А. Кочеткова // КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ. Терапевтический архив. — 2020. — № 8. — С. 95-99.
4. Дупилумаб в лечении Т2 ассоциированных воспалительных заболеваний. Педиатрическая фармакология. 2021;18(2):170-172.
5. Дупилумаб в лечении бронхиальной астмы и хронического полипозного риносинусита / Касьянова Татьяна Рудольфовна Кенесариева Жанна Маликовна Ковалева Елена Анатольевна Липчанская Елена Михайловна Чурюкина Элла Витальевна // Практическая пульмонология. — 2023. — № 2. — С. 64-69.
6. История болезни пациента КСС ГАУЗ СО «СОБ №2».

## **Сведения об авторах**

С.А. Аскерова\* – студент педиатрического факультета

О.А. Батенькова – студент педиатрического факультета

Г.А. Быкова – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии

## **Information about the authors**

S.A. Askerova\* – Student of Pediatric Faculty

O.A. Batenkova – Student of Pediatric Faculty

G.A. Bykova – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sabrinaaskerova@gmail.com