



## Тяжелый атопический синдром. Бронхиальная астма и атопический дерматит – две истории с одним главным героем

Благодаря научным исследованиям последних лет представления о механизмах развития аллергического воспаления значительно расширились. Были разработаны новые фармакологические препараты направленного действия, влияющие на ключевые звенья патогенеза аллергического воспаления. Участники симпозиума, посвященного актуальным вопросам лечения пациентов с атопическим синдромом, обсудили общие патофизиологические основы развития аллергических заболеваний, современные методы диагностики и лечения атопического дерматита (АтД) и бронхиальной астмы (БА). Особое внимание было уделено преимуществам таргетного биологического препарата дупилумаба в лечении пациентов с АтД и БА тяжелого и среднетяжелого течения.



Профессор, д.м.н.  
Н.И. Ильина

Симпозиум открыла заместитель директора и главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Наталья Ивановна ИЛЬИНА. Она отметила, что в современной клинической практике группа пациентов с сочетанной патологией – наличием бронхиальной астмы (БА) и распространенного атопического дерматита (АтД) требует особого терапевтического подхода и высокой фармакологической нагрузки.

Благодаря успехам молекулярной и фундаментальной биологии, расшифровке патофизиологических механизмов

### Почему нужно помнить о связи тяжелой бронхиальной астмы и атопического дерматита

ряда заболеваний возник новый термин «иммуноопосредованные воспалительные заболевания» (ИОВЗ). Под ИОВЗ понимают группу болезней, характеризующихся нарушением иммунной регуляции, формированием хронического воспаления и повреждением тканей. Выделяют заболевания, ассоциированные с Т-лимфоцитами – Т-хелперами первого типа (Th1) и Т-хелперами второго типа (Th2), и заболевания, связанные с другими воспалительными цитокинами. К заболеваниям, ассоциированным с Th1, относят болезнь Крона, псориаз, сахарный диабет 1-го типа, саркоидоз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системную красную волчанку, гигантоклеточный артериит, увеит, к Th2-ассоциированным заболеваниям – БА, аллергию, легочный фиброз, язвенный колит и т.д. В свою очередь с воспалительными цитокинами связывают развитие хронической обструктивной болезни легких, остеоартрита.

Как известно, острое воспаление – естественная реакция организма на внедрение патогена или аллергена, направленная на его элиминацию. Если по той или иной причине патоген не элиминируется, воспаление персистирует, организм перестает распознавать собственные белки. В этом случае развиваются хронические ИОВЗ, характеризующиеся гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов. Характер нарушения цитокиновой регуляции может быть отличительным признаком отдельного патологического процесса.

Концепция развития ИОВЗ имеет огромное значение. Понимание, что внешне несвязанные заболевания могут иметь общую этиологию и молекулярно-клеточные механизмы, призвано кардинальным образом изменить стратегию терапии. В настоящее время появляются новые концепции в лечении ИОВЗ, основанные:

- на блокировании ключевых цитокинов;
- подавлении миграции или активации патогенетических Т-клеток и других иммунных клеток;



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

- изменении направления дифференцировки определенных субклонов Т-клеток с использованием моноклональных антител, рекомбинантных белков, олигонуклеотидов и других типов препаратов. Моноклональные антитела, связываясь со специфическими молекулярными мишенями, блокируют эффекторный белок или клеточный рецептор.

В основе производства биологических препаратов лежат биологические процессы. Препараты подразделяют на три типа:

- 1) вещества, которые почти идентичны ключевым сигнальным белкам организма, например инсулин, эритропоэтин, гормоны роста;
- 2) моноклональные антитела, сходные с антителами, которые используются собственной

иммунной системой, однако их структура спланирована специально для того, чтобы имитировать или блокировать определенное вещество организма либо воздействовать на клетки определенного типа;

- 3) рецепторы, имитирующие биологическую функцию существующих в организме рецепторов.
- Говоря о фармакокинетике и фармакологических свойствах данных препаратов, следует отметить их высокую селективность и незначительное количество побочных эффектов. Опыт применения уже существующих и зарегистрированных моноклональных антител при аллергическом рините, БА и АтД свидетельствует о том, что при высокой эффективности они достаточно безопасны. Препарат дупилумаб – рекомбинантное моноклональное анти-

тело, идентичное человеческому, блокирующее передачу сигналов интерлейкина (ИЛ) 4 и ИЛ-13 путем специфического связывания с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина 4 (ИЛ-4Rα), общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13.

В клинических исследованиях III фазы подтверждена высокая эффективность и безопасность препарата дупилумаб при БА и АтД у детей и взрослых.

Профессор Н.И. Ильина подчеркнула, что клинические исследования методов биологической терапии, в частности дупилумаба, при БА и АтД продолжаются. Но уже сегодня можно утверждать, что новые терапевтические опции дают возможность не только локально, но и системно воздействовать на аллергическое воспаление.

### Прорыв в лечении атопического дерматита – долгосрочная эффективность и безопасность дупилумаба

По словам заведующей отделением аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессора Елены Сергеевны ФЕДЕНКО, аллергическими заболеваниями страдают 30% населения планеты. Прежде всего это БА, заболевания кожи, в частности АтД, пищевая аллергия, анафилаксия, полипозный риносинусит<sup>1</sup>. В основе развития данных заболеваний лежит единый патофизиологический механизм, а именно Th2-опосредованное иммунное воспаление. Ключевую роль в Th2-воспалении играют цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13<sup>2</sup>.

Атопический дерматит – многофакторное заболевание, имеющее в своей основе генетическую предрасположенность к аллергическим заболеваниям, сложный иммунный

механизм развития воспаления в органе-мишени – коже и характеризующееся типичными клиническими проявлениями в виде высыпаний, ксероза<sup>3</sup>.

АтД сопровождается сильнейшим кожным зудом. При тяжелых формах заболевания развивается вторичная инфекция – бактериальная, грибковая или вирусная. По данным мировой статистики, АтД страдают 15–30% детского населения, 2–10% – взрослого. 15% больных АтД – пациенты с очень тяжелым течением заболевания.

В зависимости от возраста выделяют несколько фенотипов АтД: младенческий (три месяца – два года), детский (2–12 лет), подростковый и взрослый (12 лет и старше). По степени тяжести АтД подразделяют на легкий, среднетяжелый, тяжелый



Профессор, д.м.н.  
Е.С. Феденко

и крайне тяжелый. Выделяют аллергический, неаллергический и аутоиммунный АтД. Он может быть ассоциирован с респираторными проявлениями, такими как аллергический ринит, БА, а также с пищевой аллергией.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений, что АтД – хроническое сис-

<sup>1</sup> Bieber T. Atopic dermatitis // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 14. P. 1483–1494.

<sup>2</sup> Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // Nat. Rev. Drug. Discov. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

<sup>3</sup> Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 70. № 2. P. 338–351.



темное заболевание, развивающееся на фоне активации иммунной системы. У 46% больных АтД встречаются другие аллергические заболевания, в частности аллергический ринит и БА. Кроме того, пациенты с АтД нередко имеют сопутствующие заболевания других органов и систем (желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система)<sup>4</sup>.

Инфекции у больных АтД часто приобретают распространенный характер и протекают тяжелее, чем у здоровых лиц. По данным американского исследования, у взрослых больных АтД повышен риск кожных, респираторных и системных инфекций<sup>5</sup>. При этом у пациентов с АтД нередко выявляются герпетическая инфекция, рожистое воспаление, вирус простого герпеса. Среди респираторных инфекций аспергиллез и туберкулез у больных АтД обнаруживаются чаще, чем в других популяциях. АтД ассоциирован с развитием полиорганных системных инфекций: энцефалита, эндокардита, инфекционной артропатии, метициллинрезистентного золотистого стафилококка и др. Риск развития кожных (импетиго, контактный моллюск, вирус простого герпеса, кожные бородавки) и системных (отит, пневмония, стрептококковая и стафилококковая инфекции) инфекций у больных АтД с сопутствующими аллергическим ринитом и БА почти в два раза выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний.

Последние данные популяционных исследований свидетельствуют, что тяжелый АтД ассоциирован с постоянным риском развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе инфаркта миокарда<sup>6</sup>.

Как известно, в патогенезе АтД ведущая роль принадлежит генетически

детерминированному доминированию иммунного ответа по Th2-типу. При АтД CD4+ Т-лимфоциты в пораженных и непораженных участках кожи активно секретируют Th2-цитокины, влияющие на функцию эпидермального барьера и способствующие дисрегуляции иммунной системы. Как уже отмечалось, повышенная экспрессия цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 в эпидермисе индуцирует развитие выраженного аллергического воспаления и основных симптомов АтД.

Сегодня рассматриваются три основные концепции терапии АтД:

- 1) повышение устойчивости к воздействию специфических антигенов;
- 2) подавление Th2-направленного иммунного ответа;
- 3) воздействие на определенные мишени, участвующие в развитии воспаления.

Профессор Е.С. Феденко отметила, что XXI в. называют веком персонализированной медицины, главный принцип которой – лечить не болезнь, а больного. Таргетная терапия направлена на определенные иммунопатогенетические механизмы заболевания. Мишенями таргетной терапии являются патогенетические процессы, белки, молекулы, сигналы, установление которых стало возможным благодаря расширению знаний о молекулярных механизмах развития заболевания.

Первым в мире таргетным биологическим препаратом для лечения АтД стал дупилумаб – он был одобрен в США и Евросоюзе в 2017 г., а также зарегистрирован 4 апреля 2019 г. в России.

Дупилумаб (Дупиксент®) – рекомбинантное моноклональное антитело, идентичное человеческому,

которое блокирует альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4, общую для рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13. Как следствие – нарушается передача сигнала по пути JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription) и приостанавливается экспрессия большинства генов, вовлеченных в патогенез АтД.

Препарат Дупиксент® вводится подкожно. Рекомендованная доза у взрослых больных АтД: начальная доза – 600 мг (две инъекции по 300 мг), далее – 300 мг каждые две недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа можно увеличить кратность применения до одного раза (300 мг) в неделю. Преимуществом препарата Дупиксент® является удобство применения. Раствор для подкожного введения помещен в шприц, готовый к использованию.

В настоящее время продолжается реализация программы клинических исследований фазы III использования препарата дупилумаб у детей и взрослых с АтД. Завершено исследование у детей с АтД в возрасте 12–18 лет. Идет набор пациентов в возрасте от шести месяцев до шести лет, 6–12 лет, от шести месяцев до 18 лет для участия в трех исследованиях. Исследования с участием взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД к настоящему моменту завершены.

Эффективность и безопасность препарата Дупиксент® у больных АтД оценивали в масштабном 52-недельном исследовании CHRONOS<sup>7</sup>. В него были включены 740 пациентов с неконтролируемым среднетяжелым и тяжелым АтД. Больные были рандомизированы на три группы. Пациенты первой группы получали плацебо один раз в неделю, пациен-

<sup>4</sup> Brunner P.M., Suárez-Fariñas M., He H. et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 8707.

<sup>5</sup> Narla S., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120. № 1. P. 66–72.

<sup>6</sup> Silverwood R.J., Forbes H.J., Abuabara K. et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study // BMJ. 2018. Vol. 361. P. k1786.

<sup>7</sup> Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10086. P. 2287–2303.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ты второй – дупилумаб 300 мг один раз в две недели, третьей – дупилумаб 300 мг один раз в неделю. В ходе исследования пациентам всех групп разрешалось применять топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Топические препараты средней активности наносили один раз в сутки на область активных изменений кожи, ТГКС низкой активности – на чувствительные участки. При достижении контроля симптомов АтД топические ГКС низкой активности рекомендовалось применять один раз в сутки в течение семи дней с последующей отменой. При усилении симптомов проводили экстренную терапию ТГКС высокой или сверхвысокой активности или системную терапию.

Исходно большинство пациентов, включенных в исследование CHRONOS, имели сопутствующие аллергические заболевания. Во всех группах 37–41% пациентов с АтД страдали БА. Кроме того, у пациентов встречались пищевая аллергия, аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, крапивница, хронический риносинусит, полипы носа.

Результаты исследования продемонстрировали эффективность и безопасность терапии дупи-

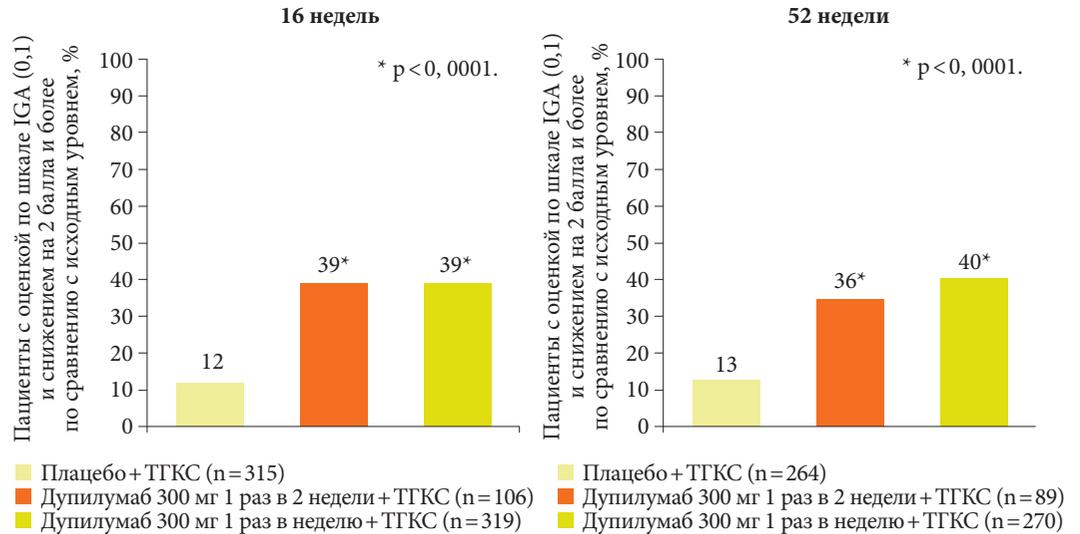


Рис. 1. Значимое и стойкое увеличение частоты ответа на терапию дупилумабом по шкале IGA

лумабом в сочетании с ТГКС. Зафиксировано значимое и стойкое увеличение частоты ответа на терапию дупилумабом по шкале IGA (Investigator's Global Assessment). Через 16 недель лечения дупилумабом у больных АтД отмечалось полное или частичное очищение кожи. Эффект сохранялся в течение всего периода применения препарата (рис. 1). Применение дупилумаба ассоциировалось с более частым дости-

жением улучшения по шкале EASI (Eczema Assessment Severity Index) на 75% (EASI-75) к 16-й и 52-й неделе терапии. Показано стойкое увеличение частоты достижения показателей по шкале EASI на 50/75/90 в течение 52 недель терапии дупилумабом (рис. 2).

На фоне терапии дупилумабом зафиксировано уменьшение интенсивности кожного зуда по шкале NRS (Numeric Rating Scale) уже на второй неделе лечения. Начало тера-

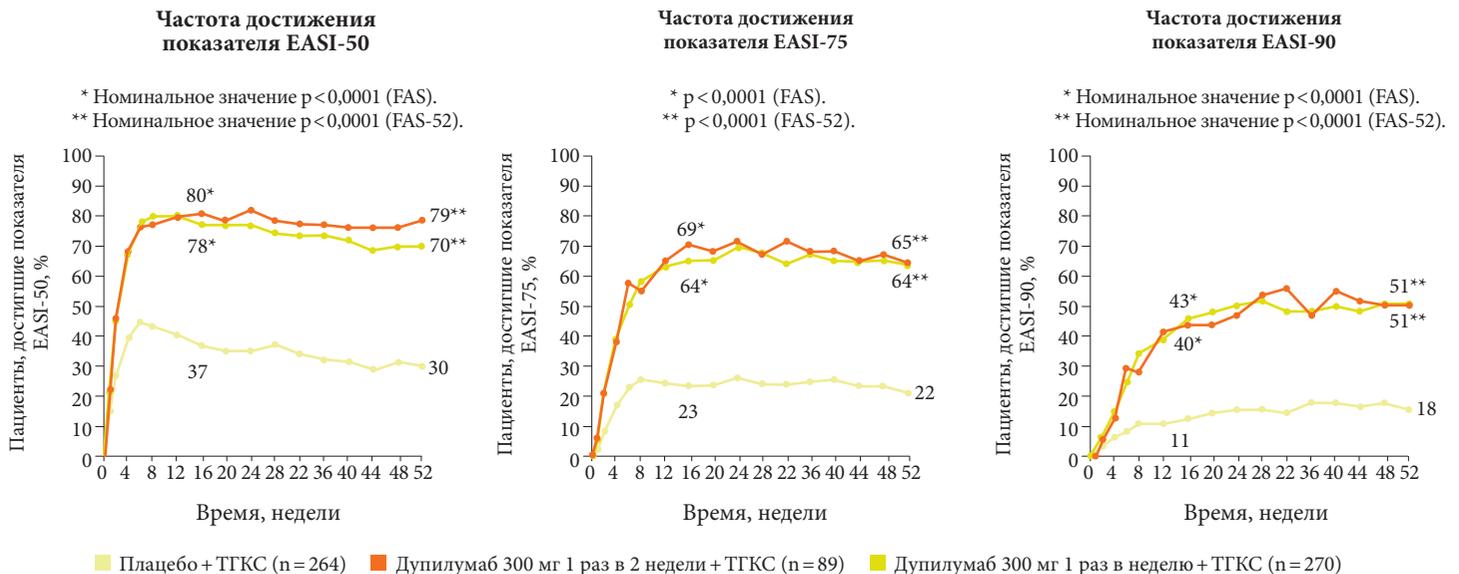


Рис. 2. Стойкое увеличение частоты достижения показателей по шкале EASI

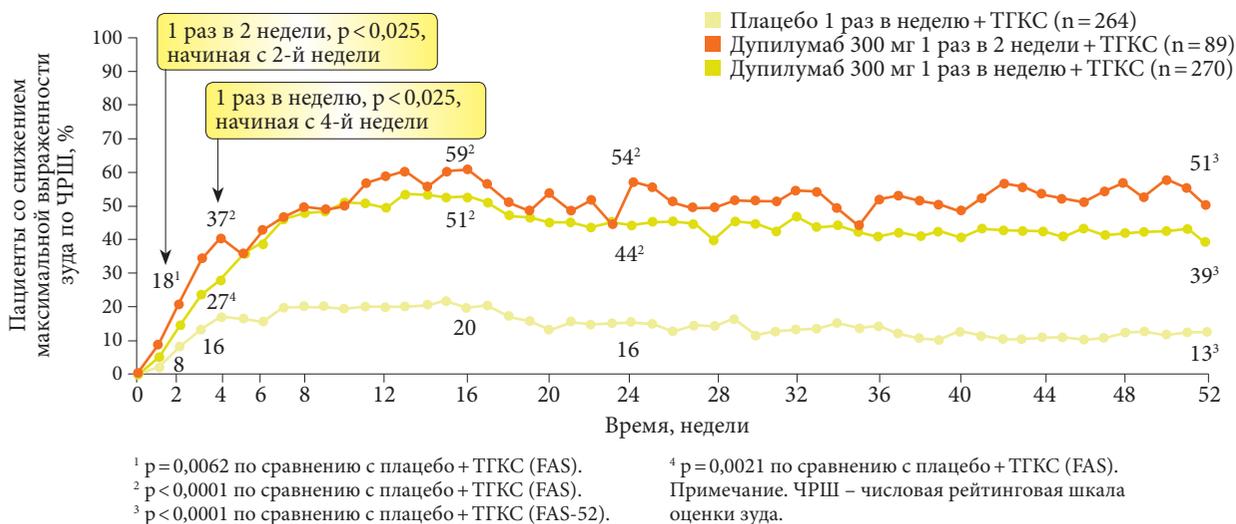


Рис. 3. Уменьшение интенсивности кожного зуда по ЧРШ (NRS - Numeric Rating Scale)

пегтического эффекта дупилумаба было быстрым, а положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3). Отмечалось положительное влияние дупилумаба на восстановление эпидермального барьера на протяжении 16 недель. В течение 52 недель неотложная помощь потребовалась меньшему количеству пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с больными, принимавшими плацебо. Переносимость дупилумаба была хорошей, профиль безопасности, который оценивался за 52 недели,

соответствовал профилю безопасности за 16-недельный период. Таким образом, терапия дупилумабом у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД способствовала быстрому и устойчивому снижению выраженности симптомов, а также существенному улучшению качества жизни. Через 16 недель равнозначные первичные конечные точки (оценка по шкале IGA (0,1) и показатель EASI-75) были достигнуты при использовании обоих режимов дозирования препарата. Зарегистрировано значимое уменьшение чувства зуда, а также

симптомов тревожности и депрессии. Эффективность препарата сохранялась на протяжении 52-недельного периода лечения. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости дупилумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД. Подводя итог, профессор Е.С. Феденко подчеркнула, что дупилумаб коренным образом изменил концепцию длительного контроля над АтД, открыл новую эру эффективной и безопасной таргетной терапии среднетяжелого и тяжелого дерматита и тяжелой БА.



К.м.н. О.Г. Елисютина

### Как помочь тяжелым пациентам с атопическим дерматитом в отсутствие ответа на иммунодепрессанты

Тему лечения пациентов с тяжелым течением АтД продолжила старший научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.м.н. Ольга Гурьевна ЕЛИСЮТИНА. По ее словам, последние годы наблюдается увеличение частоты развития тяжелых форм АтД, резистентных

к стандартной терапии. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что доля таких пациентов неуклонно растет, практически 50% больных АтД имеют среднетяжелое и тяжелое течение заболевания<sup>8,9</sup>. Атопический дерматит влияет на все сферы деятельности и качество жизни. Постоянная боль, зуд, нарушения сна, депрессивное состояние могут

<sup>8</sup> Arkwright P.D., Motala C., Subramanian H. et al. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013. Vol. 1. № 2. P. 142–151.

<sup>9</sup> Megna M., Patrino C., Balato A. et al. An Italian multicentre study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease // Arch. Dermatol. Res. 2017. Vol. 309. № 6. P. 443–452.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

сопровождать пациентов на протяжении всей жизни. Сегодня принята концепция ступенчатого лечения АтД. Выбор терапии зависит от степени тяжести, продолжительности АтД и уже назначенной терапии.

Тяжелое течение АтД требует проведения системной терапии. Согласно консенсусным международным рекомендациям Европейской ассоциации дерматологов, принятым в 2018 г., при тяжелом АтД показана системная иммуносупрессивная терапия: циклоспорин А, системные ГКС. На этой стадии лечения проводится также PUVA-терапия<sup>10</sup>. Рекомендовано также использование препаратов, не зарегистрированных в России. По данным французских исследователей, всего 42% пациентов с АтД, среднетяжелого и тяжелого течения получили системную терапию в течение 14 лет наблюдения. Только топические средства получали 58% пациентов. И в том и другом случае контроль симптомов АтД был недостаточным<sup>11</sup>.

По данным европейских исследователей, пациенты с АтД часто получают системную терапию циклоспорином А (80%), пероральные ГКС – лишь в 7% случаев, другие иммунодепрессанты, применяемые вне показаний, – в 13% случаев<sup>12</sup>.

В силу противовоспалительных и иммуносупрессивных эффектов системные ГКС широко используются при дерматологических заболеваниях. Однако применение пероральных ГКС при АтД ограничено, поскольку эффективность и безопасность

системной терапии АтД не были в достаточной мере доказаны в клинических исследованиях. Рекомендованная продолжительность пульс-терапии АтД пероральными ГКС составляет 2–4 дня, при снижении дозы – 2–4 недели. Прекращение приема системных ГКС нередко сопровождается рецидивом заболевания. При длительной терапии пероральными системными ГКС повышается риск нежелательных побочных эффектов, таких как глаукома, диабет, гипертония, остеопороз, синдром Кушинга, язва желудка<sup>13,14</sup>.

Циклоспорин А считается препаратом первого ряда у пациентов с АтД, которым показана системная терапия. Это единственный одобренный в России и странах Европы иммуносупрессивный препарат для лечения пациентов с АтД. Рекомендованный период применения циклоспорином А – 3–6 месяцев, в отдельных случаях – до двух лет. Однако применение циклоспорином А часто сопровождается развитием серьезных побочных эффектов. По разным данным, 14–21% пациентов прекращают лечение из-за нежелательных явлений. Нередко развиваются нефротоксичность, гипертония, тремор, головная боль, парестезия, тошнота, диарея, миалгия, нарушается электролитный баланс<sup>10</sup>. В связи с этим при использовании циклоспорином А требуется мониторинг лабораторных показателей, в том числе органспецифичной токсичности<sup>15</sup>.

В некоторых случаях терапия циклоспорином А неэффективна. Показано, что 7–13% пациентов с АтД прекраща-

ют лечение циклоспорином из-за отсутствия или недостаточного ответа на терапию<sup>16</sup>.

Таким образом, применение циклоспорином А ограничено, с одной стороны, противопоказаниями, которые связаны с нарушениями функции почек и артериальной гипертензией, с другой – краткосрочным терапевтическим эффектом. Почти в половине случаев спустя две недели после окончания терапии циклоспорином А наблюдается рецидив заболевания<sup>17</sup>.

Системную терапию следует применять до достижения эффекта, но не более полугода. В настоящее время консенсус в отношении очередности применения препаратов системной терапии, начальной дозы и прерывания лечения не достигнут. При использовании системной терапии необходимы контроль лабораторных показателей и регулярная оценка распространенности и тяжести заболевания.

В последние годы отмечается недостаточный контроль заболевания у больных со среднетяжелым течением АтД. Так, опубликованы данные американских исследователей, которые проанализировали работу более 200 врачей и наблюдали свыше 1000 пациентов с АтД. Неудовлетворительный контроль АтД у больных со среднетяжелым и тяжелым течением, по оценке врачей, зарегистрирован в 58,7% случаев, удовлетворительный – лишь в 41,3% случаев. При этом данные опроса различаются в отношении среднетяжелого и тяжелого АтД.

<sup>10</sup> Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. Vol. 32. № 6. P. 850–878.

<sup>11</sup> Védie A.L., Ezzedine K., Amazan E. et al. Long-term use of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a monocentric retrospective study // Acta Derm. Venereol. 2016. Vol. 96. № 6. P. 802–806.

<sup>12</sup> Garritsen F.M., Roekevisch E., van der Schaft J. et al. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 10. P. 1905–1912.

<sup>13</sup> Bußmann C., Novak N. Systemic therapy of atopic dermatitis // Allergol. Select. 2017. Vol. 1. № 1. P. 1–8.

<sup>14</sup> Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 152–169.

<sup>15</sup> Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 71. № 2. P. 327–349.

<sup>16</sup> Garritsen F.M., Roekevisch E., van der Schaft J. et al. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 10. P. 1905–1912.

<sup>17</sup> Schmitt J., Schmitt N., Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2007. Vol. 21. № 5. P. 606–619.

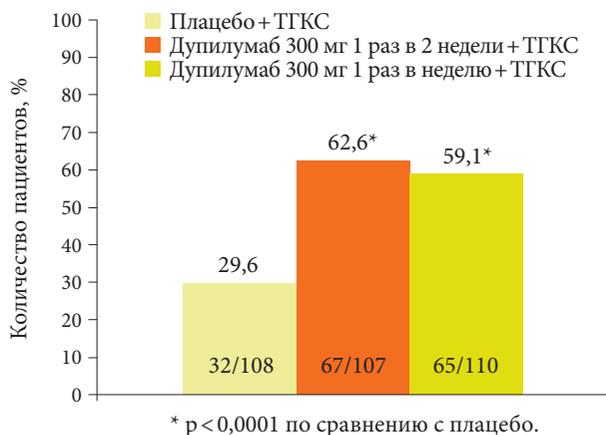


Рис. 4. Значительное улучшение в отношении частоты ответов по показателю EASI-75 к 16-й неделе лечения

Среднетяжелый АтД контролируется в 62,2% случаев, тяжелый АтД не контролируется в 76,6% случаев. Исследователи оценивали также контроль заболевания в зависимости от вида системной терапии по мнению врача. В 83,4% случаев лечения системными ГКС не достигнуто удовлетворительного результата. В отношении применения любых системных иммуносупрессантов неудовлетворительный контроль АтД составил 53,4%<sup>18</sup>. Докладчик представила клинический случай тяжелого АтД. Пациент 29 лет с персистирующим течением АтД с трехмесячного возраста, с кратковременными периодами относительной ремиссии в летнее время. Период относительной ремиссии с 10 до 17 лет. После 17 лет течение заболевания резко ухудшилось, возникали рецидивы пиодермии. Пациент неоднократно был госпитализирован (до шести раз в год), получал курсы системных ГКС (парентерально, перорально), системную антибактериальную терапию, наружную терапию топическими ГКС, эмоленты – с кратковременным эффектом. В возрасте пяти лет наблюдалась пищевая аллергия, с пяти лет – приступы затрудненного дыхания. Тяжелое течение АтД и наличие сопут-

ствующих аллергических заболеваний послужили основанием для присвоения пациенту в детстве группы инвалидности. Диагноз БА и аллергического риноконъюнктивита установлен в семь лет. Среди других заболеваний – сопутствующие рецидивирующие инфекции кожи, пиодермия, герпесвирусная инфекция, хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический тонзиллит. Под наблюдением специалистов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» больной находится с 21 года. При поступлении отмечались обширное поражение кожи, экзема, инфильтрация, нарушение сна, депрессия, высокий уровень общего иммуноглобулина Е, эозинофилия, поливалентная сенсибилизация. Назначены наружная терапия, эмоленты, ТГКС, комбинированные средства, топические ингибиторы кальциневрина. Системную терапию проводили разными методами, включая плазмаферез. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) клещами домашней пыли – положительный эффект. Ремиссия заболевания продолжалась в течение двух месяцев. В 2013 г. больному проведен курс PUVA-терапии – без эффекта. В том же году пациент получал циклоспорин А в дозе 2,7 мг/кг в течение двух недель, но на фоне его приема развились тяжелые нежелательные явления (интенсивная неконтролируемая головная боль, тошнота, рвота, обострение герпесвирусной инфекции). Дозу циклоспорина снизили до 0,5 мг/кг в течение четырех месяцев – без эффекта. После полной отмены препарата наблюдалось тяжелое обострение АтД. Пациент самостоятельно бесконтрольно применял ГКС для облегчения состояния. В 2014–2016 гг. имело место волнообразное течение АтД, с тяжелыми обострениями до восьми раз в год. Больной получал лечение в стационаре по поводу пиодермии и ухудшения течения АтД.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует сложность в достижении контроля тяжелого АтД. В подобной ситуации можно использовать таргетную биологическую терапию. Последние годы особое внимание исследователей приковано к таргетному биологическому препарату дупилумабу, способному воздействовать на ключевые звенья патогенеза АтД. В обширной программе клинических исследований дупилумаба также участвовали пациенты с тяжелым АтД, резистентным к стандартной терапии. В одном из исследований III фазы SAFE принимали участие 325 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД и различными сопутствующими заболеваниями, с доказанной неэффективностью системной терапии<sup>19</sup>. Исследователи сравнивали эффективность дупилумаба и плацебо при совместном применении ТГКС у взрослых пациентов с АтД, у которых пероральный прием циклоспорина А не обеспечивал адекватного контроля заболевания, которые не переносили его или которым такое лечение не рекомендовано по медицинским причинам. Пациенты были рандомизированы на группы плацебо, дупилумаба 300 мг один раз в неделю и дупилумаба 300 мг один раз в две недели. Пациенты всех групп получали ТГКС. Период лечения составил 16 недель. Следует отметить, что в исследовании участвовали тяжелые больные с изнурительным зудом, различными коморбидными аллергическими состояниями, в том числе пищевой аллергией, аллергическим конъюнктивитом, БА. При оценке эффективности дупилумаба первичной конечной точкой исследования было улучшение по показателю EASI-75 к 16-й неделе лечения. Она достигнута у 62,6% пациентов, получавших дупилумаб один раз в две недели, и 59,1% пациентов, принимавших препарат один раз в неделю.

<sup>18</sup> Wei W, Anderson P, Gadkari A. et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis // J. Dermatol. 2018. Vol. 45. № 2. P. 150–157.

<sup>19</sup> De Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) // Br. J. Dermatol. 2018. Vol. 178. № 5. P. 1083–1101.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

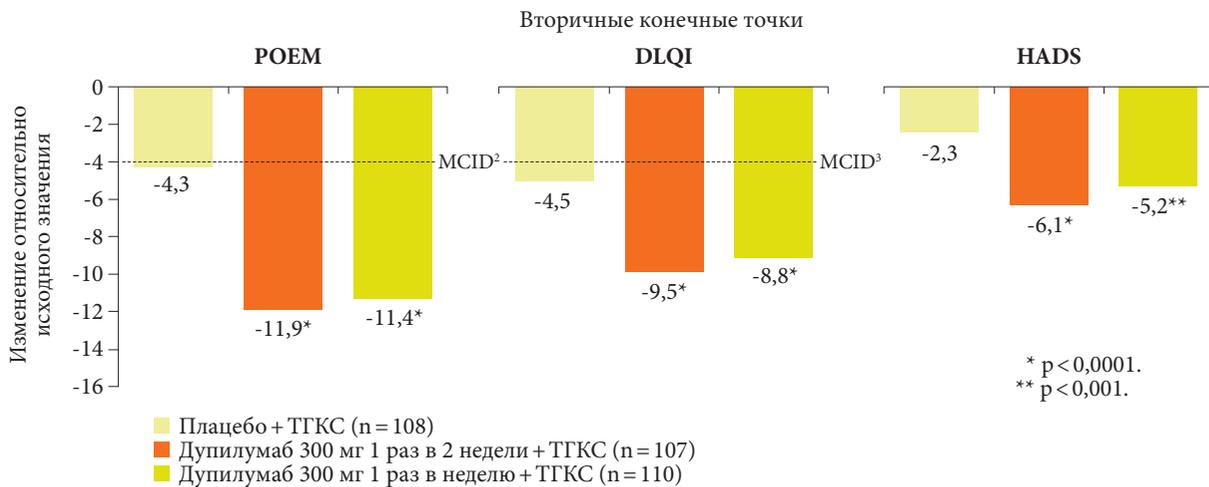


Рис. 5. Значительное улучшение показателей эффективности терапии, качества жизни и тревоги и депрессии (POEM, DLQI, HADS) на фоне терапии дупилумабом

В группе плацебо подобный эффект отсутствовал (рис. 4).

В течение 16 недель в группе пациентов, получавших дупилумаб, отмечалось значительное улучшение показателей SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis – комплексная оценка симптомов и проявлений АтД). Кроме того, на фоне терапии зарегистрировано быстрое и значительное улучшение

пикового показателя зуда по шкале NRS в течение 16 недель.

Эффективность терапии у пациентов с АтД оценивали по шкале POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), качество жизни – с помощью дерматологического индекса качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index), шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

По всем этим показателям было достигнуто существенное улучшение в группах пациентов, получавших дупилумаб (рис. 5).

В заключение О.Г. Елисютина отметила, что появление таргетного биологического препарата дупилумаба позволяет ускорить достижение ремиссии заболевания и повысить качество жизни пациентов с тяжелым АтД.

### Тяжелый атопический синдром у подростков

Как отметила заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, к.м.н. Елена Александровна ВИШНЕВА, сочетанные проявления кожной и респираторной аллергии у детей, представленные в виде АтД и БА у одного и того же пациента, ранее в практике врача-аллерголога обозначали как дерматореспираторный синдром. Данный термин не входит в рубрику официальной классификации болезней. Однако в структуре заболеваемости именно сочетание у одного пациента аллергических и респираторных проявлений составляет 35–40%.

Атопический фенотип, характеризующийся дерматореспираторны-

ми проявлениями, формируется у детей с первых лет жизни. При этом АтД часто развивается первым, предшествуя развитию БА. Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям наблюдается у 63,8–70% таких детей. Одной из особенностей дерматореспираторного синдрома у детей является быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной сенсибилизации к большой группе различных аллергенов, что также обуславливает непрерывно рецидивирующее течение данного фенотипа.

Как известно, эндотип складывается из особенностей патофизиологии и непосредственно проявлений фенотипа, формирующегося под взаимодействием генетических



К.м.н.  
Е.А. Вишнева

факторов и факторов окружающей среды. На тяжесть течения АтД влияют возраст дебюта заболевания, наличие мультиморбидности – сопутствующих коморбидных аллергических состояний, а также темпы прогрессирования болезни. Ключевыми факторами риска развития тяжелого АтД считаются ранее



начало заболевания, отягощенная наследственность, особенно у обоих родителей, полисенсibilизация, наличие мутаций филагрина и воздействие факторов внешней среды. АтД с дебютом в детском возрасте характеризуется нарушением барьерной функции кожи. Как следствие – воздействие факторов внешней среды (аллергенов) и активация системы врожденного иммунитета<sup>20</sup>. Активация Т2-лимфоцитов способствует развитию активного Т2-воспаления кожи. При АтД у взрослых дефекты кожного барьера и системной активации иммунного ответа также приводят к хроническому воспалению<sup>21</sup>. Активация Т-лимфоцитов происходит как местно – в коже, так и системно. При этом активируются и Th2-лимфоциты, и дополнительные Т-лимфоциты, такие как CD8+ Т-лимфоциты и Th22-лимфоциты<sup>22</sup>.

Таким образом, 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 процессе задействованы тучные клетки, которые активируются под влиянием IgE. Как уже отмечалось, Т2-воспаление – основа патогенеза различных аллергических заболеваний, таких как АтД, хронический полипозный риносинусит, БА, аллергический ринит. 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<sup>23</sup>.

Т2-воспаление при астме характеризуется гиперпродукцией слизи, сокращением гладких мышц бронхов, бронхиальной обструкцией, гиперреактивностью дыхательных путей и рецидивирующим свистящим дыханием. В основе патогенеза БА, аллергического ринита и АтД может лежать как Т2-зависимый, так и Т2-независимый иммунный ответ<sup>24</sup>.

На текущий момент распространенность симптомов БА среди детей и подростков в возрасте 13–14 лет сохраняется на достаточно высоком уровне. Широкая распространенность – один из факторов, обуславливающих социально-экономическое бремя БА. При этом бремя детской астмы складывается из прямых и непрямых затрат, нематериальных расходов. К прямым относят расходы на амбулаторные визиты, экстренные обращения за медицинской помощью, госпитализацию, диагностику, лечение, к непрямым – потерю продуктивности, пропущенные дни на работе и в школе. Нематериальные расходы подразумевают снижение качества жизни, ограничение физической активности, успеваемости в школе.

Кроме того, тяжесть серьезного экономического бремени обусловлена числом потерянных лет жизни вследствие БА.

Согласно данным исследования, в 2015 г. в мире БА страдало свы-

ше 358 млн человек. Астма привела к потере 26,2 млн лет жизни DALY (Disability Adjusted Life Year – год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью), что составляет 1,1% общего бремени всех заболеваний в 2015 г. Таким образом, годы жизни, утраченные в связи с состоянием здоровья, составили 60% от показателя DALY<sup>25</sup>.

По словам докладчика, внедрение клинических рекомендаций позволяет сэкономить определенный процент расходов здравоохранения на лечение пациентов с БА. Так, в Финляндии общая годовая стоимость лечения БА уменьшилась после реализации Национальной программы по астме. Сократить расходы удалось за счет достижения контроля у пациентов с персистирующей БА, снижения количества госпитализаций и потребности в оказании специализированной помощи, количества амбулаторных визитов и первичных обращений за медицинской помощью<sup>26</sup>. Однако, несмотря на лечение, у многих пациентов БА остается неконтролируемой. В исследовании REALISE с участием взрослого населения 11 стран Европы в группах пациентов с БА, получавших терапию согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA), показано, что 80% больных не достигают полного контроля над болезнью<sup>27</sup>.

Неконтролируемая персистирующая астма представляет собой наи-

<sup>20</sup> Lyons J.J., Milner J.D., Stone K.D. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment // Immunol. Allergy Clin. North. Am. 2015. Vol. 35. № 1. P. 161–183.

<sup>21</sup> Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10023. P. 1109–1122.

<sup>22</sup> Werfel T., Allam J.P., Biedermann T. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 138. № 2. P. 336–349.

<sup>23</sup> Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // Nat. Rev. Drug. Discov. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

<sup>24</sup> Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. 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. Vol. 137. № 5. P. 1347–1358.

<sup>25</sup> GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet Respir. Med. 2017. Vol. 5. № 9. P. 691–706.

<sup>26</sup> Haastela T., Herse F., Karjalainen J. et al. The Finnish experience to save asthma costs by improving care in 1987–2013 // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 139. № 2. P. 408–414.

<sup>27</sup> Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey // NPJ Prim. Care Respir. Med. 2014. Vol. 24. ID 14009.

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы<sup>1,2</sup>

T2-АСТМА<sup>3</sup>  
Дупиксент®  
(дупилумаб)

## ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ<sup>4</sup>

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой<sup>1</sup>

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ  
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией\*<sup>2</sup>

ПОЛНАЯ ОТМЕНА  
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией\*<sup>5</sup>

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ<sub>1</sub>

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией\*<sup>4</sup>

Реклама

ЭОЗ – эозинофилы; кл/мкл – клеток в микролитре; к2н – каждые 2 недели; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду  
\* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al, Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial, Lancet, 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients, GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v2.0, Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al, Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al, Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумabu или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были аризмия, отек и зуд в месте инъекции.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)  
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru  
SARU.DUP.19.05.0717 Май 2019

SANOFI GENZYME

Дупиксент®  
(дупилумаб)



большую экономическую нагрузку. В Европе общие расходы на одного пациента с неконтролируемой БА в четыре раза превышают таковые при контролируемой астме<sup>28</sup>.

Последние годы отмечается некоторое снижение количества смертельных исходов при БА. Наиболее серьезную проблему по-прежнему представляют пациенты с тяжелой персистирующей БА, которые относятся к группе высокого риска летального исхода. Исследователи проанализировали смертельные исходы от БА за 13-летний период в США. Зафиксировано 2535 смертельных исходов в детской популяции. Самая высокая смертность отмечалась у мальчиков в возрасте 10–14 лет, 51% смертей – амбулаторные пациенты<sup>29</sup>.

К факторам, повышающим риск смертельного исхода от БА, относят неадекватное лечение ингаляционными ГКС, широкое использование бета-2-агонистов, неадекватное наблюдение и неуместное назначение бета-адреноблокаторов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Основными целями лечения БА являются снижение текущих симптомов и будущих рисков. Терапия направлена на достижение контроля заболевания, сопутствующей патологии, улучшение функции легких, функционального состояния и качества жизни пациентов. Цель – снизить количество обострений, визитов за экстренной медицинской помощью, частоту госпитализаций, предотвратить и уменьшить риск развития нежелательных явлений терапии, утяжеления течения болезни, исключить вероятность смертельного исхода от БА.

По клиническим проявлениям и ответу на терапию концепция фенотипирования рассматривает БА как неоднородное заболевание.

Определение различных фенотипов БА крайне важно для улучшения терапевтических возможностей и персонализированного подхода к назначению таргетной терапии. Следует отметить, что достижение оптимального контроля над астмой – циклический процесс, включающий оценку не только тяжести БА, но и ответа на терапию, мониторинг состояния пациента, коррекцию заболевания и коррекцию лечения. Для достижения оптимального эффекта и контроля симптомов БА среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов детского и подросткового возраста успешно применяют препарат дупилумаб.

По данным исследования Liberty Asthma QUEST<sup>30</sup>, дупилумаб уменьшает частоту тяжелых обострений и улучшает функцию легких у подростков с неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения. Исследователи оценивали эффективность и безопасность дупилумаба в подгруппах подростков (12–17 лет) и взрослых (18 лет и старше) с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой БА. Конечные точки, оцененные в течение 52-недельного периода лечения: годовая частота тяжелых обострений, изменение пребронходилатационного значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) от исходного уровня.

В исследование была включена группа подростков (107 пациентов) с БА (средний возраст – 14,1 года), преимущественно мальчики. Почти все пациенты имели сопутствующие аллергические заболевания: АгД, аллергический ринит или назальный полипоз.

Частота обострений снизилась в группе подростков, получавших дупилумаб 200 мг каждые две недели, и в группе дупилумаба 300 мг каждые две недели. При оценке пока-

зателей функции внешнего дыхания показано, что дупилумаб улучшает показатели ОФВ<sub>1</sub> уже в течение первых двух недель приема. Как и у взрослых пациентов, улучшение ОФВ<sub>1</sub> у подростков было быстрым и устойчивым на протяжении всего 52-недельного периода наблюдения. Профиль безопасности был сопоставим между группами. Наиболее частыми нежелательными явлениями были единичные вирусные инфекции дыхательных путей. В целом дупилумаб хорошо переносился пациентами.

Таким образом, дупилумаб статистически значимо улучшает функцию легких и снижает частоту тяжелых обострений у подростков со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой.

Новые препараты, действующие на Т2-воспаление, с быстрым терапевтическим эффектом и хорошей переносимостью позволяют контролировать БА и сопутствующую аллергопатологию и тем самым повышают качество жизни пациентов.

### Заключение

Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлен таргетный препарат дупилумаб. Действие дупилумаба основано на ингибировании альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4, благодаря которому цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 осуществляют свою биологическую функцию. В свою очередь они играют важную роль в Т2-воспалении при АгД и БА. Результаты клинических исследований показали, что применение дупилумаба при АгД и БА способствует достижению контроля заболевания и улучшению качества жизни пациентов при благоприятном профиле безопасности. 🍌

<sup>28</sup> Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults // Int. Arch. Allergy Immunol. 2013. Vol. 160. № 1. P. 93–101.

<sup>29</sup> Molen T., Fletcher M., Price D. Identifying patient attitudinal clusters associated with asthma control: The European REALISE Survey // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. Vol. 6. № 3. P. 962–971.

<sup>30</sup> Maspero J., Fitzgerald M., Pavord I. et al. Dupilumab reduces severe exacerbation rate and improves lung function in adolescent patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: from the LIBERTY ASTHMA QUEST Study // Chest J. 2018. Vol. 154. № 4. Suppl. P. 25A–27A.