

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДУПИЛУМАБА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ С КОМОРБИДНОЙ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)****Ю.В. Быков¹ , А. Ю. Быкова¹, Р. А. Беккер² **¹ Ставропольский государственный медицинский университет», 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310² Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, Беэр-Шева, Израиль.
653, Beer-Sheva, 8410501, IsraelПоступила
в редакцию
28.12.2024Поступила
после
рецензирования
17.02.2025Принята
к публикации
14.03.2025

Аннотация. Введение. Атопический дерматит (АД) — это хроническое воспалительное заболевание кожи. Оно характеризуется кожным зудом и болезненностью кожи, которые обычно усиливаются к ночи, а также сухостью кожи и её повышенной чувствительностью к различным механическим и химическим раздражениям.

Описание клинического случая. Представлено описание клинического случая молодого мужчины с атопическим дерматитом (АД) тяжёлого течения и коморбидной терапевтически резистентной депрессией (ТРД). Наблюдался 20-летний пациент с АД тяжёлого течения и ТРД. Получал по линии АД по назначению дерматолога и аллерголога-иммунолога глюкокортикоиды, антигистамины, монтелукаст, кетотифен, такролимус с недостаточным эффектом. По линии ТРД перепробовал с психиатром около 10 схем психофармакотерапии (ПФТ), без особого эффекта. С учётом как тяжёлого течения АД, так и отсутствия эффекта от лечения депрессии с помощью ПФТ молодому человеку было рекомендовано назначение федеральной квоты на применение дупилумаба. Спустя 1,5 месяца после перевода на дупилумаб произошло значительное улучшение течения АД — купировались зуд и высыпания, уменьшилась сухость кожи. Параллельно с этим произошла нормализация психического состояния пациента, купировались депрессия и тревожность, нарушения сна. Это означает, что дупилумаб потенциально может оказаться эффективным не только в лечении аллергических и атопических заболеваний, таких, как АД и бронхиальная астма, но и в купировании коморбидных с ними депрессивных и тревожных состояний.

Заключение. С учётом роли интерлейкина-4 в патогенезе депрессивных состояний, как таковых, для психиатрии представляет интерес теоретическая возможность использования дупилумаба также в случаях ТРД, не имеющих коморбидности с аллергическими или атопическими заболеваниями. Некоторые другие антицитокиновые препараты, например, антагонисты фактора некроза опухолей-альфа (инфликсимаб, этанерцепт), антагонисты интерлейкина-1 (анакинра) — уже имеют успешную историю такого использования.

Ключевые слова: атопический дерматит, большое депрессивное расстройство, терапевтически резистентная депрессия, цитокины, интерлейкин-4, дупилумаб, нейровоспаление



Для цит.: Быков Ю.В., Быкова А.Ю., Беккер Р.А. Эффективность дупилумаба в лечении атопического дерматита тяжёлого течения с коморбидной полирезистентной депрессией (клинический случай)// Инновации в медицине и фармации. 2025. Т. 2 № 1. С. 69-77. EDN EBMJUY

© Быков Ю.В., Быкова А.Ю., Беккер Р.А., 2025

**DUPILUMAB EFFICACY IN THE TREATMENT
OF SEVERE ATOPIC DERMATITIS WITH COMORBID TREATMENT-
RESISTANT DEPRESSION
(A CLINICAL CASE PRESENTATION)**

Yu. V. Bykov¹,  A. Yu. Bykova¹, R. A. Bekker² 

¹ Stavropol State Medical University, 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

² David Ben-Gurion University at Negev, Beer-Sheva, Israel
653, Beer-Sheva, 8410501, Israel

Received
28.12.2024

Revised
18.02.2025

Accepted
14.03.2025

Abstract. Introduction. Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease. It is characterized by skin itching and skin soreness, which usually increase at night, and dry skin with its increased sensitivity to various mechanical and chemical irritations.

Case description. Presented a clinical case of a young man with severe atopic dermatitis and comorbid treatment-resistant depression. By both dermatologist and allergy-immunology specialist he was prescribed topical glucocorticoids, oral antihistamines, montelukast, ketotifen, and tacrolimus — but with insufficient effect. For his depression, he tried more than 10 different psychopharmacotherapy combinations, without any significant effect at all. Taking into account both the severity of atopic dermatitis and the lack of any appreciable therapeutic effect on his depression from psychopharmacotherapy, the young man got recommendation to try to obtain a federal quota for the use of dupilumab. Then, 1,5 months after switching from tacrolimus to dupilumab, he got a significant improvement in the course of his atopic dermatitis. His itching and rashes stopped, and the dryness of his skin greatly decreased. In parallel with this, the patient's mental state fully normalized. His depression, anxiety, and sleep disturbances were all relieved. Dupilumab potentially can be effective not just in the treatment of allergic and atopic diseases, such as atopic dermatitis and asthma, but also in the relief of comorbid depressive and anxiety conditions.

Conclusion. Taking into account the role of interleukin-4 in the pathogenesis of depressive states, it is an interesting question if dupilumab could be effectively used also in cases of treatment-resistant depression without any allergic or atopic comorbidity. Some other anti-cytokine drugs — for example, tumor necrosis factor- α antagonists (infliximab, etanercept), interleukin-1 antagonists (anakinra) — already have a successful history of such use.

Keywords: atopic dermatitis, major depressive disorder, treatment-resistant depression, cytokines, interleukin-4, dupilumab, neuroinflammation



For citations: Bykov, Y.V., Bykova, A. Yu., Bekker, R. A. Dupilumab efficacy in the treatment of severe atopic dermatitis with comorbid treatment-resistant depression (a clinical case presentation). Innovations in medicine and pharmacy. 2025; 2 (1): 69-77. EDN EBMJUY

© Bykov Y.V., Bykova A. Yu., Bekker R. A., 2025

Введение

Атопический дерматит (АД) — это хроническое воспалительное заболевание кожи. Оно характеризуется кожным зудом и болезненностью кожи, которые обычно усиливаются к ночи, а также сухостью кожи и её повышенной чувствительностью к различным механическим и химическим раздражениям. Ночной кожный зуд и болезненность кожи нередко нарушают сон пациентов, страдающих АД. Кроме того, многие пациенты с АД страдают и другими сопутствующими заболеваниями аутоиммунного, атопического и/или аллергического характера, мышечно-суставными расстройствами [11, 12].

Всё это, вместе взятое, может привести к значительным нарушениям психосоциального функционирования пациентов, страдающих АД, и в результате — к стойкому ухудшению их психического здоровья [12].

Статистика убедительно свидетельствует о том, что коморбидная депрессивная и тревожная симптоматика очень распространена среди пациентов, страдающих АД — особенно при среднетяжёлом и тяжёлом течении болезни. Несмотря на то, что этот факт известен уже давно — депрессивные и тревожные расстройства до сих пор остаются недостаточно диагностируемыми во всех возрастных подгруппах пациентов с АД. Ещё реже они получают адекватное психиатрическое и психотерапевтическое лечение, даже после постановки соответствующего диагноза [1].

Пациенты, страдающие АД, более подвержены риску развития депрессии и тревоги не только из-за кожного зуда и дискомфорта и связанных с этим нарушений сна, но и из-за ощущения социальной стигматизации, которое может быть связано с внешним видом их кожи, наличием на ней видимых расчёсов и повреждений, необходимостью публично чесаться при возникновении нестерпимого зуда и т.п. [9].

Кроме того, выделяемые клетками кожи, резидентными макрофагами, нейтрофилами и лимфоцитами различные медиаторы воспаления — могут также непосредственно способствовать развитию депрессии у пациентов с АД. Это выглядит весьма логичным, с учётом того, что мы сегодня знаем о роли системных воспалительных сдвигов в организме и провоцируемого ими нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а затем низкоинтенсивного воспаления в ЦНС (нейровоспаления) — в патогенезе депрессивных расстройств [2].

Описание клинического случая

Наблюдался пациент 2003 г.р., мужского пола (20 лет на момент обращения за консультацией). С 14 лет страдает АД.

В ходе первой диагностической беседы пациент сообщил, что вынужден носить исключительно одежду из натуральных тканей, пользоваться специальными гипоаллергенными увлажняющими кремами и средствами для умывания, соблюдать строгую гипоаллергенную диету, и что он ощущает из-за этого значительную социальную стигматизацию («чувство белой вороны в коллективе»).

Получал по назначению дерматолога и аллерголога-иммунолога различные глюкокортикоидные мази, антигистаминные средства (в основном лоратадин), монтелукаст 10 мг на ночь, кетотифен 1 мг на ночь, такролимус 0,5 мг 2 раза в сутки.

Несмотря на это, контроль заболевания был недостаточным, кожный зуд и сухость кожи нередко беспокоили по ночам, вплоть до расчёсов до крови.

С 15 лет страдал депрессией. Обращался к психиатрам, получал назначения габапентина, тофизопама, различных антидепрессантов (преимущественно малых доз трицикликов, но были также 3 курса разных селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — пароксетина до 40 мг/сут, флувоксамина до 300 мг/сут, сертралина до 200 мг/сут) — без какого-либо существенного эффекта.

С учётом как тяжёлого течения АД, так и отсутствия эффекта от лечения депрессии антидепрессантами — молодому человеку было рекомендовано добиться выделения федеральной квоты на применение дупилумаба.

Обсуждение

Дупилумаб — это рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело, специфически блокирующее сигнальные каскады интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-13 (ИЛ-13), благодаря избирательному связыванию с α -субъединицей рецепторов к ИЛ-4 (IL-4R α), общей для обоих этих типов цитокиновых рецепторов [4].

Далее закономерно возникает вопрос о том, что такое ИЛ-4, и почему он важен в контексте как аллергических и атопических заболеваний, так и депрессий. Выясняется, что ИЛ-4 может обладать как противовоспалительными, так и про-воспалительными свойствами, в зависимости от контекста его секреции и от его концентрации в биологических жидкостях организма [3, 4].

Спустя 1,5 месяца после перехода на дупилумаб произошло значительное улучшение течения АД — купировались зуд и высыпания, уменьшилась сухость кожи. Параллельно с этим произошла нормализация психического состояния пациента, купировались депрессия и тревожность, нарушения сна.

Чтобы понять, почему это могло произойти, и почему это было ожидаемо со стороны консультанта (и было причиной рекомендации о переводе на дупилумаб с целью, в том числе, преодоления резистентности депрессии, нужно понимать особенности его механизма действия.

ИЛ-4 в организме синтезируется в основном тучными клетками, Th2-клетками, эозинофилами и базофилами. С одной стороны, ИЛ-4 индуцирует дифференцировку наивных Т-хелперов (Th0-клеток) в подавляющие воспаление Th2-клетки, одновременно с этим угнетая образование провоспалительных Th1-клеток и макрофагов, секрецию интерферона-гамма и др. При этом активированная ИЛ-4 Th2-клетка сама начинает производить дополнительный ИЛ-4. Это приводит к образованию петли положительной обратной связи [3, 4].

С другой же стороны, ИЛ-4 вызывает неизбирательное усиление пролиферации всех субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. Кроме того, он индуцирует бласттрансформацию В-лимфоцитов и последующее их созревание и дифференцировку в зрелые плазматические клетки и/или в так называемые В-клетки памяти, и усиливает продукцию плазматическими клетками антител. Он также способствует переключению В-лимфоцитов в режим секреции иммуноглобулинов класса Е (IgE), то есть того самого класса иммуноглобулинов, который играет основную роль в патогенезе аллергических и атопических заболеваний [3, 4].

Как известно, именно связывание антигена-аллергена (гаптена) со специфическим для него иммуноглобулином класса Е на поверхности сенсibilизированных тучных клеток, с последующим лизисом тучной клетки и/или дегрануляцией и либерацией запасённых в ней гистамина, серотонина и других медиаторов аллергии, запускает весь каскад реакций немедленной гиперчувствительности [4, 5].

Отсюда понятно, что гиперсекреция ИЛ-4 и ИЛ-13 и/или гиперактивность их сигнальных каскадов — играет одну из важнейших ролей в патогенезе аллергических и атопических заболеваний. Именно установление этого факта привело к целенаправленному созданию дупилумаба для их лечения [4, 5].

Однако патогенная роль гиперсекреции ИЛ-4 вовсе не ограничивается его участием в патофизиологических механизмах развития аллергии и атопии. Показано, что гиперсекреция ИЛ-4 играет очень важную роль и в патогенезе депрессивных состояний — настолько важную, что уровень ИЛ-4 в плазме крови даже предложен в качестве одного из компонентов комплекса биомаркеров, способных в будущем позволить объективно (лабораторно) диагностировать депрессию, оценить её тяжесть, отличить «обычную» униполярную депрессию от биполярной (то есть от депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства) [7, 10].

Накапливаются данные о том, что применение дупилумаба в лечении пациентов с АД, с бронхиальной астмой (БА), узелковой почесухой и другими заболеваниями, при которых он официально лицензирован для клинического использования — может способствовать купированию у них коморбидной депрессии, вне зависимости от эффективности контроля дупилумабом собственно соматических симптомов заболевания [4, 6, 8].

Это заставило ряд авторов предположить, что дупилумаб, подобно некоторым другим антицитокиновым препаратам, может обладать непосредственным антидепрессивным действием (что неудивительно с учётом роли ИЛ-4 в патогенезе депрессий) [4, 6, 8].

Заключение

Дупилумаб, по всей видимости, может быть эффективным не только в лечении аллергических и атопических заболеваний, таких, как АД и БА, но и в купировании коморбидных с ними депрессивных и тревожных состояний.

Представляет интерес также потенциальная возможность использования дупилумаба, за

пределами его официальных показаний, для лечения случаев ТРД, не имеющих коморбидности с аллергическими и атопическими заболеваниями. Необходимы исследования его эффективности и безопасности в таком контексте.

Некоторые другие антицитокиновые препараты, например, антагонисты фактора некроза опухолей-альфа (инфликсимаб, этанерцепт) и антагонист интерлейкина-1 (анакинра) — уже показали свою эффективность при лечении ТРД вне контекста ревматологических заболеваний. Возможно, это же окажется верным и в случае дупилумаба.

Информированное согласие. От пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию в обезличенной форме описания его клинического случая в научных целях. Дата подписания 03.04.2024.

Список литературы:

1. Downey V.A., Zun L.S. Identifying undiagnosed pediatric mental illness in the emergency department //Pediatr Emerg Care. 2018. Vol. 34, no. 2. P. e21–e23.
2. Farzanfar D., Dowlati Y., French L.E., Lowes M.A., Alavi A. Inflammation: a contributor to depressive comorbidity in inflammatory skin disease //Skin Pharmacol Physiol. 2018. Vol. 31, no. 5. P. 246–251.
3. Ferrucci S.M., Tavecchio S., Nicolini G. et al. Mental health in patients affected by atopic dermatitis: which effects of treatment with dupilumab? //Int Clin Psychopharmacol. 2024. Vol. 39, no. 3. P. 201–205.
4. Gadani S.P., Cronk J.C., Norris G.T., Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember //J Immunol. 2012. Vol. 189, no. 9. P. 4213–4219.
5. Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor //N Engl J Med. 1997. Vol. 337, no. 24. P. 1720–1725.
6. Lönndahl L., Lundqvist M., Bradley M. et al. Dupilumab Significantly Reduces Symptoms of Prurigo Nodularis and Depression: A Case Series //Acta dermato-venereologica. 2022. Vol. 102. P. adv00754.
7. Lu L., Hu X., Jin X. IL-4 as a potential biomarker for differentiating major depressive disorder from bipolar depression //Medicine. 2023. Vol. 102, no. 15. P. e33439.
8. Plank P.M., Hinze C.A., Campbell V. et al. Relationship Between the Response to Antibody Therapy and Symptoms of Depression and Anxiety Disorders in Patients with Severe Asthma //J Asthma Allergy. 2023. Vol. 16. P. 421–431.
9. Sanders K.M., Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety //Neurosci Biobehav Rev. 2018. Vol. 87. P. 17–26.
10. Sarmin N., Roknuzzaman A.M., Mouree T.Z. et al. Evaluation of serum interleukin-12 and interleukin-4 as potential biomarkers for the diagnosis of major depressive disorder //Sci Rep. 2024. Vol. 14, no. 1. P. 1652.
11. Silverberg J.I. Selected comorbidities of atopic dermatitis: atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal disorders //Clin Dermatol. 2017. Vol. 35, no. 4. P. 360–366.
12. Vakharia P.P., Chopra R., Sacotte R. et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis //Ann Allergy Asthma Immunol. 2017. Vol. 119, no. 6. P. 548–552. e3.

References:

1. Downey, V.A., Zun. L.S. Identifying undiagnosed pediatric mental illness in the emergency department. Pediatr Emerg Care. 2018; 34 (2):21–e23.
2. Farzanfar, D., Dowlati, Y., French L.E., Lowes M.A., Alavi A. Inflammation: a contributor to depressive comorbidity in inflammatory skin disease. Skin Pharmacol Physiol. 2018; 31 (5): 246–251.
3. Ferrucci, S.M., Tavecchio, S., Nicolini, G. et al. Mental health in patients affected by atopic dermatitis: which effects of treatment with dupilumab?Int Clin Psychopharmacol. 2024; 39 (3): 201–205.
4. Gadani , S.P., Cronk, J.C., Norris, G.T., Kipnis, J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. J Immunol. 2012; 189 (9): 4213–4219.
5. Hershey, G.K., Friedrich, M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor. N Engl J Med. 1997; 337 (24):1720–1725.
6. Lönndahl, L., Lundqvist M., Bradley M. et al. Dupilumab Significantly Reduces Symptoms of

Prurigo Nodularis and Depression: A Case Series. *Acta dermato-venereologica*. 2022; (102): P. adv00754.

7. Lu, L., Hu X., Jin, X. IL-4 as a potential biomarker for differentiating major depressive disorder from bipolar depression. *Medicine*; 102 (15): P. e33439.

8. Plank, P.M., Hinze, C.A., Campbell V. et al. Relationship Between the Response to Antibody Therapy and Symptoms of Depression and Anxiety Disorders in Patients with Severe Asthma. *J Asthma Allergy*. 2023; (16):421–431.

9. Sanders, K.M., Akiyama, T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; (87): 17–26.

10. Sarmin, N., Roknuzzaman, A.M., Mouree, T.Z. et al. Evaluation of serum interleukin-12 and interleukin-4 as potential biomarkers for the diagnosis of major depressive disorder . *Sci Rep*. 2024; 14 (1): P.e 1652.

11. Silverberg, J.I. Selected comorbidities of atopic dermatitis: atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal disorders. *Clin Dermatol*. 2017; 35 (4):360–366.

12. Vakharia, P.P., Chopra R., Sacotte R. et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119 (6): 548–552. e3.

Сведения об авторах:

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, доцент, Ставропольский государственный медицинский университет, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>, ResearcherID: K-1888-2016, SPIN-код: 8201-6023, AuthorID: 230866.

Быкова Анастасия Юрьевна, ординатор, Ставропольский государственный медицинский университет, e-mail: iambykovanastasia@yandex.ru, SPIN-код: 9250-3789, AuthorID: 1240887.

Беккер Роман Александрович, научный сотрудник, Университет им. Давида Бен-Гуриона, e-mail: rombeck@vk.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>, ResearcherID: J-7724-2016, SPIN-код: 9945-6754, AuthorID: 854937.

Автор, ответственный за переписку: Быков Юрий Витальевич, yubykov@gmail.com

About the authors:

Yuri V. Bykov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Stavropol State Medical University; e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>, ResearcherID: K-1888-2016, SPIN-code: 8201-6023, AuthorID: 230866.

Anastasia Yu. Bykova, Resident, Stavropol State Medical University e-mail: iambykovanastasia@yandex.ru, SPIN-code: 9250-3789, AuthorID: 1240887

Roman A. Bekker, research fellow, University named after David Ben-Gurion e-mail: rombeck@vk.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>, ResearcherID: J-7724-2016, SPIN-code: 9945-6754, AuthorID: 854937.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Быков Ю.В., Быкова А.Ю., Беккер Р.А., 2025



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>