

Вопросы применения биологической терапии при атопическом дерматите: акцент на дупилумаб

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10005

Ю.С. Смолкин^{1,2,3}, С.С. Масальский^{1,3}, О.Ю. Смолкина³¹ Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, г. Москва;² Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, г. Москва;³ ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», г. Москва;

Атопический дерматит (АД) существенно снижает качество жизни пациентов. Поражение кожи, зуд и дисфункция сна приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности.

Для терапии тяжелого АД используются системные иммуносупрессоры. В случае отсутствия сопутствующих аллергических заболеваний при любой стадии АД в виде монотерапии или в сочетании с топическими стероидами применение антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов не рекомендовано вследствие их неэффективности.

Из системных препаратов для терапии тяжелого АД с 12 лет рассматривается также назначение биологической терапии — анти-IL4Ra. Дупилумаб обладает благоприятным профилем эффективности (исследование LIBERTY and ADOL): к 12–16 неделе у детей примерно у 80% пациентов индекс EASI уменьшается вдвое, примерно половина пациентов имеют EASI < 75% от исходных значений. Препарат в рекомендованных дозах — 200 мг каждые 2 недели (≤60 кг; ≤18 лет) или 300 мг каждые 2 недели — способствовал снижению поражения кожи, зуда и достоверно улучшал качество жизни пациентов. Серологические маркеры аллергии (IgE, периостин, хемокин CCL17) снижались на фоне применения дупилумаба.

Проведенные исследования безопасности (CHRONOS) показали отсутствие серьезных побочных эффектов и снижение частоты кожных инфекций и герпетической экземы при применении дупилумаба, но незначительное возрастание частоты нетяжелых респираторных заболеваний и конъюнктивита. Конъюнктивит не был причиной отмены препарата по данным исследований. При сочетании дерматита с бронхиальной астмой дупилумаб способствует улучшению течения обоих заболеваний.

Другие моноклональные антитела (омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб) не эффективны при АД.

Циклоспорин А (ЦСА) в дозе 2,5–5 мг/кг/сут. обладает сопоставимой эффективностью с дупилумабом в первые недели назначения, а затем результаты ЦСА становятся хуже. Вследствие системных побочных эффектов ЦСА редко назначается более 8 недель. Системные стероиды могут назначаться коротким курсом при сильных обострениях (0,5–1 мг/кг/сут ≈ 1 нед.).

Долговременный профиль «безопасность — эффективность» лучше у дупилумаба, чем у других системных лекарственных средств. Препарат используется при любом фенотипе дерматита, независимо от повышения сывороточного IgE.

Ключевые слова: дупилумаб, биологическая терапия, атопический дерматит, дети, системная терапия.

Для цитирования: Смолкин ЮС, Масальский СС, Смолкина ОЮ. Вопросы применения биологической терапии при атопическом дерматите: акцент на дупилумаб. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 61 (2): 27-40, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005> (In Russ)

The application of the biological treatment in atopic dermatitis: focus on dupilumab

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10005

Y.S. Smolkin^{1,2,3}, S.S. Masalskiy^{1,3}, O.Y. Smolkina^{1,3}¹ Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Moscow;

Для корреспонденции:

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ, вице-президент АДАИР

ORCID ID: 0000-0001-7876-6258

Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6

E-mail: smolking@df.ru

For correspondence:

Yury S. Smolkin, doctor of medical sciences, professor of Department of Clinical Immunology and Allergology Academy of postgraduate educational under FSBU FSCC of FMBA, vicepresident APAIR

ORCID ID: 0000-0001-7876-6258

Address: 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia

E-mail: smolking@df.ru

² Academy Postgraduate Education «Federal State Budget Founding Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency», Department of Clinical Immunology and Allergology, Moscow;

³ «Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology», L.t.d, Moscow.

Atopic dermatitis (AD) significantly reduces the quality of life of patients. Skin lesions, itching, and sleep dysfunction lead to impaired social adaptation and work performance.

Systemic immunosuppressants are used for the treatment of severe AD. The use of antihistamines and antileukotrienes in the monotherapy or the combination with topical steroids is not recommended and not effective for treatment AD. This group of medicine drugs applied in the cases of the co-morbidity with allergic rhinitis, food allergy and asthma.

If it is necessary to use systemic drugs for the treatment of severe dermatitis, the appointment of biological therapy (anti-IL4R α) is recommended from the 12 years. Dupilumab has a high-efficiency profile (LIBERTY and ADOL study): by 12–16 weeks in children, about 80% of patients have an EASI index halved, about half of patients report a decrease in EASI < 75% of the initial values. Dupilumab in recommended doses-200 mg (≤ 60 kg; ≤ 18 years) or 300 mg 2 times a month relieves skin lesions, itching and significantly improves the quality of life of patients. Serological markers of allergic inflammation (IgE, periostin, chemokine CCL17) are reduced during treatment.

Clinical studies (CHRONOS) showed no serious side effects and a decrease in the frequency of skin infections and herpetic eczema when using dupilumab, but a slight increase in the frequency of non-severe respiratory diseases and conjunctivitis. Conjunctivitis was not the cause of drug withdrawal according to research data. When co-morbidity dermatitis and asthma, dupilumab reduces the number of exacerbations of both diseases.

Other monoclonal antibodies (omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab) are not effective for therapy allergic eczema.

Cyclosporin at a dose of 2.5–5 mg/kg/day has comparable effectiveness with dupilumab in the 2 weeks of administration. Then cyclosporin's results get worse. Systemic side effects limit the use of cyclosporine for more than 8 weeks. Oral steroids can be prescribed in a short course for severe exacerbations (0.5–1 mg/kg/day, ≈ 1 week). Dupilumab is the drug of choice for systemic treatment of dermatitis in patients ≥ 12 years. The long-term safety-effectiveness profile of dupilumab is better than any other systemic treatment. The drug is used for any phenotype of dermatitis, independently of the increase in serum IgE.

Keywords: dupilumab, biologics, atopic dermatitis, eczema, children, system therapy.

For citation: Smolkin YS, Masalsky SS, Smolkina OY. The application of the biological treatment in atopic dermatitis: focus on dupilumab. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 61 (2): 27-40, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005> (In Russ)

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД, атопическая экзема) остается сложной проблемой детской аллергологии. Тяжелый атопический дерматит не является летальным заболеванием и протекает без поражения жизненно важных органов. Дерматит может сочетаться с пищевой анафилаксией или атопической бронхиальной астмой, при которых наблюдаются жизни угрожающие состояния, но это скорее исключение из правил. Бремя атопического дерматита заключается в существенном снижении качества жизни пациентов вследствие поражения кожи, зуда и дисфункции сна, что в итоге приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности.

Атопический дерматит является системным заболеванием, влияющим на формирование и функционирование иммунной системы. Коморбидными заболеваниями для дерматита являются аллергический ринит, бронхиальная астма, пище-

вая аллергия. Современная концепция терапии атопического дерматита основывается на его патогенезе и понимании ключевых цитокинов воспаления. Атопический дерматит — «хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее вследствие нарушения эпидермального барьера и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам» [1]. Как видно из определения, АД не является однородным заболеванием у разных пациентов: у части больных преобладают генетические нарушения кожного барьера, у других — иммунная гиперчувствительность.

Нарушение проницаемости кожи является характерным состоянием при АД и связано со спонтанными точечными и наследуемыми генными мутациями в хромосомах, отвечающих за функ-

ционирование эпидермального барьера. Структурные белки (филаггрин, лорикрин, инволюкрин) изменяют свое строение и свойства первично на фоне мутаций и вторично — после воспаления. Количество структурных белков в коже значительно уменьшается, замещаясь фибробластами. Повышенная проницаемость кожи создает условия для колонизации бактериями и грибами, а также для проникновения аллергенов и патологического распознавания их антиген-представляющими клетками. В итоге не только вырабатывается специфический IgE, но и увеличивается синтез IL4, IL5, IL9, IL13 запускающих целый каскад иммунных реакций. Сопутствующая трансэпидермальная потеря воды приводит к «высыханию» эпидермиса, снижению его влажности, вследствие чего образуются сигнальные цитокины повреждения эпителиоцитов (IL25, IL31, TSLP). Постоянно колонизирующая кожу микрофлора может выступать в роли суперантигенов для лимфоцитов, обеспечивающих поликлональную активацию Th2-лимфоцитов без присутствия аллергена и высокие концентрации и цитокинов, продуцируемых этими клетками в коже.

Связь обострений АД с аллергеном редко прослеживается у взрослых пациентов. В детской практике, особенно у детей дошкольного возраста, пищевая аллергия выявляется гораздо чаще, причем при легком течении дерматита — у 30–40% детей, а при тяжелых формах АД до 70% пациентов при обследовании обнаруживают положительные результаты кожного тестирования или специфические IgE к пищевым и ингаляционным аллергенам. Вопреки устоявшемуся мнению, иммунные нарушения при АД не ограничиваются IgE-зависимыми реакциями и могут протекать с участием нескольких механизмов. В зависимости от возраста и фазы заболевания соотношение цитокинов при АД будет отличаться. Общей чертой пациентов всех возрастных групп является участие в патогенезе заболевания тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), под воздействием которого сенсibilизированные дендритные клетки мигрируют в региональный лимфоузел, переключая способствуя дифференцировке Th2-лимфоцитов, определяющих формирование выработки провоспалительных цитокинов [2]. В коже пациентов раннего возраста обнаруживается большее количество IL9, IL31, IL33, отмечается большая частота

активированных Th17-лимфоцитов и высокие концентрации антимикробных пептидов по сравнению со взрослыми [3]. В острой фазе дерматита у взрослых преобладает активация Th2/Th22-лимфоцитов с последующей сменой в хронической стадии на Th1-подобный иммунный ответ [4]. Вероятно, эти особенности патогенеза послужили причиной низкой эффективности биологической терапии при аллергической экземе [5].

ОБЗОР СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Фармакотерапия в аллергологии традиционно была основана на препаратах, воздействующих на рецепторы к гистамину и кортизолу. При аллергических заболеваниях врачу приходится иметь дело с неконтролируемой активацией иммунных клеток и последствиями такой реакции. Пациенты с непрерывно рецидивирующим среднетяжелым и тяжелым кожным поражением, помимо топических глюкокортикостероидов (ГКС), топических ингибиторов кальциневрина и эмоленов, вынуждены применять ГКС системного действия. Впрочем, любой применяемый внутрь препарат обладает системным действием за счет влияния на специфические рецепторы, расположенные на клетке. Строго говоря, большая часть фармакологических средств, применяемых для лечения аллергических болезней, относятся к иммуносупрессорам разной степени активности, подавляющим аллергическое воспаление. Наиболее безопасными препаратами, применяемыми в аллергологии, являются блокаторы H₁-гистаминовых и лейкотриеновых рецепторов, которые связывают соответствующие специфические участки этих рецепторов и предотвращают выброс медиаторов воспаления. За счет таргетного воздействия антигистаминные препараты показывают свою максимальную эффективность в предотвращении дегрануляции тучной клетки (мастоцита), но в значительной степени теряют клиническую эффективность при присоединении клеточных реакций, в которых мастоциты практически не участвуют. В инструкции для многих антигистаминных препаратов прописаны показания для применения их при АД, и врачами они назначаются в качестве «адьювантной» (дополнительной терапии) — к препаратам топического воздействия при любых стадиях процесса. Пациентам с дерматитом, а также с крапив-

нищей часто off-label назначается монтелукаст, однако современная позиция экспертов, основанная на доказательной медицине, четко определяет место блокаторов рецепторов к медиаторам аллергии, в том числе к лейкотриенам, в системной терапии. Антигистаминные препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов обладают крайне слабым системным действием и не могут рассматриваться в качестве эффективной терапии АД.

Кохрейновские мета-анализы показали бесполезность применения этих групп препаратов в отношении уменьшения площади поражения кожи при АД как изолировано, так и в качестве дополнительной терапии [6].

До появления биологических препаратов возможности системной терапии АД ограничивались коротким списком фармакологических средств. Появление дупилумаба (моноклонального антитела к IL4R α) изменило представление о традиционных представлениях о возможности терапии тяжелых форм АД, торпидных к кортикостероидным курсам и терапии ингибиторами кальциневрина.

Неселективная супрессия аллергического воспаления традиционно достигалась с помощью применения системных ГКС и препаратов цитостатического действия, что позволяло получать удовлетворительные результаты при аллергических заболеваниях. ГКС используются в качестве последней линии терапии при бронхиальной астме, полипозном риносинусите, ограниченно — при АД, крапивнице и васкулите. Длительность и схема назначения ГКС отличается при каждой нозологии. Использование системных стероидов требует непрерывной оценки соотношения риска и пользы при их применении из-за неизбежных побочных реакций.

Выбор препарата должен быть обусловлен четким пониманием патогенетического механизма и точки приложения лекарственного средства. Традиционные химиопрепараты действуют на различные этапы дифференцировки клеток-мишеней, а механизмы воздействия являются уникальными для каждой молекулы, в связи с чем эффективность цитостатиков отличается при разных нозологиях, как и частота развития побочных эффектов. В мировой клинической практике наиболее часто упоминается возможность применения при тяжелом АД оральных ГКС, циклоспорина (ЦсА),

азатиоприна, метотрексата, ММФ (мофетилмикофенолат). Последние три препарата в РФ применяются при АД off-label, так как доказательства их эффективности при АД недостаточно убедительные. В 2019 году в стране был зарегистрирован дупилумаб, появление которого позволяет значительно пересмотреть принципы терапии пациентов с тяжелыми формами АД [7]. Мы считаем целесообразным далее рассмотреть возможности системной терапии атопического дерматита препаратами, доступными в РФ (оральные ГКС, циклоспорин, дупилумаб), с точки зрения эффективности и безопасности.

Системные ГКС тормозят клеточное размножение и дифференцировку за счет влияния на специфические рецепторы ядра клетки и обладают множественными системными эффектами [8]. Согласно современным рекомендациям, кортикостероиды назначаются для подавления выраженного обострения АД. Эффективность ГКС при длительном применении сомнительна и побочные эффекты перевешивают пользу от их использования. «Ниша» препарата — короткие курсы на высоте обострения не более 1 недели низкими дозами из расчета 0,5 мг/кг/сут., а также ситуации, когда сложно назначить цитостатики и биологическую терапию, например при беременности или пациенту раннего возраста. ГКС подавляют противoinфекционную защиту, нарушают пролиферацию хрящевой ткани, что особенно важно для детей, так как это приводит к достоверному замедлению роста. У взрослых пациентов среди осложнений, чаще всего наблюдают вторичный диабет, остеопороз и синдром Иценко — Кушинга [8].

Циклоспорин А (ЦсА) — иммуносупрессор, оказывающий избирательное действие на Т-лимфоциты и блокирующий патогенетический путь кальциневрина, последующую активацию Т-лимфоцита и синтез IL2-ростового фактора для большинства иммунных клеток. Циклоспорин эффективен при тяжелом АД, не поддающемся другим видам терапии, но длительность его назначения ограничена высокой возможностью серьезных побочных эффектов препарата. Наиболее грозным явлением при применении циклоспорина является повышение риска лимфом, в практике врач чаще сталкивается с сосудистыми реакциями, проявляющимися эндотелиальной дисфункцией, сужением артериол, вследствие чего повышается

артериальное давление в приносящей артериоле сосудистого клубочка нефрона, кроме того, циклоспорин А токсичен для эпителия канальцев и собирательных трубочек. В результате наблюдается системная артериальная гипертензия, повышение креатинина в сыворотке со снижением скоро-

ния кожи при АД обычно используются бальные шкалы либо визуальные аналоговые шкалы или числовые методики оценки симптомов. Ясно, что в разных центрах они были неодинаковыми, поэтому сравнить индексы SCORAD, EASI, IGA между собой не представляется возможным (табл. 1) [11].

Таблица 1. Основные индексы для оценки поражения кожи

Названия индекса	Краткое описание
SCORAD	Три группы симптомов: распространенность поражения, интенсивность и оценка пациентом своего состояния ¹
EASI	Эритема, инфильтрация, эксфолиация, лихенификация в 4-х локализациях по трехбалльной шкале ²
IGA	Оценка общей интенсивности дерматита по пятибалльной шкале (от 0 — чистая кожа, до 5 — очень тяжелый дерматит) ³

¹ <https://dermnetnz.org/topics/scorad/>

² <https://dermnetnz.org/topics/easi-score/>

³ https://www.eczemacouncil.org/wp-content/uploads/2018/02/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale_vIGA-AD_2017.pdf

сти клубочковой фильтрации. Нефротоксичность препарата, развивающаяся уже через несколько месяцев применения, является самой большой проблемой при длительном применении. Быстро развиваются и такие явления, как гиперлипидемия, гипертрихоз, гиперплазия десен, артериальная гипертензия, нарушается аппетит и прочее [9].

В метаанализе, проведенном в 2007 году, еще до появления биологической терапии, циклоспорин (vs плацебо) показал отчетливый дозозависимый эффект в отношении уменьшения показателей тяжести АД: ко второй неделе использования реакция на циклоспорин А отмечалась у 22% больных (95% ДИ 8–36%), получавших низкие дозы (3 мг/кг); а для дозы 4 мг/кг доля ответивших на терапию была около 40% (95% ДИ 29–51%). К концу второго месяца клинического улучшения достигали 55% пациентов, что ранее считалось хорошим показателем [10]. После появления дупилумаба была проведена ревизия и сравнены результаты терапии пациентов с АД, которые получали дупилумаб, циклоспорин, метотрексат и азатиоприн. Результаты метаанализа опубликованы в апреле 2020 года и включали рандомизированные исследования, проведенные в разные годы на релевантной выборке пациентов (n=6360). В клинических исследованиях для оценки тяжести пораже-

По причине использования разных методик оценки исходов лечения результаты были представлены в виде стандартизованных средних отклонений (SMD) от начальных значений. В итоге был установлен рейтинг эффективности препаратов без учета безопасности и возможности длительного применения. Наиболее эффективными лекарственными средствами оказались дупилумаб и циклоспорин А. Пациенты, получавшие дупилумаб, смогли достичь улучшения показателей с высокой достоверностью OR – 0,9 (95% CI: – 1,1 до – 0,8). Циклоспорин А показал более высокие средние значения, но результаты в разных исследованиях были нестабильные: OR – 1,1 (95% CI: – 1,7 до – 0,5). В большинстве рекомендаций указывается на 8-недельный курс приема циклоспорина А, после которого резко нарастает риск осложнений, в то время как дупилумаб может использоваться длительно при сохранении благоприятного профиля безопасности. Метотрексат и азатиоприн показывали низкие цифры эффективности – 0,6 и – 0,4 SMD, соответственно. Принимая во внимание высокую частоту гематологических отклонений при применении цитостатических препаратов, целесообразность использования азатиоприна и метотрексата при дерматите представляется очень сомнительной.

ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Новый класс применяемых системных препаратов при АД представлен группой моноклональных антител, блокирующих ключевые цитокины воспаления (или рецепторы к ним). За счет высокой специфичности достигается селективное действие, а структурная тождественность с иммуноглобулином человека обеспечивает сходный период «полужизни» и относительно низкую частоту реакций на препарат. При раннем блокировании иммунного воспаления предотвращается цитокиновый каскад с активацией сопутствующих клеток в органах-мишенях. При этом, как правило, не происходит влияния на витальные физиологические процессы — кроветворение, метаболизм, деление соматических клеток.

Биологическая терапия основана на гибридной технологии воспроизведения иммуноглобулинов клоном В-лимфоцитов, полученным из миеломной опухоли. Открытие, удостоенное Нобелевской премии 1984 года (Г. Келер и Ф. Мильштейн), кардинальным образом изменило традиционную терапию многих заболеваний. Принципиальные отличия от привычных фармакологических препаратов в фармакодинамике и кинетике обусловлены особенностями строения. С точки зрения структуры моноклональное анти-

тело — это всегда большая белковая молекула, как правило иммуноглобулин класса G, высокоспецифичный к определенному эпитопу. По номенклатуре наименований все моноклональные антитела имеют окончание -зумаб (англ. -zumab). Белковая молекула накладывает ограничения на путь введения препарата — в отличие от химиопрепаратов моноклональные антитела вводятся только парентерально (внутривенно или подкожно). Данные препараты неспособны активно всасываться с поверхности слизистых и не должны подвергаться действию протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта. Для каждого препарата биологической терапии строго определен свой путь введения в организм, изменение которого приводит к его неэффективности [12]. В медицине применяют три типа моноклональных антител, из которых в аллергологии применяются в настоящее время пять молекул (табл. 2).

Химерные антитела содержат до 35% белка мыши преимущественно в виде константного фрагмента IgG. Эти антитела более аллергенны — на них чаще развивается реакция у пациента, и они относительно быстро подвергаются распаду в организме человека. На мышинные участки антител способны активно вырабатываться блокирующие IgG, что снижает фармакологическую эффективность

Таблица 2. Основные моноклональные антитела для лечения аллергических заболеваний, зарегистрированные в РФ

Название	Тип антитела	Целевой медиатор	Зарегистрированные показания	Потенциальные положительные эффекты	Возраст применения
Омализумаб	Гуманизированное	IgE	Аллергическая астма, крапивница	Аллергический ринит, анафилаксия	С 6 лет — астма С 12 лет — крапивница
Реслизумаб	Гуманизированное	IL5	Эозинофильная астма	Эозинофильные полипы носа, эозинофильный эзофагит	С 18 лет
Бенрализумаб	Гуманизированное	IL5Ra	Эозинофильная астма		С 18 лет
Меполизумаб	Гуманизированное	IL5	Эозинофильная астма, эозинофильный гранулематозный ангиит		С 6 лет — астма С 18 лет — васкулит
Дупилумаб	Рекомбинантное	IL4Ra	Бронхиальная астма (Th2), атопический дерматит	Аллергический ринит, эозинофильные полипы носа, эозинофильный эзофагит	С 12 лет — астма и дерматит

препарата, поэтому рекомендовано одновременное назначение цитостатиков для подавления образования связывающих антител. Вследствие несовпадения Fc-фрагмента с человеческим не происходит активации комплимента и не запускаются механизмы Т-клеточной цитотоксичности. В аллергологии не применяется этот вид моноклональных антител, за исключением экспериментальных работ использования инфликсимаба — блокатора фактора некроза опухоли — альфа (ФНО α) для терапии тяжелых форм атопического дерматита, которые закончились неудачей. Инфликсимаб смог снизить индекс EASI только на 24% от базального уровня, что не может считаться удовлетворительным результатом.

Гуманизированные антитела содержат не менее 90% белка человека, причем обязательно Fc-константный фрагмент, представленный человеческим протеином. Мышиный фрагмент располагается обычно в антиген-распознающем участке и занимает 5–10% от всей молекулы. Препараты взаимодействуют с иммунной системой и способны включаться в Т-клеточные реакции цитотоксичности. Период «полужизни», составляющий около 20 дней, практически соответствует таковому у антител человеческих. Это более стабильные соединения и менее аллергенные молекулы по сравнению с химерными иммуноглобулинами. Гуманизированные антитела не требуют тогда временного назначения иммуносупрессоров. Из применяемых препаратов в аллергологии химерными антителами являются омализумаб (анти-IgE антитела) и анти-IL5 антитела (бенрализумаб, реслизумаб и меполизумаб).

К последнему поколению моноклональных антител относят рекомбинантные молекулы, состоящие на 100% из человеческого белка, по строению максимально приближенные к человеческим антителам. Они могут использоваться длительно без опасения снижения фармакологических свойств и нежелательных реакций при введении. К новому классу препаратов относят дупилумаб, реализующий свое действие через блокирование рецептора к интерлейкину-4. Кроме современного строения молекулы, антитело важно тем, что связывается с α -субъединицей рецептора к IL4 (IL4R α). Данная субъединица входит в рецепторные комплексы для двух ключевых цитокинов Th2-воспаления — IL4 и IL13, что позволяет

антителу к α -цепи блокировать целый каскад иммунных реакций, вызываемых данными цитокинами.

Роль интерлейкина-4 (IL4) и 13 (IL13) в аллергическом воспалении. IL4 — крупный гликопротеин, массой около 20 кДа, вырабатывается преимущественно Th2-клетками и в меньшей мере — мастоцитами, эозинофилами и базофилами. IL4 вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, с последующим синтезом IgG и IgE. Совместно с IgE данный интерлейкин способен оказывать активирующее действие на размножение тучных клеток слизистых, поддерживая аллергическое воспаление. Вторично IL4 поддерживает пролиферацию CD8+-лимфоцитов, усиливает цитотоксическую активность макрофагов и синтез воспалительных медиаторов эпителиальными клетками. Антагонистические свойства IL4 проявляет в отношении IL1, IL6, ФНО α и считается одним из основных противовоспалительных цитокинов.

Интерлейкин-13 (IL13), несмотря на свой гораздо меньший размер (в 2 раза меньше, чем IL4), по своему действию схож с IL4, что, по-видимому, связано с похожей структурой молекул этих медиаторов. Рецепторы к IL4 (IL4R) содержат две субъединичные цепи — α и γ , а рецептор к IL13 включает в себя общую часть IL4R α и уникальную часть — IL13R α . Ген, кодирующий IL13, располагается на 5-й хромосоме рядом с генами IL4, IL5, IL9, GM-CSF. За счет этого феномена эффекты IL13 крайне похожи на таковые IL4, но в отличие от «большого брата» действие IL13 направлено не столько на В-лимфоциты, сколько на соматические клетки — фибробласты, миоциты, бокаловидные клетки. Под действием IL13 возникает спазм гладкомышечных клеток, усиливается синтез мокроты в дыхательных путях и процессы фиброобразования в коже, а также ремоделирование стенки бронхиального дерева. После прекращения стимуляционного действия IL4/13 на иммунные клетки отмечается быстрое улучшение состояния пациентов с дерматитом и астмой. Лабораторно выявляется быстрое снижение IgE, периостина и других сывороточных маркеров воспаления. Белок периостин, продуцируемый под действием IL13 фибробластами кожи и легких, ранее рассматривался исключительно как маркер фиброза и активной роли IL4/13 в патогенезе процесса. В собственных

исследованиях и по данным литературы была показана роль растворимого периостина сыворотки как маркера Th2-воспаления при детской астме, показана его корреляция с количеством обострений и тяжестью течения БА в различных возрастных группах [13, 14]. Новые данные говорят об опосредованном влиянии IL4/13 через периостин на рецепторы, отвечающие за зуд кожи при атопическом дерматите. Периостин, синтезирующийся в присутствии IL13, взаимодействует с сенсорными окончаниями нейронов через систему $\alpha\nu\beta 3$ -интегрина, усиливая зуд. Примечательно, что синтез периостина повышается в присутствии кальцитриола и TSLP (тимического стромального лимфопоэтина) [15].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В АЛЛЕРГОЛОГИИ

Основная проблема при использовании биологической терапии — это определение преобладающего эндотипа воспаления у пациента и выбор лекарственного препарата. При отсутствии точки приложения антитела (целевого цитокина или рецептора к нему) терапия обречена на неудачу. Для старта терапии обычно требуется определение фенотипа воспаления у пациента. Омализумаб эффективен при повышении IgE, препараты анти-IL5 рекомендованы при эозинофилии биологических сред пациента. Для назначения дупилумаба не требуется учет перечисленных критериев. Преобладание Th2-лимфоцитов наблюдается в большинстве случаев при дерматите и астме. Уровень IgE и хемокина CCL17/TARC (thymus and activation regulated chemokine) не влияли на эффективность применения дупилумаба при назначении у пациентов с АД [16].

С точки зрения использования препаратов моноклональных антител при АД можно отметить закономерность: тяжелое течение АД часто ассоциировано с Th2-иммунным ответом и IgE-типом гиперчувствительности. Поэтому логично, что исторически первым моноклональным антителом, применяемым в аллергологии, стал омализумаб — анти-IgE препарат. В настоящее время омализумаб показан при неконтролируемой аллергической бронхиальной астме и хронической крапивнице. При этих двух состояниях в подавляющем большинстве случаев патологический процесс сопровождается повышением IgE

или активацией Fc RII-рецепторов. Омализумаб эффективен при долговременном применении для терапии аллергической астмы по данным метаанализов, проведенных у детей и взрослых [17, 18]. При сезонном аллергическом рините применение омализумаба вполне эффективно и может рассматриваться off-label, но ограничено стоимостью препарата [19]. Учитывая возрастающую проблему пищевой аллергии и рисков анафилаксии при проведении аллерген-иммунотерапии (АИТ), существуют экспериментальные работы в попытке использования омализумаба при проведении АИТ с целью предотвращения немедленных аллергических реакций [20]. Несмотря на частое обнаружение в сыворотке значимого повышения IgE при тяжелых формах дерматита, блокирование этих антител омализумабом не смогло помочь пациентам. В метаанализе (2016 г.) при объединении данных, полученных в результате описаний нескольких небольших исследований, проведенных у детей и взрослых, не были получены доказательства эффективности омализумаба при АД [21].

Кроме омализумаба, для терапии аллергических болезней (в том числе БА) в РФ зарегистрированы препараты анти-IL5: реслизумаб, бенрализумаб, меполизумаб, которые показывают высокую эффективность в уменьшении приступов БА. При снижении системной эозинофилии в ходе применения препаратов анти-IL5 было отмечено, что сопутствующий полипозный риносинусит подвергался обратному развитию, облегчалось носовое дыхание, уменьшалась anosmia [22]. Компания GSK инициировала исследование меполизумаба в сравнении с плацебо у пациентов с АД и сопутствующей эозинофилией более 300 в мкл (исследование № NCT03055195). В 2020 году оно было прекращено из-за отсутствия клинической эффективности препарата. Для реслизумаба исследований эффективности при АД нет. Бенрализумаб находится во II фазе исследования (NCT03563066), и данные о клинической эффективности по сравнению с плацебо не представлены. Эпизодические сообщения об эффективности анти-IL5 терапии у пациентов при применении off-label в реальной клинической картине с заболеваниями кожи пока не обобщены, поэтому возможность применения данного вида терапии не рассматривается.

ДУПИЛУМАБ

С появлением дупилумаба (анти-IL4R α) были получены первые достоверные результаты эффективности в уменьшении поверхности поражения кожи, зуда и повышении качества жизни у пациентов с АД. Препарат зарегистрирован в РФ для терапии БА и АД начиная с 12 лет. Перед началом применения любого метода терапии необходимо оценить ряд позиций: эффективность по сравнению с плацебо и преимущество над существующим методом терапии, безопасность при применении, влияние на качество жизни и отдаленные исходы при использовании препарата.

Эффективность дупилумаба была подтверждена рядом крупных международных исследований, проводившихся на взрослой и позже на педиатрической популяциях. Получены убедительные данные о клинических, лабораторных и морфологических эффектах при назначении биологической терапии анти-IL4. При применении у пациентов с АД дупилумаб эффективно связывает рецептор IL4R α , что приводит к системным патогенетическим эффектам. Этот феномен позволяет добиваться улучшения симптомов комплекса коморбидных аллергических болезней (БА, АР, полипозный риносинусит), которые могут сочетаться с АД [5, 23].

Патофизиологические эффекты у пациентов с тяжелым течением АД оценивались после использования препарата в течение шестнадцати недель. Отмечено уменьшение маркеров Th2-воспаления: снижались сывороточные уровни суммарного и специфического IgE, периостина и циркулирующих хемокинов CCL17, CCL18. К концу исследования для пациентов с АД в качестве дополнительного эффекта было показано уменьшение толщины пораженной кожи, а также уменьшение экспрессии генов, ответственных за синтез IL13, IL31, CCL17, CCL18, CCL26. В местах воспаления уменьшалась эпидермальная гиперплазия за счет снижения синтеза кератина (keratin-16 и MKi67), при компенсаторном повышении генов, связанных с липидным метаболизмом и поддержанием кожного барьера (filaggrin [FLG], loricrin [LOR], claudins и ELOVL3). К концу четвертого месяца применения дупилумаба удалось зафиксировать структурное уменьшение толщины кожи в биоптатах пациентов [24].

Обобщая результаты пяти рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных эффективности дупилумаба у взрослых (n=2801), было сделано несколько важных выводов. В частности, эффективность дупилумаба в отношении снижения зуда, уменьшения кожных высыпаний и улучшения качества жизни значительно превосходило плацебо. После двенадцати недель применения у пациентов, получающих дупилумаб, более чем в 3 раза чаще отмечалось 75% снижение индекса EASI – 3,3 (95% ДИ: 2,9 до 3,6), а индекс IgA улучшался более значимо: RR=3,7 (95% ДИ: 3,3 до 4,2). Важно, что цифры, отражающие динамику изменения индексов, были сравнимы во всех РКИ на взрослой популяции.

Подробнее рассмотрим показатели эффективности препарата в педиатрической практике.

Исследование LIBERTY AD ADOL было проведено на популяции пациентов с АД 12–17 лет, у которых АД неадекватно контролировался топическими стероидами или развивались побочные эффекты при их применении (n=251). В РКИ оценивались эффективность и безопасность применения дупилумаба по сравнению с плацебо и в разных курсовых дозировках – 300 мг 1 раз в неделю и 300 мг 1 раз в 2 недели (для пациентов весом <60 кг – 200 мг 1 раз в 2 недели).

В качестве конечных точек в LIBERTY AD ADOL была выбрана динамика улучшения индексов от исходных показателей: уменьшение индекса поражения кожи EASI \geq 50%; снижение более трех (\geq 30%) пунктов по шкале зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); изменение более чем на шесть пунктов по шкале качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index). Первичных конечных точек достигли большинство пациентов, получавших дупилумаб, независимо от применяемой схемы. В исследовании был продемонстрирован дозозависимый эффект при введении дупилумаба, поскольку при увеличении кратности применения, доля пациентов с клиническим улучшением была достоверно выше. К концу исследования (к 4-му месяцу) при использовании схемы 200 или 300 мг каждые 2 недели 80,5% пациентов достигли конечных точек улучшения, заявленных в исследовании. При применении 300 мг 1 раз в 4 недели, немногим более половины пациентов (63,1%) показали

значимое улучшение по всем показателям. В группе плацебо на фоне применения топической терапии улучшение было зафиксировано у 23,5% пациентов [25].

Более ранние исследования SOLO-1 и SOLO-2 показали, что дальнейшее увеличение дозы препарата не имеет смысла — результаты при еженедельном введении препарата и в режиме 1 раз в 2 недели практически были тождественны. При более частом применении наблюдалось незначительное преимущество по скорости достижения отдельных показателей, но к концу наблюдения (к 16-й неделе) исходы достоверно не отличались. При использовании любой из выше рассмотренных схем терапии уменьшение индекса поражения кожи EASI было очень выраженным. Например, в SOLO-1 рекомендованную дозу дупилумаба (300 мг 1 раз в 2 недели) получали 224 пациента с неконтролируемым течением АД. К 16-й неделе у 69% снизились показатели EASI $\geq 50\%$ от исходного уровня; EASI $\geq 75\%$ отмечалось у 51% пациентов, и EASI $\geq 90\%$ достигли 36% больных (!). Необходимо отметить высокую эффективность препарата — третья часть неконтролируемых больных достигают практически полного очищения кожных покровов через четыре месяца терапии без применения цитостатиков и системных ГКС, учитывая, что серьезные побочные эффекты от применяемой терапии были сравнимы с плацебо. Показатели улучшения качества жизни при использовании специализированных опросников для пациентов с АД показывали сходную быструю динамику

улучшения. Позволим себе напомнить, что исследование проведено на когорте торпидных к терапии пациентов, которые попадали под критерии необходимости назначения оральных ГКС, циклоспорина А и фототерапии. Исследование крайне интересно, поскольку опубликована скорость достижения результатов. Оценивалась эффективность уменьшения поражения кожи и зуда (EASI и цифровая рейтинговая шкала зуда P-NRS). Результаты свидетельствуют, что пациенты получают эффективное лечение начиная с первых недель применения. В РКИ «SOLO» облегчение зуда отмечалось в первые дни терапии, далее в течение первых 4-х недель от начала введения препарата (на 2–3 дозе) достигалось примерно 50% снижение от базальных показателей индексов поражения кожи, и наконец, к 10-й неделе наблюдалось плато в эффективности. Зуд, максимально влияющий на качество жизни, уменьшался с первых недель терапии. В реальной клинической практике уже к концу первого месяца можно оценить динамику и выявить отвечающих на терапию пациентов, с 10–12-й недели терапии достигается максимальный эффект применения дупилумаба [26].

Данные РКИ (LIBERTY AD ADOL, SOLO-1, 2) продемонстрировали крайне важный результат для практической деятельности — появилась возможность дозировать препарат в зависимости от исходной клинической картины и массы тела пациента. Установлено, что у детей для достижения контроля БА достаточно 200 мг каждые 2 недели, но при сочетании БА с АД и/или при

Таблица 3. *Схема применения препарата дупилумаб, зарегистрированная в Российской Федерации*

Заблевание	Популяция	
Атопический дерматит	Взрослые	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед. ¹
	Дети 12–18 лет АД (масса < 60 кг ²),	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед.
Бронхиальная астма	Взрослые и дети (≥ 12 лет)	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед. ³

¹ При тяжелом дерматите возможно еженедельное введение.

² При массе ребенка ≥ 60 кг используется схема для взрослых, кроме возможности еженедельного введения.

³ В случае сочетания астмы и тяжелого дерматита или стероидозависимой астмы используется схема для дерматита (однократно 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед.).

тяжелой гормонозависимой БА доза дупилумаба может быть увеличена до 300 мг 1 раз в 2 недели. В случае торпидного течения у пациентов старше 18 лет возможно использовать схему еженедельного введения дупилумаба в дозе 300 мг (табл. 3).

КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Вопросы нежелательных явлений при применении новых препаратов крайне важны особенно в педиатрической практике. Побочные эффекты при использовании биологической терапии сложно предсказуемы, поэтому важны долговременные наблюдения не только эффективности, но и безопасности препаратов. Для дупилумаба не было зафиксировано серьезных побочных реакций при использовании в первоначальных исследованиях I–II фазы, в исследованиях III фазы также не были отмечены серьезные побочные явления за исключением повышенной частоты кератоконъюнктивита и респираторных инфекций по сравнению с плацебо.

Исследование CHRONOS продолжалось 52 недели и позволило оценить степень отклонения набора лабораторных показателей и клиническую безопасность использования дупилумаба. Серьезные побочные реакции при использовании дупилумаба встречались даже реже, чем в группе плацебо. Частота побочных реакций легкой и средней степени тяжести, к которым относили инфекции верхних дыхательных путей, конъюнктивит и местные реакции в месте введения, в группе дупилумаба была незначительно выше: в течение 52-х недель наблюдения в паре «дупилумаб — плацебо» конъюнктивит встречался с частотой 8,2% vs 2,5%; реакции в месте инъекции — 8% vs 2,5%; инфекции верхних дыхательных путей — 15,55% vs 9,2% пациентов. Однако частота обострений дерматита, кожных инфекций (включая тяжелую герпетическую экзему) при использовании дупилумаба была достоверно ниже, чем в группе плацебо (4,5% vs 5,7%) [27]. Интересно, что при исследовании безопасности и эффективности дупилумаба у больных с БА частота развития конъюнктивита была сопоставима в обеих группах.

Эпидемия COVID-19 заставила по-другому посмотреть на частоту развития ОРВИ и серьезность этих последствий. Вопросы безопасности и частота осложнений, связанных с перенесенным

коронавирусом, будут актуальны в течение значительного времени.

В апреле 2020 года опубликована работа, описывающая серию случаев в провинции Италии Ломбардии, в эпидемическом очаге COVID-19 около города Бергамо. Серия случаев включала в себя наблюдение за 30 пациентами со средним возрастом $35,5 \pm 11,9$ года (от 19 до 54 лет), страдающих тяжелым АД. Все они получали дупилумаб в течение эпидемии. Ни один из пациентов не был инфицирован и не имел серьезных заболеваний за время наблюдения [28].

Лабораторный контроль гемограммы при использовании дупилумаба не зафиксировал значимых гематологических сдвигов. Наблюдалась незначительная тенденция к нейтропении и незначительному росту эозинофилов, что не сопровождалось значимыми побочными эффектами. В группе терапии умеренно снижались тромбоциты без изменений свертываемости крови, что позволило констатировать высокую безопасность препарата и сделать вывод об отсутствии необходимости лабораторного контроля состояния крови при применении дупилумаба [29].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время при выборе системной терапии не существует альтернатив для дупилумаба по соотношению эффективность — безопасность применения. Побочные эффекты при использовании циклоспорина несопоставимы с биологической терапией. Риски развития нефротоксичности, гепатотоксичности и возникновения лимфом при терапии циклоспорином сложно сравнивать с повышением риска нетяжелых респираторных заболеваний и конъюнктивита. В непрямом сравнении циклоспорина А и дупилумаба, проведенного в 2019 году, дупилумаб (данные CHRONOS) показал преимущество над циклоспорином в отношении объективных признаков АД. В качестве первичной точки было выбрано снижение EASI на 75% от исходных значений: к 12–16-й неделе поставленной цели достигли 75% пациентов на терапии дупилумабом по сравнению с 52% получавших циклоспорин А. К 24–30-й неделе в группе циклоспорина А наблюдалось ухудшение состояния — только 40% пациентов сохранили 75% улучшения индекса EASI.

В группе дупилумаба 74% пациентов имели стабильное состояние (улучшение EASI >75%) [30]. Данные анализа подтвердили преимущество дупилумаба над циклоспорином А при длительном использовании для системной терапии АД.

По результатам обзора доступной литературы можно отметить, что клинические исследования по изучению эффективности моноклональных антител против ключевых цитокинов при АД продолжаются.

В литературе можно встретить упоминание о возможности применения следующих препаратов.

Ритуксимаб — моноклональное антитело, блокирующее Th2-ответ путем связывания с рецептором CD20, располагающемся на В-клетке. После блокирования рецептора прекращается пролиферация В-лимфоцита, запускается механизм апоптоза клетки. Препарат зарегистрирован для терапии лимфомы. Сообщается о единичных случаях применения ритуксимаба при АД в виде монотерапии и в сочетании с омализумабом. Эффективность применения препарата была 76%, но группа состояла только из шести пациентов [7, 31].

Инфликсимаб блокирует ФНО α , и предполагается его положительное действие при хроническом течении воспаления и девиации иммунного ответа в сторону выработки Th1. Антитело зарегистрировано для терапии ревматоидного артрита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, анкилозирующего спондилоартрита и псориаза. Применение при АД ограничено спорадическими сообщениями: исследование было проведено на девяти пациентах, двое из которых показали долговременный эффект, индекс EASI снизился на 24% [32].

Анти-IL31 (IL31RA) (немолизумаб) обнаружил при применении у пациентов только снижение зуда, без уменьшения площади поражения кожного процесса. Препарат может рассматриваться как «симптоматическая» терапия АД. Максимальная эффективность на высоких дозах препарата выражалась в снижении исходного индекса EASI немногим более 40% [33].

Гомологичные препараты, блокирующие второй ключевой цитокин IL13, являющийся схожим по действию с IL4, пока не нашли своего практического применения. Тралокинумаб (анти-IL13)

не смог существенно улучшить состояние пациентов с АД. Лебрикизумаб (анти-IL13) при ежемесячном введении в исследовании, продолжающемся 16 недель, показал свое преимущество перед плацебо в отношении объективных индексов оценки SCORAD и EASI. Препарат быстро купировал симптомы и снижал объективные оценки EASI от 40 до 70% в зависимости от применяемой дозы. Отношения рисков снижения индекса EASI по сравнению с плацебо составило 1,3 (95% ДИ: 1,04 до 1,7) [34].

Изучение новых возможных показаний для применения дупилумаба обусловлены воздействием на ключевое патогенетическое звено Th2-воспаления (IL4, IL13) в организме. Помимо АД в показаниях для препарата зарегистрирована БА. Эффективное улучшение симптомов, снижение количества обострений и улучшение легочной функции убедительно показано в многоцентровых РКИ в популяции пациентов с проявлениями среднетяжелой и тяжелой астмы [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление биологической терапии значительно расширяет возможности врача и позволяет существенно улучшить прогноз АД у пациентов, ранее считавшихся торпидными к какой-либо терапии. В перспективе необходимы дальнейшие исследования дупилумаба в педиатрической практике, особенно у детей раннего возраста, где экзема часто сочетается с пищевой аллергией и доля АД гораздо выше, чем в других возрастных группах. Остаются неясными вопросы сочетания биологической терапии и аллерген-иммунотерапии, перспективы профилактического действия моноклональных антител на развитие аллергических болезней. Новые терапевтические цели требуют новых препаратов для терапии. Биологическая терапия по своему прорывному действию сравнима с антибиотикотерапией и вакцинацией. Несомненно, что перспективы биологической терапии в аллергологии огромные и не исчерпываются только контролем симптомов заболевания. Дупилумаб является успешным представителем своего класса препаратов, обладающим благоприятным профилем эффективности безопасности, благодаря чему способен занять важную нишу в терапии аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A. et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children – update 2019 (short version). Part 1. *Allergol Immunol Pediatr.* 2020; 60 (1): 4–25. doi:10.24411/2500-1175-2020-10001
2. Furue M., Chiba T., Tsuji G. et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017; 66 (3): 398–403. doi:10.1016/J.ALIT.2016.12.002
3. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M. et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(4). doi:10.1016/j.jaci.2015.10.049
4. Cabanillas B., Brehler A.C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17 (4): 309–315. doi:10.1097/ACI.0000000000000376
5. Eyerich S., Metz M., Bossios A., Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019; (June 2019): 546–560. doi:10.1111/all.14027
6. Mattered U., Вүһmer M.M., Weisshaar E., Jupiter A., Carter B., Apfelbacher C.J. Oral H1 antihistamines as ‘add-on’ therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online January 22, 2019. doi:10.1002/14651858.CD012167.pub2
7. Snast I., Reiter O., Hodak E., Friedland R., Mimouni D., Leshem Y.A. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19 (2): 145–165. doi:10.1007/s40257-017-0324-7
8. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018; 32: 657–682. doi:10.1111/jdv.14891
9. Смирнов А.В., Трофименко И.И. Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломерулопатий. *Нефрология.* 2010; 14 (4): 92–102.
10. Schmitt J., Schmitt N., Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema ? a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2007;0(0):070206173308005-??? doi:10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x
11. Камашева Г.Р., Хакимова Р.Ф., Валиуллина С.А. Методы оценки степени тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста. *Журнал “Земский врач.”* 2010; 4: 32–34.
12. Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M. et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016; 315 (5): 469–479. doi:10.1001/jama.2015.19330
13. Масальский С.С., Калмыкова А.А., Уханова О.П., Климов Л.Я., Разгуляева А.В. Обзор роли периостина – нового биологического маркера при бронхиальной астме. *Российский аллергологический журнал.* 2014; 6: 5–7.
14. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П., Смолкин Ю.С., Маркарова И.В., Такушинова Ф.М. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2018; 4 (55): 37–48. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.006
15. Mishra S.K., Wheeler J.J., Ji R.-R., Ko M.-C. Correspondence TO. Periostin Activation of Integrin Receptors on Sensory Neurons Induces Allergic Itch. Published online 2020. doi:10.1016/j.celrep.2020.03.036
16. Hamilton J.D., Chen Z., Beck L.A. et al. 1066 Biomarkers CCL17/TARC and total IgE do not predict clinical response to dupilumab in atopic dermatitis (AD): A post hoc analysis of pooled phase 3 data (SOLO 1 & 2). *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (5): S181. doi:10.1016/j.jid.2018.03.1079
17. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(1). doi:10.1002/14651858.CD003559.pub4
18. Eyerich S., Metz M., Bossios A., Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. 2020; (June 2019): 546–560. doi:10.1111/all.14027

19. Ukhanova O.P., Dzhabarova A.A., Sivun I.V., Burindina E.I. Perspectives of Genetically Engineered Therapy in Severe Seasonal Allergic Rhinitis. *Bull Contemp Clin Med.* 2018; 11 (2): 36–40. doi:10.20969/vskm.2018.11(2).36-40
20. Uysal P., Eller E., Mortz C.G., Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: Dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (3). doi:10.1016/j.jaci.2013.10.015
21. Wang H.H., Li Y.C., Huang Y.C. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (6): 1719–1722.e1. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.038
22. Prussin C., Mathur S., Roufosse F. Targeting the interleukin-5 Pathway for Treatment of eosinophilic Conditions Other than Asthma. *Article.* 2018; 5: 1. doi:10.3389/fmed.2018.00049
23. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S. et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142 (1): 171–177.e1. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.051
24. Guttman-Yassky E., Bissonnette R., Ungar B. et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (1): 155–172. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.022
25. Paller A.S., Bansal A., Simpson E.L. et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21 (1): 119–131. doi:10.1007/s40257-019-00478-y
26. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E. et al. Two Phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375 (24): 2335–2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020
27. Gooderham M.J., Hong H.C. ho, Eshtiaghi P., Papp K.A. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (3): S28–S36. doi:10.1016/j.jaad.2017.12.022
28. Carugno A., Raponi F., Locatelli A.G. et al. No evidence of increased risk for COVID-19 infection in patients treated with Dupilumab for atopic dermatitis in a high-epidemic area - Bergamo, Lombardy, Italy. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* Published online April 27, 2020;jdv.16552. doi:10.1111/jdv.16552
29. Wollenberg A., Beck L.A., Blauvelt A. et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* Published online 2019: 1120–1135. doi:10.1111/bjd.18434
30. Ariens L.F.M., Gadkari A., Van Os-Medendorp H. et al. Dupilumab versus cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: Indirect comparison using the Eczema Area and severity index. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99 (10): 851–857. doi:10.2340/00015555-3219
31. Sónchez-Ramyn S., Eguíluz-Gracia I., Rodríguez-Mazariego M.E. et al. Sequential combined therapy with Omalizumab and Rituximab: A new approach to severe atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013; 23 (3): 190–196.
32. Jacobi A., Antoni C., Manger B., Schuler G., Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52 (3, Pt. 1): 522–526. doi:10.1016/j.jaad.2004.11.022
33. Kabashima K., Furue M., Hanifin J.M. et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142 (4): 1121–1130.e7. doi:10.1016/j.jaci.2018.03.018
34. Guttman-Yassky E., Blauvelt A., Eichenfield L.F. et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology.* 2020; 156 (4). doi:10.1001/jamadermatol.2020.0079
35. Pavord I., Ford L., Corren J. et al. Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients regardless of prior exacerbation history in the phase 3 liberty asthma quest study. *Thorax.* 2018; 73 (Suppl 4): A121–A122. doi:10.1136/thorax-2018-212555.202