

# Атопический дерматит: новые горизонты терапии

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой  
Е. М. Генслер, ординатор кафедры

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

## Atopic dermatitis: new horizons of therapy

L.S. Kruglova, E.M. Gensler

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Russia

### Резюме

За последние десятилетия первой прорывной вехой лечения тяжелых форм атопического дерматита (АтД) стала таргетная терапия, направленная на ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13. Это стало возможным благодаря достижениям в понимании патогенеза АтД, драйвером которого является иммунный ответ Th2-типа, который также лежит в основе таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз. При иммунном ответе Th2-типа выделяются цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, которые являются основными промоутерами воспалительного ответа при АтД. Ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-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. Важно, что в отличие от гормональных или иммуносупрессирующих препаратов, применение таргетной терапии характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: атопический дерматит, взрослые пациенты, тяжелые формы, биологическая терапия, Th2-клетки, ИЛ-4, ИЛ-13, дупилумаб.

### Summary

Over the past decades, the first breakthrough milestone in the treatment of severe forms of atopic dermatitis (AD) has been targeted therapy aimed at inhibiting IL-4 and IL-13. This was made possible thanks to advances in the understanding of the pathogenesis of AD, the driver of which is the Th2-type immune response, which also underlies such manifestations of atopy as bronchial asthma, allergic rhinitis, and polynosis. In the case of the Th2-type immune response, cytokines IL-4 and IL-13 are secreted, which are the main promoters of the inflammatory response in AD. Inhibition of IL-4 and IL-13 leads to the prevention of inflammation and is an effective approach to therapy. The use of therapy aimed at inhibition of cytokines allows you to effectively cope with the manifestations of severe and moderately severe blood pressure.

Key words: adults, severe course, atopic dermatitis, biological therapy, Th2-cells, IL-4, IL-13, dupilumab.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Атопический дерматит в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушает качество жизни больного и членов его семьи [1]. В большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими формами аллергической патологии, такими как бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия (ПА) [2].

Распространенность атопического дерматита на территории Российской Федерации в 2016 году составила 439 случаев на 100 тыс. человек, заболеваемость — 203 на 100 тыс. человек [2]. По данным ISAAC, наибольшая распростра-

ненность АтД наблюдается в таких странах, как Англия, Финляндия, Норвегия, а также Новая Зеландия [3].

Среди пациентов с атопическим дерматитом порядка 10–34% имеют тяжелое течение заболевания. Пациенты с тяжелой формой атопического дерматита страдают от множественных функциональных нарушений, социальных ограничений и депрессии вне зависимости от достижения или недостижения контроля. В исследовании, в котором приняли участие 830 пациентов (66,8% женщин; средний возраст, 45,1 года) с АтД тяжелого и среднетяжелого течения, было показано, что 50% пациентов испытывают тяжелый зуд, боль, нарушение сна, беспокойство и депрессию (vs 27% пациентов с легким течением АтД, n = 689). Интересно, что у пациентов с тяжелым АтД негативное воздействие заболевания даже в случае контроля над ним выше, чем у пациентов с легким течением АтД. Таким образом, пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением АтД нуждаются в более эффективных терапевтических опциях [4].

Разработке новых терапевтических методов способствовало развитие понимания патогенеза атопического дерматита. В основе патогенеза АтД лежит иммунозависимое воспаление кожи на фоне активации Th2 субпопуляции лимфоцитов, что сопровождается повышением ее чувствительности к внешним и внутренним раздражителям. В хроническую фазу АтД, помимо сохраняющейся активности Th2-лимфоцитов, в воспалительный процесс включаются другие пулы лимфоцитов: Th1, Th17 и Th22 [5]. В развитии воспаления при АтД определенную роль играют нейропептиды и провоспалительные цитокины, высвобождающиеся из кератиноцитов. Ведущим является развитие гиперчувствительности второго типа, аллергической реакции Т-клеточного иммунитета с продукцией ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [1]. Помимо иммунных нарушений, важным фактором развития АтД рассматривается генетически детерминированное нарушение эпидермального барьера, что приводит к увеличению трансэпидермальной потери воды, ксерозу

и создает возможность поступления аллергенов трансдермально с вовлечением иммунных механизмов, приводящих к повреждению кожи и способствующих ранней сенсибилизации организма и инициации воспаления [6]. Таким образом, ключевым драйвером развития АтД является хронический воспалительный процесс, движимый иммунным ответом второго типа за счет усиленного сигнала со стороны ключевых провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 [5–6].

Хроническое воспаление при АтД приводит к эволюции кожного процесса. Поражение кожи при АтД может быть представлено как экссудативной формой с наличием везикул, наполненных серозным содержимым, серозными корочками и сопровождающейся мокнутием, так и такими формами, как эритематозно-сквамозная с лихенификацией или без, а также может развиваться лихеноидная форма и пруригинозная форма с развитием покрытых геморрагической коркой папул. У детей первого года жизни часто наблюдаются распространенные и более острые поражения кожи, характеризующиеся выраженной эритемой, экссудацией и эксфолиациями; высыпания локализуются на лице, щеках и туловище. В дошкольном возрасте атопический дерматит становится более локализованным с выраженным ксерозом, поражения обычно распространяются на сгибательные участки конечностей. Подростки и взрослые могут иметь диффузный

характер поражений, а также локализованные поражения, чаще всего затрагивающие плечи и предплечья, верхние складки век и складки кожи. Сильный зуд и дискомфорт в значительной степени ухудшают качество жизни, отмечается нарушение сна, а также снижаются социальная адаптация и показатели эффективности работы и учебы [1].

До недавнего времени для лечения атопического дерматита использовались местные глюкокортикостероиды при легкой степени АтД и пероральные формы ГКС при тяжелых формах, которые вызывают множество системных побочных реакций в связи с угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [7]. Кроме того, в качестве топической терапии активно используются ингибиторы кальциневрина, применяемые при обострении атопического дерматита легкой и среднетяжелой степеней, а также в межрецидивный период у детей и взрослых. Такие побочные реакции, как зуд и жжение, могут ограничивать применение такролимуса и пимекролимуса. Системная небиологическая терапия обычно включает в себя неспецифические иммуносупрессоры, такие как циклоспирин, азатиоприн, метотрексат и методы фототерапии [7]. Однако, несмотря на эффективность в купировании обострений, системный анализ 34 рандомизированных контролируемых и неконтролируемых исследований показал, что использование неспецифических иммуносу-

прессоров на долгосрочной основе не рекомендуется ввиду прогнозируемых побочных эффектов [8, 9].

В настоящее время появляются новые терапевтические опции благодаря пониманию патогенеза атопического дерматита. Современное представление о роли Th2-опосредованного типа реакции в формировании воспаления при АтД привело к тому, что использование блокаторов интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31, синтезируемых при активации Th2-лимфоцитов, способствует прерыванию каскада реакций в развитии гиперчувствительности при АтД. В результате использования новых, блокирующих интерлейкины препаратов, прерывается цепочка, активирующая образование IgE, который впоследствии связывается с Fc-фрагментом на поверхности тучных клеток. Таким образом, не образуются медиаторы воспаления, приводящие к инфильтрации кожи лимфоцитами и дендритными клетками, а также не происходит таксис эозинофилов и базофилов в участок воспаления [10]. Воздействие на причину воспаления может способствовать улучшению контроля над АтД.

Современный взгляд на роль Th2-ответа и цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 в патогенезе атопического дерматита привел к разработке новых таргетных препаратов, в первую очередь нацеленных на терапию атопического дерматита тяжелой и средне-тяжелой формы. В 2016 году были опубликованы первые результаты исследования дупилумаба — препарата для лечения атопического дерматита, для которого FDA был определен статус breakthrough therapy («прорывной терапии»).

Дупилумаб — антитело, блокирующее действие ИЛ-4 и ИЛ-13 путем воздействия на α-цепи рецепторов ИЛ-4Rα. При этом эффекты, достигнутые при применении терапии, направленной на ингибирование рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13, были воспроизведены в серии крупных клинических исследований, в которых были продемонстрированы высокая эффективность терапии и благоприятный профиль безопасности (рис. 1) [11].

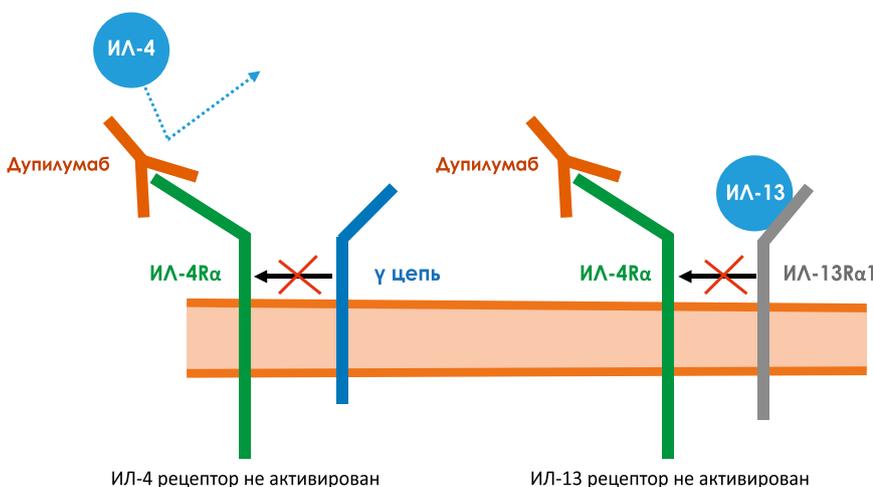


Рисунок 1. Механизм действия дупилумаба.

Так, в двух независимых рандомизированных (SOLO1, 2) двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в параллельных группах идентичного дизайна для оценки эффективности дупилумаба у взрослых с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести в Северной Америке, Европе и Азии пациентам назначали случайным образом в течение 16 недель в соотношении 1 : 1 : 1 еженедельные подкожные инъекции дупилумаба (300 мг) или плацебо, или ту же дозу дупилумаба каждую вторую неделю, чередуясь с плацебо [12]. В ходе клинических исследований по изучению эффективности дупилумаба у взрослых пациентов с атопическим дерматитом с включением 671 пациента (SOLO1) улучшение состояния по шкале IGA наблюдалось у 85 пациентов (38%), получавших дупилумаб каждую вторую неделю, и у 83 (37%), получавших дупилумаб еженедельно, по сравнению с 23 (10%), получавшими плацебо ( $P < 0,001$  для обоих сравнений с плацебо) [12].

Аналогичные результаты были получены у 702 пациентов из исследования SOLO2, причем положительная динамика была отмечена у 84 пациентов (36%), получавших дупилумаб каждую вторую неделю, и у 87 (36%), получавших дупилумаб еженедельно по сравнению с 20 (8%), получавшими плацебо ( $P < 0,001$  для обоих сравнений) [12].

Общая частота нежелательных явлений была одинаковой в группах дупилумаба и в группах плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: обострения атопического дерматита, реакции в месте инъекции и ринофарингит. Серьезные нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения, были редкостью в обоих исследованиях [12].

В ходе клинических исследований по изучению эффективности и безопасности применения дупилумаба было выявлено, что значительное улучшение состояния пациентов, страдающих от АД, наблюдалось на 16-й неделе использования препарата, связано оно было непосредственно с уменьшением количества

очагов, снижением степени тяжести процесса, а также зуда, тревоги и депрессии. Положительная динамика наблюдалась у пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу потенциальной эффективности таргетной терапии пациентов с АД [12]. В странах ЕС и США применение дупилумаба рекомендовано в режиме одного раза в две недели. В России дупилумаб проходил клинические испытания и ожидается, что дупилумаб будет первым таргетным препаратом в России для лечения тяжелой и среднетяжелой формы атопического дерматита.

На сегодняшний день стандартом терапии АД являются топические кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. Поэтому сравнительная оценка эффективности дупилумаба со стандартным лечением или их комбинации является весьма ценной. В одном рандомизированном исследовании была проведена сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности дупилумаба и топических кортикостероидов (ингибиторов кальциневрина) у взрослых пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. В данном однолетнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III (LIBERTY AD CHRONOS) участвовали 740 пациентов из 14 стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Северной Америки. Случайным методом пациенты были распределены на три группы: 319 получали дупилумаб по 300 мг один раз в неделю и топические кортикостероиды; 106 пациентов дупилумаб 300 мг каждые две недели и топические кортикостероиды; 315 получали плацебо плюс топические кортикостероиды. Конечными точками сравнения были пациенты (%), достигшие улучшения по IGA на 0/1–2 или более баллов по сравнению с исходным уровнем, а также динамика индекса тяжести АД на 75% по сравнению с исходным уровнем (EASI-75) на 16-й и 52-й неделе. На 16-й неделе в 1-й

группе конечных точек по IGA 0/1 достигли 39% (125 пациентов), во 2-й группе — 39% (41 пациент), в 3-й лишь 12% (39 пациентов). EASI-75 достигли 64% (204 пациента) и 69% (73 пациента) в группах, получавших дупилумаб, против 23% (73 пациента) в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Результаты на 52-й неделе показали нарастание эффекта и приемлемый профиль безопасности [13].

Также препараты, применяемые для блокирования ИЛ-4 и ИЛ-13, показали эффективность в отношении неконтролируемой астмы. В исследовании пациенты, которые получали дупилумаб, имели значительно более низкие показатели частоты обострений астмы по сравнению с пациентами, получающими плацебо; большие преимущества в лечении были замечены у пациентов с более высоким исходным уровнем эозинофилии [14].

Данные результаты исследований меняют парадигму терапии АД, так как длительное использование таргетной терапии позволяет держать под контролем уровень воспаления, и, как следствие, не допускает перехода заболевания в острую стадию. При традиционном подходе терапия направлена на предупреждение очередного обострения атопического дерматита. Новая же парадигма предполагает проактивный регуляторный контроль над тяжелым АД с помощью таргетной терапии при отсутствии побочных эффектов, характерных для циклоспорина и системных ГКС. Еще одним важным преимуществом таргетной терапии является направленность на другие симптомы атопии, в частности, на бронхиальную астму и поллиноз [15, 16].

### Заключение

Постоянный дискомфорт, связанный с зудом и хроническим воспалением, особенно при среднетяжелых и тяжелых формах атопического дерматита, несомненно, сказывается на социальном благополучии пациентов — возникают проблемы со сном, проявляется социальная стигматизация, снижающая психосоциальное благополучие пациентов и их родственников (рис. 2).

«Сильное / очень сильное» влияние на компоненты КЖ согласно оценкам пациентов, оцениваемое с помощью индекса DLQI\* при АТД средней и тяжелой степени у взрослых (% пациентов†)



\*Оценка производилась в течение последней недели.  
†Проценты рассчитывались для N=380 (знаменатель).

Адаптировано из Simpson EL et al. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:491–498.

Рисунок 2. Атопический дерматит значительно нарушает качество жизни пациентов.

Стоит отметить значительное влияние заболевания на финансовый статус пациентов, так как при тяжелых формах нарушается в том числе и ментальное здоровье, снижаются работоспособность и качество труда, а дорогостоящие современные препараты и необходимость частых консультаций у специалистов зависят непосредственно от финансовых возможностей пациентов. За последние десятилетия первой прорывной вехой лечения тяжелых форм АД стала таргетная терапия, направленная на ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13. Это стало возможным благодаря достижениям в понимании патогенеза АД, драйвером которого является иммунный ответ Th2-типа, который также лежит в основе таких проявлений атопии, как бронхиальная астма, аллергический ринит, полиноз. При иммунном ответе Th2-типа выделяются цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, которые являются основными промоторами воспалительного ответа при АД. Ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13 ведет к предотвращению воспаления и является эффективным подходом к терапии. Применение терапии, направленной на ингибирование цитокинов, позволяет эффективно справиться с проявлениями АД тяжелого и среднетяжелого течения.

Таким образом, появление таргетной терапии меняет парадигму лечения атопического дерматита тяжелого течения:

- при тяжелом топическом дерматите возможно воздействовать на первопричину заболевания, таргетно контролируя воспаление через ключевые цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13;
- таргетная терапия не обладает токсическими действиями в сравнении с циклоспорином и не действует угнетающе на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему как системный глюкокортикостероиды;
- возможность эффективного лечения других форм заболеваний, вызванных иммунным ответом второго типа: астма, полиноз.

#### Список литературы

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387(10023):1109–1122. Клинические рекомендации. Атопический дерматит у детей. — 2016. — 60с.
2. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhi-na L. E., Bogdanova E. V. The Assessment of the Incidence of Skin Disorders in Russian Federation in 2003–2016. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):22–33.
3. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. — 2014; 70(2):338–51.
4. Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon H. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019. — Feb 8:1–12.
5. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, et al. Association of Inadequately Controlled Disease and Disease Severity With Patient-Reported Disease Burden in Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(8):903–912. doi:10.1001/jamadermatol.2018.1572
6. Garritsen FM1., Roekevisch E, van der Schaff J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS2.

Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):1905–12.

7. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(2):327–49.
8. Van der Schaff J., Politiek K., van den Reek J. M. P. A., Christoffers W. A., Kievit W., de Jong E. M. G. J., Buijnzeel-Koomen C. A. F. M., Schuffelaar M. L. A. & de Bruin-Weller M. S. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Jun-2015*. — *The British journal of dermatology*.-172: 6p. 1621–1627 p.
9. Armstrong AW, Huang A, Wang L, Miao R, Patel MY, Gadhari A, Mallya U, Chao J. Real-world utilization patterns of systemic immunosuppressants among US adult patients with atopic dermatitis. *PLoS One*. 2019 Jan 25;14(1). e0210517.
10. Ilkka S, Junttila, Kiyoshi Mizukami, Harold Dickensheets, Martin Meier-Schellersheim, Hidehiro Yamane, Raymond P. Donnelly, and William E. Paul Tuning sensitivity to IL-4 and IL-13: differential expression of IL-4Ra, IL-13Ra1, and  $\gamma c$  regulates relative cytokine sensitivity. *J Exp Med*. 2008 Oct 27; 205(11): 2595–2608.
11. Craig A. Elmets, Tsianakas A and Ständer S. Dupilumab Effective for Atopic Dermatitis. *Lancet*. — 2015. — VOLUME 387, ISSUE. — 10013. — P. 4–5.
12. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JJ, Delevran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadhari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335–2348.
13. Andrew Blauvelt, Marjolein de Bruin-Weller, Melinda Gooderham, Jennifer C Cather, Jamie Weisman, David Pariser. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. — 2017. -140–6736(17)31191–1.
14. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G2, Stahl N, Yancopoulos GD 1. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Jan;15(1):35–50.
15. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, Pavord ID, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Akinlade B, Eckert L, Chao J, Graham NMH, Teper A. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018 May;35(5):737–748.
16. Jonstam K, Swanson BN, Mannert L, Cardell LO, Tian N, Wang Y, Zhang D, Fan C, Holtappels G, Hamilton JD, Grabher A, Graham NMH, Pirozzi G, Bachert C. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. 2018 Nov 28.

Для цитирования. Круглова Л. С., Генслер Е. М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 29–32.

