CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64

Обзорная статья / Review article

# T2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент

**Н.А. Кузубова**✉**,** ORCID: 0000-0002-1166-9717, e-mail: kuzubova@mail.ru
**О.Н. Титова,** ORCID: 0000-0003-4678-3904

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

**Резюме**
T2-ассоциированные заболевания представляют собой группу гетерогенных иммуноопосредованных заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА), хронический полипозный риносинусит (ХПРС), атопический дерматит (АтД), объединенных общими патогенетическими механизмами, в основе которых лежит иммунный ответ 2-го типа (T2-воспаление). Интерлейкины 4 и 13 (ИЛ-4, ИЛ-13) играют ключевую роль в T2-воспалении, активируя множественные медиаторы и типы клеток, участвуя в дифференцировке Т-лимфоцитов и переключении В-лимфоцитов на продукцию специфического иммуноглобулина Е (IgE), способствуют миграции эозинофилов в ткани и ремоделированию дыхательных путей (ДП). Выбор оптимальной таргетной терапии исходя из патогенеза T2-ассоциированных заболеваний и наличия коморбидных заболеваний является стратегически важной задачей с учетом требований персонифицированной медицины. В статье обсуждается современная терминология T2-воспаления, ключевые цитокины, вовлеченные в патогенез атопических заболеваний, биомаркеры T2-воспаления как критерии доказательства T2-воспаления, место анти-ИЛ-4-/ИЛ-13-таргетной биологической терапии в международных руководствах по терапии тяжелой БА (Глобальной инициативы по БА GINA 2020 и рекомендаций Европейской академии аллергии и клинической иммунологии EAACI 2020), влияние препарата дупилумаб на такие клинически значимые исходы, как снижение частоты тяжелых обострений и улучшение функции легких, снижение потребности в пероральных глюкокортикостероидах (ГКС) у пациентов с БА, доказательная база препарата дупилумаб у пациентов с ХПРС и АтД, а также дальнейшие перспективные научные направления для применения анти-ИЛ-4-/ИЛ-13-таргетной терапии.

**Ключевые слова:** T2-ассоциированные заболевания, T2-воспаление, интерлейкины 4 и 13, биологическая терапия, дупилумаб

**Для цитирования:** Кузубова Н.А., Титова О.Н. T2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент. *Медицинский совет.* 2020;(17):57–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# T2-associated diseases: focus on the comorbid patient

**Natalia A. Kuzubova**✉**,** ORCID: 0000-0002-1166-9717, e-mail: kuzubova@mail.ru
**Olga N. Titova,** ORCID: 0000-0003-4678-3904

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

**Abstract**
T2-associated diseases are a group of heterogeneous immune-mediated diseases such as bronchial asthma (BA), chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), atopic dermatitis (AD), based common pathogenetic mechanisms with the type 2 immune response (T2 inflammation). Interleukins 4 and 13 (IL-4, IL-13) play a key role in T2 inflammation, activating multiple mediators and types of cell, participating in the differentiation of T-lymphocytes and switching B-lymphocytes to the production of specific immunoglobulin E (IgE), promote migration eosinophils in tissue and airway remodeling. Taking into account pathogenesis of the T2-related diseases and presence of comorbid diseases is a strategically important goal for the optimal targeted therapy. The article discusses the contemporary terminology of T2 inflammation, key cytokines involved in the pathogenesis of atopic diseases, biomarkers of T2 inflammation as criteria for proving T2 inflammation, the place of anti-IL-4/IL-13 targeted biological therapy in international Guidelines for the treatment of severe BA GINA 2020 and EACCI 2020 recommendations, the effect of dupilumab on such clinically significant outcomes as a decrease in the frequency of severe exacerbations and an improvement in lung function, a decrease in the need for oral glucocorticosteroids (GCS) in patients with BA, the evidence base for dupilumab in patients with CRSwNP and AD, as well as further promising research directions for use anti-IL-4/IL-13 targeted therapy.

**Keywords:** T2-associated diseases, T2-inflammation, interleukins 4 and 13, biological therapy, dupilumab

**For citation:** Kuzubova N.A., Titova O.N. T2-associated diseases: focus on the comorbid patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(17):57–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.



© Кузубова Н.А., Титова О.Н., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

Около 300 млн человек в мире страдают бронхиальной астмой (БА), при этом по крайней мере 250 тыс. человек ежегодно умирают от БА, что делает ее наиболее распространенным хроническим заболеванием легких [1]. В клинической практике мы часто можем встретить сочетание БА с другими заболеваниями – аллергическим ринитом, хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС), атопическим дерматитом (АтД) [2–4]. Доказано, что дети с АтД имеют очень высокий риск развития БА по сравнению с детьми без АтД. В свою очередь, у пациентов с неконтролируемой персистирующей астмой более высокий риск развития заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление. В настоящее время не вызывает сомнений, что данные заболевания, на первый взгляд никак между собой не связанные, имеют общую патогенетическую основу, т. к. в их развитии лидирующую роль играет Т2-воспаление, и основными драйверами иммунного ответа являются интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13 [5, 6].

## Т2-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТЕРМИНОЛОГИЯ, ИЗМЕНЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

Ранее считалось, что цитокины ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 синтезируются только Th2-лимфоцитами – особой субпопуляцией Т-хелперов, являющейся частью адаптивной иммунной системы, и в литературе использовалась такая формулировка, как Th-2-иммунный ответ. Однако за последние годы появились сведения о том, что эти цитокины, а также другие цитокины Th2-опосредованного пути могут также синтезироваться не только Th2-лимфоцитами, но и другими клетками, включая базофилы, тучные клетки, эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ВЛК2 или ILC2), в связи с чем терминология претерпела изменения. Поэтому иммунный ответ, при котором доминируют данные цитокины, корректно называть не «Th2-опосредованный иммунный ответ» или «Th2-опосредованная воспалительная реакция», а «*иммунный ответ 2-го типа*» и *«воспалительная реакция/воспаление 2-го типа/Т2-воспаление»*. Данный термин закреплен в литературе и используется в клинических рекомендациях.

Без сомнения, воспаление 2-го типа играет важную роль в патогенезе астмы. Не случайно БА, обусловленную Т2-воспалением, называют Т2-астмой. Роль воспаления 2-го типа была признана экспертами Глобальной инициативы по лечению и профилактике астмы (Global Initiative for Asthma, GINA), что нашло отражение в обновленных рекомендациях GINA 2020. В них сказано, что воспаление 2-го типа, в котором участвуют цитокины ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, встречается у половины пациентов с БА[1].

Говоря о фенотипах Т2-астмы, пациенты с БА, обусловленной воспалением 2-го типа, или *T2-high asthma,* – это пациенты с аллергическим и/или эозинофильным фенотипом (а при их сочетании принято говорить о смешанном фенотипе или смешанной БА), аспирининдуцированным респираторным заболеванием (АИРЗ), астмой физического усилия. БА, не связанная с воспалением 2-го типа, характеризуется поздним началом, ее фенотипы ассоциируются с ожирением, курением, нейтрофильным воспалением (*T2-low asthma*) [7, 8].

Концепция патогенеза Т2-ассоциированных заболеваний имеет огромное значение. Понимание, что внешне несвязанные заболевания могут иметь общие иммунные механизмы развития, может кардинальным образом повлиять на стратегию терапии. Таким образом, иммунный ответ 2-го типа играет роль в патогенезе таких Т2-ассоциированных заболеваний, как БА, аллергический ринит, ХПРС, АтД, хроническая идиопатическая крапивница и эозинофильный эзофагит. Соответственно, цитокинами, играющими ведущую роль в развитии данных заболеваний, являются ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, они же становятся потенциальными терапевтическими мишенями [9–11].

## Т2-ВОСПАЛЕНИЕ И КЛЮЧЕВЫЕ ЦИТОКИНЫ

Когда воздействию антигена подвергаются эпителиальные барьеры, например эпителиальная выстилка дыхательных путей и кожа, ткани отвечают на это путем активации клеточно-опосредованного иммунного ответа 2-го типа за счет тучных клеток, базофилов, эозинофилов и активированных альтернативным путем макрофагов, которые совместно высвобождают провоспалительные медиаторы, токсиннейтрализующие ферменты и токсины, направленные против чужеродного агента. Однако воздействие этих же молекул приводит к возникновению существенных проблем, таких как воспаление, отек, избыточная продукция слизи, бронхоспазм и ремоделирование дыхательных путей (ДП) [12–14].

Иммунный ответ 2-го типа, связанный с аллергическими реакциями, участвует также в защите от гельминтов и ядов [15, 16]. Основные функции Т2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5 представлены в *табл.*.

Функциональная роль Т2-цитокинов при различных аллергических заболеваниях сомнения не вызывает. ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 активно участвуют в Т2-воспалении и дифференцировке Т-лимфоцитов. Кроме того, в воспалительном ответе задействованы тучные клетки, которые активизируются под влиянием иммуноглобулина изотипа Е (IgE). ИЛ-4 вызывает переключение В-лимфоцитов на синтез аллерген-специфического IgE. IgE связывается с FcER1-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов, подготавливая их к высвобождению гистамина при повторной встрече с этим аллергеном. ИЛ-5 в основном вызывает дифференцировку и поддерживает выживание эозинофилов в костном мозге. ИЛ-13 также способствует переключению В-лимфоцитов на синтез IgE и вызывает избыточную продукцию слизи, гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладких мышц и активацию макрофагов. Все эти три цитокина способствуют продвижению/миграции эозинофилов в ткани [17].

[1] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.

● ***Таблица.*** Функции ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5. Адаптировано из [9, 18–21]
● ***Table.*** Functions of IL-4, IL-13, IL-5. Adapted from [9, 18–21]

| ИЛ-4 | ИЛ-13 | ИЛ-5 |
|---|---|---|
| Дифференцировка Th2-клеток | | |
| | Гиперплазия бокаловидных клеток<br>Чрезмерная секреция слизи<br>Отложение коллагена | |
| | | Дифференцировка и выживание эозинофилов |
| Привлечение и миграция эозинофилов в ткани | | |
| Переключение В-клеток на синтез IgE; дегрануляция тучных клеток и базофилов | | |
| Дисфункция эпителиального барьера и нарушение баланса микробиоты | | |
| Ремоделирование ткани | | |

ИЛ – интерлейкин, Th2 – Т-хелперы 2-го типа, IgE – иммуноглобулин Е.

ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ключевую роль в ремоделировании ДП. При астме часто возникают повреждения эпителия ДП. После повреждения начинается процесс восстановления поврежденного участка, который можно рассматривать как наличие хронической раны, заживление которой невозможно из-за продолжающегося воздействия повреждающего фактора. Как и в случае других типов хронических ран, организм пытается помочь заживлению поврежденного эпителия путем продукции факторов роста. В результате фибробласты синтезируют избыточное количество коллагена, возникает фиброз, а также увеличение размеров и число клеток гладких мышц дыхательных путей, при этом ремоделирование бронхов на уровне мелких бронхов считается необратимым механизмом (*рис. 1*).

Установлено, что именно ИЛ-13 участвует в развитии фиброза посредством трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). Под действием ИЛ-13 возрастает число бокаловидных клеток, утолщается гладкая мускулатура, развиваются субэпителиальный фиброз, ангиогенез, происходит увеличение бронхиальных желез, что приводит к сужению просвета бронхов. Доказано, что ИЛ-13 увеличивает приток ионов кальция в гладкомышечные клетки (ГМК) ДП в ответ на ингаляцию гистамина. В итоге ИЛ-13 увеличивает сократимость и массу ГМК ДП, увеличивает процессы их пролиферации [23–25].

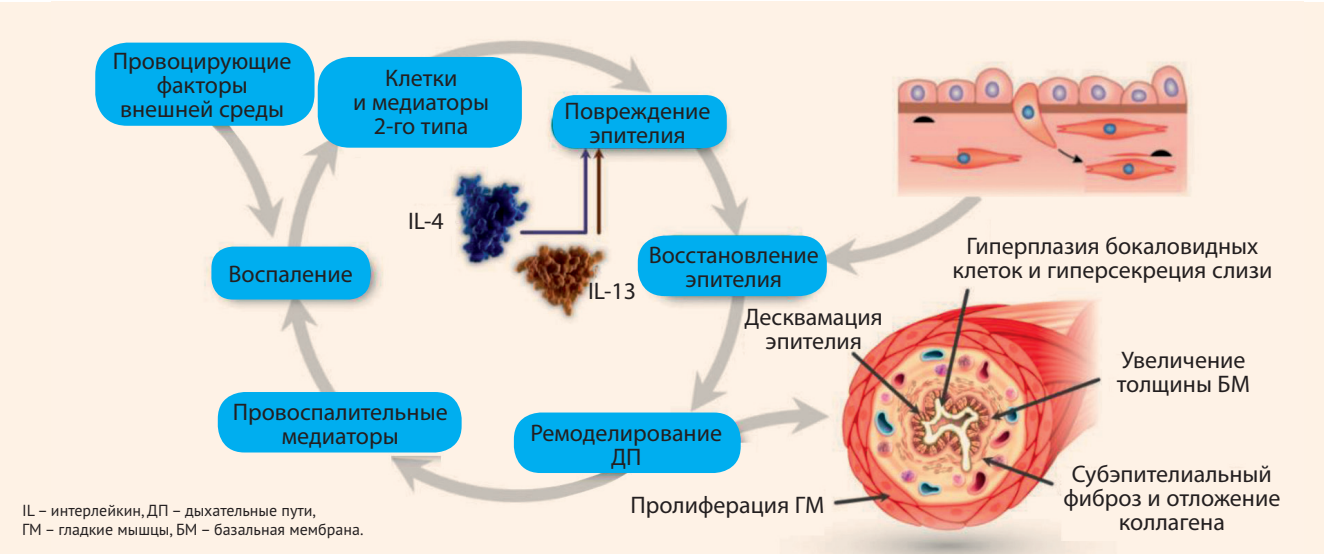
Таким образом, функции ИЛ-4 и ИЛ-13 частично совпадают и реализуются на уровне ремоделирования бронхиального дерева, особенно на уровне мелких бронхов, поэтому поиск терапевтических путей, способных воздействовать на этот фактор, чрезвычайно важен. Антитела к ИЛ-4 и ИЛ-13 могут в значительной степени влиять на эти компоненты. Системная таргетная биологическая терапия воздействует прежде всего на мускулатуру мелких бронхов. Мелкие бронхи – часть респираторного тракта, участвующая не только в проведении воздуха, но и газообмене (влияя на вентиляционно-перфузионное отношение). Улучшение вентиляции неизменно приводит к улучшению вентиляционно-перфузионного отношения, а, следовательно, к улучшению газообмена [25].

## БИОМАРКЕРЫ Т2-АСТМЫ

Согласно международным руководствам по лечению тяжелой БА, определение биомаркеров Т2-воспаления является обязательным перед инициацией биологической терапии[2] [26].

[2] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.

● ***Рисунок 1.*** Влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 на ремоделирование дыхательных путей. Адаптировано из [5, 13, 14, 22]
● ***Figure 1.*** Effect of IL-4 and IL-13 on airway remodelling. Adapted from [5, 13, 14, 22]




IL – интерлейкин, ДП – дыхательные пути, ГМ – гладкие мышцы, БМ – базальная мембрана.

Долгое время в медицинской практике существовал только один дифференциальный диагностический критерий для выявления БА: наличие эозинофилии и бронхообструктивного синдрома. Позже стало понятно, что астма может ассоциироваться не только с эозинофильным воспалением, но и с другими воспалительными механизмами. Основные иммунно-воспалительные пути развития тяжелой астмы включают Т2-высокий, Т2-низкий и смешанные эндотипы, которые могут иметь определенные генетические и эпигенетические, метаболические, нейрогенные и ремоделирующие характеристики. Примерно у 50–70% пациентов бронхиальная астма относится к высокому 2-эндотипу (*T2-high*), при котором в образцах ткани бронхов определяется более высокий уровень IgE, содержание эозинофилов в периферической крови, фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и уровни цитокинов 2-го типа в образцах ткани бронхов, чем у пациентов, страдающих бронхиальной астмой с низким 2-эндотипом (*T2-low*) [26–30].

Биомаркерами Т2-воспаления являются эозинофилы крови и мокроты, общие IgE/аллергенспецифические IgE сыворотки, уровень FeNO и периостин сыворотки. Используют также биомаркеры хемотаксиса – эотаксин-3 плазмы (CCL26) и тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC) сыворотки крови. Однако важно понимать, что ни один биомаркер в полной мере не отражает процессы, лежащие в основе Т2-воспаления у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА [31, 32].

## КОНЦЕПЦИЯ ЕДИНЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Согласно концепции «единых дыхательных путей» предполагается наличие взаимосвязи между воспалительными заболеваниями верхних и нижних отделов ДП, в основе которых лежит Т2-воспаление [33–35]. Подтверждением данной теории стала корреляция между признаками воспалительного ответа 2-го типа в верхних и нижних отделах ДП у пациентов с ХПРС и БА, заключающаяся в повышении секреции цитокинов 2-го типа, IgE-опосредованном высвобождении иммунных медиаторов и повреждении эпителиального барьера [36, 37].

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ Т2-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Появление биологических препаратов для лечения астмы стало гигантским скачком вперед в борьбе с тяжелой астмой [26].

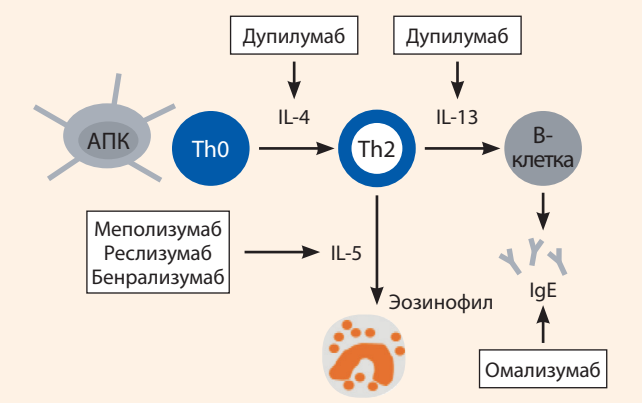
За последние 20 лет в области биологической терапии тяжелой БА произошел прорыв.

В России и за рубежом для биологической терапии БА зарегистрированы и уже применяются в клинической практике следующие препараты: омализумаб (моноклональное анти-IgE-антитело), меполизумаб (моноклональное антитело к ИЛ-5), реслизумаб (моноклональное антитело к ИЛ-5) и бенрализумаб – моноклональное антитело к рецептору ИЛ-5, одобренные для лечения эозинофильной астмы. Однако данные биологические препараты не влияют на центральные сигнальные молекулы Т2-воспаления – ИЛ-4 и ИЛ-13 и одобрены для применения только у пациентов с БА (омализумаб также может применяться при хронической крапивнице и ХПРС (в Европе)). В связи с этим особый интерес представляет дупилумаб (Дупиксент®) – ингибитор ИЛ-4 и ИЛ-13, одобренный для применения и в России, и в мире при целом ряде Т2-ассоциированных заболеваний: БА, АтД и ХПРС. Дупилумаб представляет собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело (IgG4), которое связывается с общей альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4 и блокирует сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13 [38].

Поскольку у сигнальных путей ИЛ-4 и ИЛ-13 есть специфические и частично дублирующие друг друга функции, их блокада с помощью дупилумаба подавляет воспалительный каскад, опосредованный Т2-клетками [5]. Таким образом, понимание патогенеза Т2-воспаления является основой для выбора таргетной терапии Т2-ассоциированных заболеваний (*рис. 2*).

***Рисунок 2.*** Точки приложения Т2-таргетных препаратов. Адаптировано из [39]

***Figure 2.*** Points of application of T2-targeted drugs. Adapted from [39]




АПК – антигенпрезентирующая клетка; IgE – иммуноглобулин E; Th – Т-хелпер; БА – бронхиальная астма; ХПРС – хронический полипозный риносинусит.

Лечению пациентов с тяжелой БА биологическими препаратами посвящены отдельные международные руководства (GINA 2019, GINA 2020, EAACI 2020).

Как же выбрать оптимальный биологический препарат для пациента с Т2-коморбидными заболеваниями?

Согласно обновленным рекомендациям GINA 2020, перед инициацией таргетной терапии прежде всего необходимо оценить фенотип тяжелой астмы и выявить наличие тех или иных критериев Т2-воспаления. Таковыми могут быть эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл или FeNO ≥ 20 ppb (частиц на 1 млрд), эозинофилы мокроты ≥ 2% и/или аллергическая астма, либо астма, требующая применения пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). При наличии сенсибилизации и повышенного уровня IgE можно использовать анти-IgE-препараты. Если у пациента с высокой частотой

обострений имеется выраженное эозинофильное воспаление (эозинофилы крови ≥ 300 кл/мкл), следует рассмотреть применение анти-ИЛ-5-терапии. Эксперты GINA отмечают место анти-ИЛ-4 (дупилумаба) для таргетной терапии тяжелой эозинофильной астмы, Т2-астмы в целом и гормональнозависимой астмы. Дупилумаб также показан для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД и ХПРС[3].

Первоочередной выбор биологического препарата, таргетно воздействующего на Т2-воспаление, основан на биомаркерах и предикторах ответа, во внимание должны приниматься доступность терапии, стоимость, частота дозирования, путь введения (подкожный или внутривенный) и предпочтения пациента. Ответ на биологическую терапию оценивается через 4 мес., и при положительной динамике терапию продолжают с повторной оценкой каждые 3–6 мес. Если пациент не реагирует на первоначальную терапию, однако по-прежнему удовлетворяет критериям Т2-астмы, GINA 2020 рекомендует перейти на другой биологический препарат. В руководстве GINA 2020 отмечено, что в настоящее время нет четко определенных критериев хорошего ответа на биологическую терапию, и в качестве важных факторов рекомендуется учитывать частоту обострений, контроль симптомов, функцию легких, побочные эффекты терапии, интенсивность лечения (включая дозу пероральных ГКС) и удовлетворенность пациентов[4].

Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (EAACI) ежегодно разрабатывает и обновляет свои рекомендации, чтобы помочь медицинским работникам и исследователям в принятии клинических решений для обеспечения пациентов медицинской помощью высокого уровня. В руководстве EAACI 2020 также отмечено первоочередное фенотипирование тяжелой астмы для идентификации аллергического и эозинофильного фенотипов и фенотипов, отличных от Т2-профиля. Данный стратифицированный подход основан на определении биомаркеров, имеющих клиническое значение, таких как эозинофилы в крови или мокроте, FeNO и специфический IgE. Кроме того, в руководстве EAACI представлены подходы к биологической терапии тяжелой астмы в соответствии с принципом GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, available at www.gradeworkinggroup.org) для каждого биологического препарата и оцениваемого исхода. Предложен алгоритм использования биопрепаратов в практике, а также будущие приоритетные направления и исследования [26].

В соответствии с принципом GRADE, исходы, связанные с астмой, были определены как *критически важные, важные и низкой значимости*.

*Критически важными исходами* являются: тяжелые обострения астмы, контроль астмы (ACQ и ACT), качество жизни и безопасность терапии. *Важные исходы:* улучшение функции легких (ОФВ$_1$), снижение дозы ГКС и ингаляционных ГКС, потребность в «терапии спасения». Влияние на FeNO, эозинофилы мокроты и крови являются суррогатными исходами *низкой значимости*.

В зависимости от наличия доказательной базы и влияния биологического препарата на данные исходы уровень рекомендаций в отношении каждого таргетного препарата определялся как *сильные* и *условные*.

В EAACI 2020 подчеркивается ключевая роль цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 в инициации и хронизации Т2-воспаления [26]. Дупилумаб рекомендован для взрослых пациентов и пациентов старше 12 лет с неконтролируемой Т2-астмой, при этом снижение количества обострений, снижение дозы или отмена ГКС и улучшение функции легких имеют уровень *сильных рекомендаций* (*рис. 3*). Дупилумаб может быть рекомендован у взрослых и подростков с тяжелой Т2-астмой и у взрослых пациентов с ХПРС, неконтролируемым, несмотря на оптимальную терапию.

Таким образом, согласно международным руководствам GINA (2019, 2020), EAACI 2020, дупилумаб может быть рекомендован в качестве дополнительной терапии у пациентов старше 12 лет с:

- тяжелой гормональнозависимой БА,
- тяжелой эозинофильной БА и тяжелой Т2-астмой,
- тяжелой БА и сопутствующим среднетяжелым/тяжелым АтД и/или сопутствующим ХПРС.

***Рисунок 3.*** Рекомендации по применению дупилумаба в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2-астмой [27]

***Figure 3.*** Recommendations for administration of dupilumab as adjunctive supportive therapy in adults and children aged 12–17 years with severe uncontrolled T2-asthma [27]

| | | |
|---|---|---|
| 1. Дупилумаб рекомендуется взрослым и детям 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2-астмой*, несмотря на оптимальную базисную терапию с целью: | Снижение количества тяжелых обострений астмы | Сильная рекомендация |
| | Уменьшение дозы или отмены пероральных кортикостероидов** | Сильная рекомендация |
| | Улучшение качества жизни | Условная рекомендация |
| | Улучшение контроля астмы | Условная рекомендация |
| | Улучшение функции легких*** | Сильная рекомендация |
| | Уменьшение использования препаратов скорой помощи**** | Условная рекомендация |
| 2. Дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, однако долгосрочные данные по безопасности (до 2 лет) экстраполированы из исследований у пациентов с атопическим дерматитом; рекомендуется тщательное репортирование нежелательных лекарственных реакций | | Условная рекомендация |

Примечания:
* Популяция: тяжелая астма, не контролируемая средними/высокими дозами ИГКС, плюс до 2 дополнительных базисных препаратов, включая ПКС; Т2-воспаление (согласно требованиям EMA) характеризуется повышением уровня эозинофилов в крови (> 150 кл/мкл) и/или повышением FeNO > 20 ppb (частиц на 1 млрд).
** Популяция: пациенты с тяжелой гормонозависимой астмой, получающих базисную терапию ПКС и высокие дозы ИГКС в сочетании со вторым базисным препаратом.
*** Популяция: подгруппа взрослых с эозинофилами крови > 300 клеток/мкл или с уровнем FeNO > 50 ppb (частиц на 1 млрд) или пациенты с гормонозависимой астмой (базисная терапия ПКС).
**** Хотя величина эффекта невелика, это может быть оправданно для пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов из-за применения лекарств.

[3] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.
[4] Ibid.

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРЕПАРАТА ДУПИЛУМАБ У ПАЦИЕНТОВ С БА, ХПРС И АТД

В РФ дупилумаб одобрен в 2019 г. и в настоящее время может применяться для дополнительной поддерживающей терапии пациентов в возрасте 12 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА, у пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения с 6 лет и в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым ХПРС.

Дупилумаб отличается особым механизмом действия: он специфически связывается с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13 и экспрессируемой множеством вовлеченных в процесс воспаления типов клеток (тучные, эпителиальные, бокаловидные клетки, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты), ингибируя связывание как ИЛ-4, так и ИЛ-13 с рецепторами 1-го и 2-го типов. Ингибирование сигнальных путей ИЛ-4 и ИЛ-13, принимающих участие в воспалении 2-го типа, приводит к подавлению индуцированных цитокинами воспалительных ответов, а также подавлению продукции биомаркеров воспаления и клеток, участвующих в воспалении, включая эозинофилы, IgE, FeNO [5, 40].

**Долгосрочная эффективность дупилумаба** у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА изучена в исследовании LIBERTY ASTHMA QUEST, которое представляло собой классическое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы, являясь крупнейшим исследованием биологического препарата у пациентов с неконтролируемой персистирующей астмой (n = 1902, включались подростки старше 12 лет и взрослые) [40]. Набор в исследование осуществляли на основании только клинических критериев из широкой популяции пациентов с БА; при включении пациентов не учитывали сведения о каких-либо заранее установленных биомаркерах (минимальные требования к исходным уровням эозинофилов в крови или любых других биомаркеров 2-го типа отсутствовали). В общей популяции пациентов у 82% отмечалось сопутствующее Т2-ассоциированное заболевание в анамнезе. В исследовании LIBERTY ASTHMA QUEST терапия дупилумабом приводила к улучшению по всем оцениваемым исходам в общей популяции пациентов: частота тяжелых обострений при применении препарата дупилумаб в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед. снижалась на 48%, а при применении в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед. – на 46%. Эффективность терапии не зависела от исходных уровней эозинофилов и FeNO. Тем не менее более выраженные и устойчивые результаты отмечались у пациентов с повышенными исходными уровнями эозинофилов и FeNO. Улучшение функции легких регистрировалось уже через две недели после первой инъекции, при этом устойчивое улучшение функции легких наблюдалось на протяжении всего 52-недельного периода лечения.

Результаты исследования LIBERTY ASTHMA QUEST продемонстрировали, что терапия дупилумабом способствует существенному росту объема $ОФВ_1$, измеренного до применения бронходилататоров. Уже на второй неделе применения дупилумаба отмечается статистически значимое улучшение легочной функции, стойко сохраняющееся до 52-й нед. лечения. Высокие постбронходилатационные показатели подтверждают эффективность дупилумаба в улучшении легочной функции [41].

Дупилумаб обеспечил клинически значимое улучшение показателей контроля бронхиальной астмы в общей популяции по сравнению с группой плацебо, о чем свидетельствуют показатели ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire 5) и соответствующее улучшение качества жизни, измеренное по шкале AQLQ(S) (Asthma Quality of Life Questionnaire S). Улучшение показателей ACQ-5 и AQLQ(S) были зарегистрированы уже через 2 нед., и это улучшение сохранялось на протяжении 52 нед. терапии.

Для оценки **стероидсберегающей эффективности дупилумаба** у пациентов с тяжелой гормональнозависимой бронхиальной астмой было проведено исследование VENTURE [42]. В данное двойное слепое рандомизированное исследование включали пациентов с тяжелой гормональнозависимой бронхиальной астмой, принимавших пероральные ГКС в качестве базисной терапии, независимо от исходного числа эозинофилов или других биомаркеров Т2-воспаления (n = 210, подростки старше 12 лет и взрослые). Среднее общее снижение ежедневной дозы пероральных ГКС при сохранении контроля над астмой составило 70,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дупилумаб. Частота тяжелых обострений при применении препарата дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед. снизилась на 59% при одновременном снижении дозы или отмене пероральных ГКС. Клинически значимое улучшение $ОФВ_1$ наблюдалось уже на второй неделе после первой инъекции препарата дупилумаб и сохранялось в течение всего периода исследования (24 нед.). Разница между абсолютными значениями пребронходилатационного $ОФВ_1$ по сравнению с исходным уровнем к 24-й нед. в исследовании VENTURE составила 0,22 л в группе дупилумаба по сравнению с плацебо.

В обоих исследования фазы 3 (QUEST и VENTURE) дупилумаб характеризовался благоприятным профилем безопасности. Очень частой нежелательной реакцией среди пациентов, получающих дупилумаб, была эритема в месте инъекции (14,6%), а отек и зуд в месте инъекции отмечены как частые нежелательные реакции и наблюдались у 4,8% и 4,7% пациентов соответственно. У пациентов, получавших препарат дупилумаб, наблюдалось повышение уровня эозинофилов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при этом количество эозинофилов снижалось почти до базовых уровней на протяжении периода наблюдения [42, 43]. Предлагаемый механизм транзиторной эозинофилии может быть связан с механизмом действия препарата: ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13 приводит к снижению продукции эотаксинов и молекул клеточной адгезии (VCAM1), которые ответственны за миграцию эозинофилов в ткани дыхательных путей, что может привести к временному повышению количества циркулирующих эозинофилов [43, 44].

Кроме того, применение дупилумаба, по данным исследований QUEST и VENTURE, приводило к быстрому, стойкому и статистически значимому снижению уровня хемокина эотаксина-3 в плазме по сравнению с плацебо, который, как известно, действует как мощный хемоаттрактант эозинофилов.

В двух международных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях SINUS-24 (24 нед.) и SINUS-52 (52 нед.) изучалась эффективность и безопасность дупилумаба при добавлении к стандартной терапии **у пациентов с тяжелым ХПРС** [45]. В качестве первичных конечных точек эффективности проводили эндоскопическую оценку полипов носа по шкале NPS (Nasal Polyps Score) и оценивали тяжесть назальной обструкции. Важно отметить, что 59% пациентов в данных исследованиях имели в качестве коморбидного заболевания астму, у 28% пациентов отмечено АИРЗ в анамнезе. Большинство пациентов (97%) ранее получали системные ГКС (64–81%) или подвергались хирургическому лечению (58–74%).

У пациентов с тяжелым неконтролируемым ХПРС добавление дупилумаба к терапии мометазона фуроатом (назальный спрей) привело к значимому улучшению всех оцениваемых исходов: улучшение по шкале NPS и снижение тяжести назальной обструкции наблюдались уже на момент первой оценки (через 4–8 нед. после старта терапии дупилумабом) и продолжались на протяжении всего периода лечения. Лечение дупилумабом приводило к улучшению пневматизации носовых пазух, симптомов риносинусита, облегчению аносмии и повышению связанного со здоровьем качества жизни пациентов. У пациентов, получавших дупилумаб, снижалась потребность в применении системных ГКС (на 74% ниже в группе дупилумаба по сравнению с плацебо) и хирургическом лечении (на 83% ниже в группе дупилумаба по сравнению с плацебо). Терапия дупилумабом переносилась хорошо, количество нежелательных реакций в целом было выше в группе плацебо.

В согласительном документе European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020) рекомендуется применение дупилумаба у пациентов с ХПРС, удовлетворяющих критериям для лечения моноклональными антителами [46].

На сегодняшний день дупилумаб является первым в мире и единственным в России одобренным биологическим препаратом для терапии ХПРС.

Профиль эффективности и безопасности **дупилумаба у пациентов с АтД** изучен в международных рандомизированных исследованиях 3-й фазы SOLO-1, 2, CAFÉ и CHRONOS, в которые включали пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения, при этом у более чем 60% пациентов имелось какое-либо другое Т2-ассоциированное заболевание. На фоне лечения дупилумабом сообщалось о значительном уменьшении выраженности клинических проявлений и симптомов атопического дерматита по всем оцениваемым параметрам, сохранявшемся на протяжении всего периода наблюдения (до 52 нед.) [47]. В открытом продленном исследовании LIBERTY AD OLE (open-label extension) дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и устойчивой эффективности на протяжении 3 лет наблюдений [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Т2-воспаление лежит в основе целого ряда заболеваний, таких как БА, аллергический ринит, ХПРС, АтД, АИРЗ, эозинофильный эзофагит и др. Ключевыми цитокинами, участвующими в каскаде воспалительных реакций при Т2-воспалении, являются ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе Т2-ассоциированных заболеваний, является стратегическим важным для принятия клинических решений в выборе оптимальной биологической терапии.

Дупилумаб, моноклональное антитело к рецептору ИЛ-4 и ИЛ-13, за счет ингибирования функций двух ключевых цитокинов подавляет Т2-воспалительный ответ и является наиболее предпочтительным препаратом для таргетной терапии коморбидных пациентов с Т2-ассоциированными заболеваниями. Перспективными и вселяющими надежду являются исследования эффективности дупилумаба при других Т2-ассоциированных заболеваниях.

Поступила / Received 17.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2020
Принята в печать / Accepted 30.09.2020

**Список литературы / References**

1. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Adv Exp Med Biol*. 2014;795:17–29. doi: 10.1007/978-1-4614-8603-9_2.
2. Ledford D.K., Lockey R.F. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1)78–86. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835c16b6.
3. Brunner P.M., Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Paller A.S., Kabashima K., Amagai M. et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):18–25. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.022.
4. Zheng T., Yu J., Oh M.H., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67–73. doi: 10.4168/aair.2011.3.2.67.
5. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624.
6. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T., Casale T.B. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1347–1358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
7. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. doi: 10.1038/nm.2678.
8. Braido F., Tiotiu A., Kowal K., Mihaicuta S., Novakova P., Oguzulgen I.K. Phenotypes/endotypes-driven treatment in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):184–189. doi: 10.1097/ACI.0000000000000440.
9. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
10. Buzney C.D., Gottlieb A.B., Rosmarin D. Asthma and Atopic Dermatitis: A Review of Targeted Inhibition of Interleukin-4 and Interleukin-13 As Therapy for Atopic Disease. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(2):165–171. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885783.
11. Matsunaga K., Katoh N., Fujieda S., Izuhara K., Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):187–196. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.002.

12. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):183–192. doi: 10.1038/nri2254.
13. Holgate S.T. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):872–897. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x.
14. Schleimer R.P., Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1752–1761. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.010.
15. Allen J.E., Sutherland T.E. Host protective roles of type 2 immunity: parasite killing and tissue repair, flip sides of the same coin. *Semin Immunol*. 2014;26(4):329–340. doi: 10.1016/j.smim.2014.06.003.
16. Gallo R.L., Nizet V. Innate barriers against infection and associated disorders. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2008;5(5):145–152. doi: 10.1016/j.ddmec.2008.04.009.
17. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Elsevier; 2018. 608 p. Available at: https://www.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-47978-3.
18. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2015;64(2):121–130. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.006.
19. Ramanathan M. Jr., Lee W.K., Spannhake E.W., Lane A.P. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *Am J Rhinol*. 2008;22(2):115–121. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3136.
20. Wise S.K., Laury A.M., Katz E.H., Den Beste K.A., Parkos C.A., Nusrat A. Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(5):361–370. doi: 10.1002/alr.21298.
21. Schleimer R.P. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331–357. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401.
22. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57–65. doi: 10.1038/nri3786.
23. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(5):415–420. doi: 10.1007/s11882-013-0373-9.
24. Firszt R., Francisco D., Church T.D., Thomas J.M., Ingram J.L., Kraft M. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor-β1 in airway fibroblasts in asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):464–473. doi: 10.1183/09031936.00068712.
25. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):551–569. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8.
26. Agache I., Akdis C., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T. et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2020 Jun 2. doi: 10.1111/all.14425.
27. Seys S.F., Scheers H., Van den Brande P., Marijsse G., Dilissen E., Van Den Bergh A. et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients. *Respir Res*. 2017;18(1):39. doi: 10.1186/s12931-017-0524-y.
28. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):796. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
29. Peters M.C., Mekonnen Z.K., Yuan S., Bhakta N.R., Woodruff P.G., Fahy J.V. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):388–394. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.036.
30. Robinson D., Humbert M., Buhl R., Cruz A.A., Inoue H., Korom S. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161–175. doi: 10.1111/cea.12880.
31. McGregor M.C., Krings J.G., Nair P., Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433–445. doi: 10.1164/rccm.201810-1944CI.
32. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(1):3–14. doi: 10.4168/aair.2017.9.1.3.
33. Small P., Keith P.K., Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(S2):51. doi: 10.1186/s13223-018-0280-7.
34. Giavina-Bianchi P., Aun M.V., Takejima P., Kalil J., Agondi R.C. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93–100. doi: 10.2147/JAA.S81541.
35. Samitas K., Carter A., Kariyawasam H.H., Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy*. 2018;73(5):993–1002. doi: 10.1111/all.13373.
36. Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139–1151. doi: 10.1111/cea.12780.
37. Stevens W.W., Peters A.T., Tan B.K., Klingler A.I., Poposki J.A., Hulse K.E., Grammer L.C. et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812–2820.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
38. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227–244. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emelyanov A.V., Belevskiy A.S. et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2020;30(2):227–244. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
39. Bice J.B., Leechawengwongs E., Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):108–115. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.013.
40. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496.
41. Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965–976. doi: 10.1056/NEJMra1608969.
42. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
43. Shinkai A., Yoshisue H., Koike M., Shoji E., Nakagawa S., Saito A. et al. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol*. 1999;163(3):1602–1610. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10415065.
44. Yoshifuku K., Matsune S., Ohori J., Sagara Y., Fukuiwa T., Kurono Y. IL-4 and TNF-alpha increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. *Rhinology*. 2007;45(3):235–241. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17956026.
45. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., Hellings P.W., Amin N., Lee S.E. 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):1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
46. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
47. Gooderham M.J., Hong H.C., Eshtiaghi P., Papp K.A. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3S1):28–36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022.
48. Beck L.A., Thaçi D., Deleuran M., Blauvelt A., Bissonnette R., de Bruin-Weller M. et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(4):567–577. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x.



***Информация об авторах:***

**Кузубова Наталия Анатольевна,** д.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: kuzubova@mail.ru

**Титова Ольга Николаевна,** д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

***Information about the authors:***

**Natalia A. Kuzubova,** Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: kuzubova@mail.ru

**Olga N. Titova,** Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia