



## От большой науки к реальной практике лечения пациентов с аллергическими заболеваниями

*Обращаясь с приветственным словом к участникам симпозиума, его сопредседатель, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Наталья Ивановна ИЛБИНА отметила определенные успехи в лечении больных бронхиальной астмой (БА). Большинство пациентов, следующих назначениям врача, хорошо отвечают на традиционную терапию. К сожалению, у 5% наиболее сложных пациентов с тяжелой БА общепринятая базисная терапия недостаточно эффективна. Последние годы внимание специалистов приковано к новым биологическим препаратам на основе моноклональных антител. Один из представителей таргетных биологических препаратов – дупилумаб (Дуликсент®) продемонстрировал эффективность и благоприятный профиль безопасности в клинических исследованиях у пациентов с БА и атопическим дерматитом. Истории создания этого уникального моноклонального антитела и результатам клинических исследований его эффективности и безопасности был посвящен данный симпозиум.*



P. Rowe

**Г**лава Глобального медицинского респираторного и иммунологического подразделений компании «Санофи» Paul ROWE в своем докладе кратко рассказал, как на протяжении веков менялся подход к лечению бронхиальной астмы (БА). Он отметил, что определенные успехи в терапии БА связаны с появлением в 1950-х гг. глюкокортикостероидов (ГКС). Дальнейшее развитие медикаментозного лечения астмы было

### История разработки моноклонального антитела, блокатора ИЛ-4/13 – препарата дупилумаб

связано с разработкой и внедрением бронходилататоров (БД) короткого и длительного действия. Современные научные исследования в области создания новых противоастматических лекарственных средств направлены на разработку биологических агентов, способных влиять на аллергические воспалительные процессы и процесс ремоделирования дыхательных путей.

Терапевтическими мишенями биомолекул при БА являются иммуноглобулин (Ig) E, интерлейкины (ИЛ) 5, 4, 13 и др. В 2003 г. в США было зарегистрировано моноклональное антитело к IgE омализумаб, одобренное для лечения среднетяжелой и тяжелой аллергической БА. Это стало началом эпохи биологических препаратов в терапии астмы.

Сегодня в ряде стран несколько биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб,

дупилумаб, бенрализумаб) уже применяются в клинической практике. Без сомнения, воспаление 2-го типа (T2-воспаление) играет важную роль в патогенезе астмы. Не случайно БА, обусловленную T2-воспалением, называют T2-астмой. Роль воспаления 2-го типа была признана экспертами Глобальной инициативы по лечению и профилактике астмы (Global Initiative for Asthma – GINA), что нашло отражение в обновленных рекомендациях GINA 2019 г. В них сказано, что воспаление 2-го типа, в котором участвуют цитокины ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, встречается у половины пациентов с БА. Кроме того, воспаление 2-го типа зачастую характеризуется повышенными уровнями эозинофилов в крови, в мокроте, IgE, фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Совершив небольшой экскурс в историю вопроса, докладчик констатировал, что IgE был открыт



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

двумя группами ученых в 1966–67 гг. Позже (в 1980 г.) были опубликованы данные о роли ИЛ-5 – Т-клеточного цитокина, который влияет на созревание эозинофилов в костном мозге и их миграцию в кровь. В 1982 г. впервые появилось описание ИЛ-4 – цитокина, усиливающего пролиферацию В-клеток, а также продукцию антител, в частности иммуноглобулина Е. В 1986–87 гг. был открыт цитокин ИЛ-13, который играет важную роль в бронхиальной обструкции за счет реализации различных эффектов. Отдельный фенотип тяжелой БА, характеризующийся постоянным присутствием эозинофилов в мокроте даже на фоне применения высоких доз ГКС, был впервые описан в 1999 г. и получил название тяжелой эозинофильной астмы. Эозинофильный тип воспаления реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (атопическая эозинофильная БА) и/или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2 (неатопическая эозинофильная астма). ИЛ-4 и ИЛ-13 – основные цитокины Т2-воспаления. Их продуцируют как Th2-клетки, так и ILC2-клетки. Т2-цитокны ИЛ-13 и ИЛ-4 участвуют в процессе мигра-

ции эозинофилов в легочную ткань, стимулируют клетки эпителия, бокаловидные клетки и гладкомышечные клетки, что приводит к гиперпродукции слизи и бронхиальной обструкции. Изучив этот вопрос, сотрудники компании Regeneron приступили к созданию биологической таргетной терапии, направленной на блокирование данных интерлейкинов. В 2007 г. после объединения усилий с компанией «Санофи» удалось добиться желаемого результата. В 2017 г. моноклональное антитело дупилумаб было одобрено FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для лечения среднетяжелого и тяжелого atopического дерматита (АтД). В 2018 г. FDA одобрило дупилумаб для дополнительной поддерживающей терапии пациентов в возрасте 12 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА. Дупилумаб отличается уникальным механизмом действия. Он специфически связывается с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13 и экспрессируемой множеством вовлеченных в процесс воспаления типов клеток (тучные, эпителиальные, бокаловидные клет-

ки, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты), ингибируя связывание как ИЛ-4, так и ИЛ-13 с рецепторами 1-го и 2-го типов.

Ингибирование сигнальных путей ИЛ-4 и ИЛ-13, принимающих участие в воспалении 2-го типа, приводит к подавлению индуцированных цитокинами воспалительных ответов, а также подавлению продукции биомаркеров воспаления и клеток, участвующих в воспалении, включая эозинофилы, IgE, FeNO<sup>1, 2</sup>.

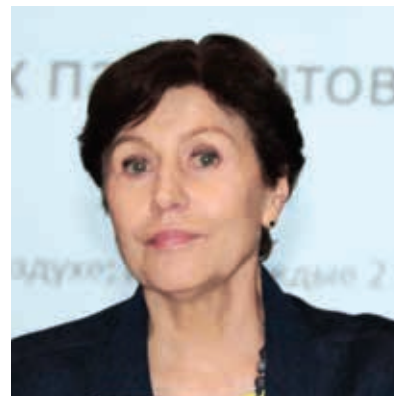
В настоящее время препарат Дупиксент® (дупилумаб) одобрен к применению в качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой астмой с эозинофильным фенотипом, а также пациентов с гормонозависимой БА, получающих пероральные ГКС.

В заключение Р. Rowe констатировал, что сегодня продолжают клинические исследования эффективности и безопасности дупилумаба и при других воспалительных заболеваниях, в основе которых лежит Т2-воспаление, а также участвуют ИЛ-4 и ИЛ-13. Речь, в частности, идет о хроническом полипозном риносинусите и эозинофильном эзофагите.

### Изменение представлений от Th2- к Т2-воспалению и Т2-астме

Согласно данным эпидемиологических исследований, в 2016 г. в мире насчитывалось 358 млн больных астмой<sup>3</sup>. По мнению профессора кафедры аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ, проблема усугубляется отсутствием

контроля над заболеванием у пациентов с тяжелой астмой. Астма чрезвычайно гетерогенна, ее фенотипы весьма разнообразны. О гетерогенности БА известно давно. Еще в XVII в. голландский ученый Ван Гельмонт выделил две формы заболевания – мокрую и сухую, провел параллель между приступами астмы и дерматитом. В XIX в. не-



Профессор, д.м.н.  
Н.М. Ненашева

<sup>1</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>2</sup> Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2486–2496.

<sup>3</sup> GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10100. P. 1211–1259.



мецкие ученые Куршман и Лейден обнаружили спирали и кристаллы в мокроте, что впоследствии интерпретировалось как результат скопления эозинофилов и их разрушения. В XX в. профессор Raskeman классифицировал БА на экзогенную и эндогенную. В 1969 г. профессора А.Д. Адо и П.К. Булатов предложили классификацию БА в зависимости от причин ее возникновения, а профессор Г.Б. Федосеев в 1978 г. – в зависимости от клинико-патогенетических вариантов.

По мнению докладчика, на современном этапе БА следует оценивать с позиции системной биологии, то есть рассматривать организм не только как совокупность взаимодействующих клеток, тканей и органов (механистический подход), но и как единое целое (холистический подход). Именно в рамках системной биологии возможно формирование эндотипов БА и их биомаркеров, позволяющих использовать прецизионный подход, то есть индивидуальный таргетный подход к лечению БА<sup>4,5</sup>.

Прецизионность – это будущее медицины, это медицина 4П:

- персонализированная медицина, которая учитывает генетические особенности каждого человека и подбирает на основании этих особенностей таргетные способы терапии;
- прогностическая медицина, позволяющая с помощью биомаркеров предусмотреть возникновение заболевания;
- превентивная медицина, которая помогает выявить группу высокого риска и повлиять на нее;
- медицина, предполагающая участие пациента.

Помочь в осуществлении прецизионного подхода при болезнях дыхательных путей помогают знания об экспосоме, геноме, эндотипе, фенотипе, биомаркерах и др.

Экспосом – совокупность факторов окружающей среды, влияющих на регуляцию генов и индивидуальное развитие организма. Экспосом и геном формируют эндотип. Эндотип – патобиологический механизм формирования заболевания, лежащий в основе клинического фенотипа. Один эндотип может формировать несколько разных фенотипов. Эндотип и фенотип имеют определенные биомаркеры, поиск которых ведется постоянно.

Перспективы индивидуальной таргетной терапии БА связаны с определением биомаркеров тех фенотипов и эндотипов, при которых будет обеспечиваться оптимальный ответ на лечение различными биологическими молекулами.

Сегодня реализуются два больших европейских проекта, основанных на принципах системной биологии: проект U-BIOPRED (Unbiased BIOmarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium) по выявлению объективных биомаркеров для прогнозирования заболеваний органов дыхания и проект MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy) по выявлению механизмов развития аллергии.

Согласно международным рекомендациям, оценка пациента с трудной для контроля астмой включает три ступени. В-первых, необходимо подтвердить диагноз астмы (в 12–30% случаев БА отсутствует). Во-вторых, следует оценить сопутствующие факторы (приверженность, техника ингаляций) и заболевания, чтобы исключить их влияние. В-третьих, надо определить фенотипы, которые помогут оптимизировать терапию.

У пациентов с тяжелой БА выделяют три основных фенотипа: аллергическую астму с ранним

дебютом, позднюю астму, связанную с ожирением (преимущественно у женщин), позднюю эозинофильную БА. Установлено, что БА подразделяется на два больших эндотипа: Т2-астму с высокой активностью Т2-воспаления и не-Т2-астму, не связанную с воспалением 2-го типа. По предварительным оценкам, приблизительно от 50 до 70% больных БА имеют Т2-астму.

В глобальном плане пациенты с БА, обусловленной воспалением 2-го типа, это пациенты с эозинофильным и/или аллергическим фенотипом, а при их сочетании принято говорить о смешанном фенотипе или смешанной БА. БА, не связанная с воспалением 2-го типа, характеризуется поздним началом, ее фенотипы ассоциируются с ожирением, курением, нейтрофильным воспалением.

В развитие Т2-иммунного ответа вовлечены разнообразные клетки и медиаторы воспаления: клетки врожденного и адаптивного иммунитета, медиаторы, которые в основном формируют эозинофильное воспаление. Многие из этих клеток воспаления, в частности эозинофилы, являются одновременно и маркерами. Но, как правило, именно под влиянием таких ключевых медиаторов воспаления, как ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, формируются основные биомаркеры, которые служат мишенью для выбора биологической терапии.

Патофизиология Т2-воспаления опосредована взаимодействием между врожденным и адаптивным иммунитетом. Клетки адаптивного (Th2 – Т-хелперы 2-го типа) и врожденного иммунитета (например, ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа) вырабатывают Т2-цитокины: ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5. Не случайно вместо термина «Th2-индуцированное

<sup>4</sup> Ziegler W., Tölle T.R. The pharmacology of pain signaling // Curr. Opin. Neurobiol. 1993. Vol. 3. № 4. P. 611–618.

<sup>5</sup> Noell G., Faner R., Agustí A. From systems biology to P4 medicine: applications in respiratory medicine // Eur. Respir. Rev. 2018. Vol. 27. ID 170110.





## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

воспаление» используют новый термин «Т2-воспаление», или «воспаление 2-го типа».

Биомаркерами Т2-воспаления являются эозинофилы крови, эозинофилы мокроты, общие IgE/аллергенспецифические IgE сыворотки, которые считаются прежде всего маркером аллергического фенотипа БА, а также FeNO и периостин сыворотки. Не менее важны и биомаркеры хемотаксиса – эотаксин-3 плазмы (CCL26) и тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC) сыворотки крови. В рутинной практике доступно определение уровней общего IgE и эозинофилов крови.

Как уже отмечалось, инициаторами воспалительного иммунного ответа 2-го типа являются клетки и медиаторы воспаления, относящиеся к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета. Th2 и ILC2 не только передают сигнал воспаления эффекторным клеткам посредством секреции ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5, но и модулируют его.

Роль цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5 в регуляции иммунного ответа 2-го типа уникальна, но функции ИЛ-4 и ИЛ-13 частично дублируют друг друга. ИЛ-4 способствует активации В-лимфоцитов и переключению синтеза иммуноглобулинов на изотип IgE, направлению миграции эозинофилов в ткани и дифференцировке наивного Т-лимфоцита в Т-лимфоцит-хелпер 2-го типа. ИЛ-13 участвует в активации В-лимфоцитов и переключении синтеза иммуноглобулинов на изотип IgE, а также в ремоделировании дыхательных путей, гиперплазии бокаловидных клеток и гиперпродукции слизи, приводит к сокращению и пролиферации гладкомышечных клеток, направляет миграцию эозинофилов в ткани. ИЛ-5 способствует активации эозинофилов крови, их дифференцировке и выживанию.

ИЛ-4 и ИЛ-13 – центральные сигнальные молекулы в патогенезе Т2-воспаления. В ответ на эти сигнальные молекулы происходит активация эффекторных клеток, к которым относятся клетки гладких мышц бронхов, клетки эпителия дыхательных путей, иммунные клетки. Взаимодействие ИЛ-13 и ИЛ-4 с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4Rα) приводит к активации этих клеток и экспрессии Т2-цитокинов, хемокинов, активации дополнительных воспалительных путей. Таким образом, ИЛ-4 и ИЛ-13 служат основными мишенями терапии при БА, связанной с Т2-иммунным ответом.

В чем заключается холистический подход к лечению БА с точки зрения системной биологии? Дело в том, что данные ключевые цитокины начинают активироваться очень рано. В группе риска обычно находятся пациенты с начальными стадиями атопического марша. Не случайно у пациентов с АтД и аллергическим ринитом повышен риск развития астмы.

Кроме того, естественную историю болезни формируют ключевые цитокины, которые, вероятно, в избытке образуются в результате генетических нарушений у конкретного пациента. Следовательно, с помощью таргетного воздействия на эти цитокины можно изменить естественное течение заболевания.

За последние 20 лет в области биологической терапии тяжелой астмы произошел прорыв. Уже пять биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, дупилумаб, бенрализумаб) одобрены к применению в ряде стран мира. Не стала исключением и Россия: в 2017–18 гг. одобрены к применению у взрослых больных тяжелой эозинофильной БА реслизумаб и меполизумаб, в 2019 г. – дупилумаб для лечения детей старше 12 лет и взрослых и бенрализумаб для лечения взрослых.

Какой биологический препарат является первоочередным при Т2-астме? Согласно обновленным рекомендациям GINA 2019 г., прежде всего необходимо выявить наличие тех или иных критериев Т2-воспаления. Таковыми могут быть эозинофилы крови  $\geq 150$  кл/мкл или FeNO  $\geq 20$  ppb, эозинофилы мокроты  $\geq 2\%$  и/или астма аллергического характера либо астма, требующая применения пероральных ГКС. При наличии сенсibilизации и повышенного уровня IgE можно использовать анти-IgE-препараты. Если у пациента с высокой частотой обострений имеется выраженное эозинофильное воспаление ( $\geq 300$  кл/мкл), следует рассмотреть применение анти-ИЛ-5-терапии.

Анти-ИЛ-4R-терапию препаратом дупилумаб необходимо назначить пациентам с частыми обострениями, уровнем эозинофилов крови  $\geq 150$  кл/мкл или FeNO  $\geq 25$  ppb, а также пациентам, принимающим пероральные ГКС (независимо от уровня каких-либо биомаркеров Т2-воспаления). Кроме того, дупилумаб является оптимальной терапевтической опцией для пациентов с сочетанием БА и среднетяжелого или тяжелого АтД.

Резюмируя сказанное, профессор Н.М. Ненашева отметила, что тяжелая астма является фенотипически гетерогенным заболеванием, в основе которого лежат два эндотипа – с доминированием Т2-воспаления и его отсутствием. В формировании Т2-воспаления участвуют три ключевых цитокина ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5.

Благодаря появлению молекул моноклональных антител в области биологической терапии тяжелой Т2-астмы произошел огромный прорыв. В настоящее время в нашей стране помимо омализумаба одобрены к применению при тяжелой БА реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб.

аллергология и иммунология



Профессор, д.м.н.  
О.М. Курбачева

Заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА представила результаты исследования III фазы Liberty Asthma QUEST, посвященного оценке эффективности и безопасности дупилумаба при неконтролируемой персистирующей астме<sup>2, 6</sup>.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании участвовало 1902 пациента с неконтролируемой персистирующей БА на фоне применения средних и высоких доз ингаляционных ГКС (ИГКС) в сочетании с одним или двумя дополнительными базисными препаратами. Набор пациентов в исследование проводили исключительно на основании клинических критериев, сведения о каких-либо заранее установленных биомаркерах не учитывались.

Первичная цель исследования заключалась в оценке эффективности дупилумаба.

Вторичные цели включали оценку безопасности и переносимости препарата, а также его влияния на исходы, о которых сообщали пациенты.

Основные критерии включения в исследование:

### Долгосрочная эффективность и безопасность дупилумаба (исследование QUEST)

- лица старше 12 лет;
- астма, установленная врачом  $\geq 12$  месяцев до включения в исследование;
- ИГКС в средних и высоких дозах плюс один-два дополнительных препарата для контроля астмы в течение  $\geq 3$  месяцев со стабильной дозой ИГКС в течение более одного месяца до первого визита, разрешалось применение третьего контролирующего препарата;
- объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) до применения бронходилататора (БД)  $\leq 80\%$  от должного у взрослых ( $\leq 90\%$  у подростков) во время скрининга;
- обратимость  $ОФВ_1 \geq 12\%$  и 200 мл после применения короткодействующего бета-2-агониста до рандомизации.

Кроме того, критериями включения считались: оценка по опроснику контроля БА (АСQ-5)  $\geq 1,5$ ; обострение БА за последний год и, как следствие, госпитализация/вызов неотложной помощи или короткий курс системных ГКС; отсутствие требований к содержанию уровня эозинофилов крови или каких-либо других биомаркеров 2-го типа воспаления.

Критерии не включения:

- масса тела  $< 30$  кг;
- тяжелые обострения в течение месяца до скрининга;
- хроническая обструктивная болезнь легких и другие заболевания легких;
- признаки поражения легких, не связанные с астмой;
- курение в настоящее время, или прекращение курения как минимум за шесть месяцев до первого визита, или указание на более 10 пачко-лет курения;
- сопутствующие заболевания, способные повлиять на оценку терапии препаратом.

После 3–5-недельного скрининга пациенты были рандомизированы на четыре группы: дупилумаб (подкожно) 200 мг один раз в две недели, дупилумаб (подкожно) 300 мг один раз в две недели, плацебо (подкожно) 200 мг один раз в две недели и плацебо 300 мг один раз в две недели. В первый день вводилась двойная доза (400 или 600 мг соответственно). Базисная терапия предполагала применение средних или высоких доз ИГКС плюс препарат поддерживающей терапии. Лечение продолжалось 52 недели с последующим наблюдением в течение 12 недель.

Основной первичной конечной точкой эффективности служила годовая частота тяжелых обострений за 52-недельный период лечения, а также абсолютное изменение  $ОФВ_1$  на 12-й неделе до применения БД по сравнению с исходным значением.

Основными вторичными точками были:

- годовая частота тяжелых обострений у пациентов с уровнем эозинофилов крови  $\geq 150$  кл/мкл и  $\geq 300$  кл/мкл;
- абсолютное изменение  $ОФВ_1$  на 12-й неделе у пациентов с уровнем эозинофилов крови  $\geq 150$  кл/мкл и  $\geq 300$  кл/мкл по сравнению с исходным значением;
- изменение балльной оценки по АСQ-5 на 24-й неделе и изменение общего балла по опроснику AQLQ на 24-й неделе по сравнению с исходным показателем;
- приведенная к годовому показателю частота тяжелых обострений БА, приведших к госпитализации или вызову скорой помощи.

Оценка исходных демографических и клинических данных показала, что средний возраст паци-

<sup>6</sup> Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F. et al. Liberty Asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma // Adv. Ther. 2018. Vol. 35. № 5. P. 737–748.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ентов – участников исследования составил 47,9 года. Женщин было несколько больше, чем мужчин. Среднее значение индекса массы тела – 29,20 кг/м<sup>2</sup>. 51% пациентов получали высокие дозы комбинаций ИГКС/бета-2-агонистов длительного действия, 12% имели курение в анамнезе.

У пациентов отмечалось в среднем более двух обострений БА за прошедший год, среднее значение ОФВ<sub>1</sub> – 58,4% при средней обратимости 26,2%. У пациентов отсутствовал контроль над заболеванием, о чем свидетельствовала средняя оценка по шкале АСQ-5 2,76 балла. Качество жизни было существенно ниже, чем у здоровых лиц, – средняя общая оценка по шкале AQLQ 4,29 балла.

Средняя оценка симптомов астмы утром и вечером, а также среднее количество эозинофилов крови (360 кл/мкл) отличались от нормы. В исследование вошли пациенты с достаточно высоким уровнем концентрации общего IgE – в среднем 432 при норме до 100 МЕ/мл, а также с повышенным уровнем FeNO – 35 ppb.

Дупилумаб статистически значимо снижал частоту тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой астмой средней и тяжелой степени – на 48–46% по сравнению с плацебо.

Скорректированная частота тяжелых обострений в годовом исчислении на протяжении 52-недельного периода лечения по сравнению с количеством тяжелых обострений в течение предшествующего года в группах дупилумаба также существенно отличалась от групп плацебо.

Согласно данным субанализа, у пациентов, имевших более одного обострения в течение предшествующего года, дупилумаб снижал частоту обострений на 48–46% по сравнению с плацебо, у пациентов с двумя и более обострениями – на 59–53%, у пациентов с более чем тремя обострениями в анамнезе – на 64–62%. У пациентов с более чем четырь-

мя обострениями за предыдущий до включения в исследование год дупилумаб снижал частоту тяжелых обострений астмы на 78% по сравнению с плацебо.

Оценка частоты тяжелых обострений в зависимости от исходного уровня эозинофилов показала, что, чем интенсивнее воспаление, тем выше эффективность дупилумаба. У пациентов с уровнем эозинофилов крови  $\geq 150$  кл/мкл при использовании дупилумаба частота тяжелых обострений снижалась на 56–60%, у пациентов с уровнем эозинофилов крови  $\geq 300$  кл/мкл – на 66–67%, с уровнем  $\geq 500$  кл/мкл – на 74–71% по сравнению с плацебо.

Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении сокращения частоты тяжелых обострений в зависимости от исходных уровней FeNO. На фоне применения дупилумаба у пациентов с исходным уровнем FeNO  $> 25$  ppb статистически значимо снижалась частота обострений на 65–61%, у пациентов с исходным FeNO  $\geq 50$  ppb – на 69–70% по сравнению с плацебо.

Важно, что дупилумаб статистически значимо уменьшал частоту тяжелых обострений, требовавших госпитализации или обращений за неотложной помощью, – на 47%.

Дупилумаб продемонстрировал преимущество перед плацебо и по динамике ОФВ<sub>1</sub>. У пациентов с неконтролируемой персистирующей астмой дупилумаб в дозе 200 и 300 мг каждые две недели подкожно улучшал функцию легких уже после первой инъекции. Максимальный эффект отмечался к 4–6-й неделе терапии. Таким образом, эффект дупилумаба был быстрым и стабильным на протяжении всего 52-недельного периода лечения.

Дупилумаб статистически значимо улучшал контроль БА по оценке показателей АСQ-5 к 24-й неделе по сравнению с плацебо. Исходя из показателей изменения оценки по шкале AQLQ, терапия дупилумабом приводила к ста-

тистически значимому улучшению качества жизни пациентов уже к 24-й неделе по сравнению с исходными значениями в общей популяции.

При использовании дупилумаба статистически значимо и быстро уменьшалась выраженность утренних и вечерних симптомов. Такое улучшение сохранялось в течение всего 52-недельного периода лечения.

Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность. Частыми нежелательными явлениями были реакции в месте введения препарата – 17 против 8% в группе плацебо. В большинстве своем реакция отмечалась при первом введении препарата с последующей регрессией и не приводила к отказу от терапии. Частота нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, была сопоставима с таковой в группах плацебо – 5 и 5% соответственно.

Профессор О.М. Курбачева констатировала, что исследование III фазы Liberty Asthma QUEST проводилось с участием широкой популяции подростков и взрослых с неконтролируемой персистирующей астмой с использованием исключительно клинических критериев (без отбора на основании исходного уровня T2-биомаркеров). Применение дупилумаба в общей популяции пациентов улучшало исходы астмы по основным доменам. Зафиксировано статистически значимое снижение частоты тяжелых обострений, в том числе требовавших госпитализации или неотложной помощи, а также статистически значимое улучшение контроля БА, ОФВ<sub>1</sub>, качества жизни, утренних и вечерних симптомов, согласно оценке пациентов.

Дупилумаб в дозах 200 и 300 мг одинаково эффективен. Эффективность не зависела от исходных показателей биомаркеров воспаления, таких как уровни эозинофилов крови или FeNO. В целом дупилумаб хорошо переносился пациентами.

аллергология и иммунология





**Новая опция для достижения стероид-спарринг-эффекта у пациентов с гормонозависимой БА (исследование VENTURE). Зависит ли эффективность дупилумаба от уровня биомаркеров T2-воспаления?**

Второй доклад профессора Н.М. Ненашевой был посвящен результатам исследования VENTURE по оценке эффективности и безопасности дупилумаба у пациентов с гормонозависимой БА.

В начале выступления Наталья Михайловна кратко представила данные о распространенности стероидозависимой тяжелой астмы в популяции больных БА. Так, от 30 до 40% пациентов с тяжелой астмой нуждаются в регулярном использовании пероральных ГКС. В частности, в Великобритании количество таких больных достигает 34–58%, в Италии – 64%. По предварительным данным Российского национального регистра, 10% пациентов с тяжелой астмой получают пероральные ГКС.

Установлено, что длительный прием системных ГКС приводит к развитию осложнений. У пациентов с тяжелой БА, регулярно принимающих системные ГКС, в 1,5 раза чаще развивается сахарный диабет 2-го типа, в пять раз чаще – остеопороз, почти в четыре раза чаще – язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, почти в два раза чаще – катаракта<sup>7</sup>.

Не случайно особый интерес у экспертов вызывают результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования III фазы Liberty Asthma VENTURE. В нем участвовали пациенты с гормонозависимой тяжелой БА независимо от исходного числа эозинофилов или других биомаркеров T2-воспаления<sup>8</sup>.

Основной целью исследования VENTURE стала оценка эффективности дупилумаба в аспекте

снижения поддерживающей дозы пероральных ГКС при тяжелой гормонозависимой астме. Вторичные цели включали оценку безопасности и переносимости дупилумаба, его влияние на улучшение исходов, сообщаемых пациентами. Длительность исследования составила 24 недели.

Основные критерии включения в исследование:

- возраст старше 12 лет;
- диагноз астмы, установленный врачом более года назад;
- регулярное применение системных ГКС на протяжении как минимум шести месяцев до первого визита и стабильная доза пероральных ГКС в течение четырех недель до скрининга;
- применение преднизолона в дозах от 5 до 35 мг/сут во время первого визита или рандомизации;
- использование на текущий момент высоких доз ИГКС ( $\geq 500$  мкг по флутиказона пропionato) плюс до двух препаратов для контроля астмы в течение трех месяцев и более.

Критерии также включали ОФВ<sub>1</sub> до применения БД  $\leq 80\%$  от должного значения у взрослых ( $\leq 90\%$  у подростков) во время первого визита, обратимость ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 12\%$  и 200 мл, отсутствие требований к содержанию определенного уровня эозинофилов крови или каких-либо других биомаркеров 2-го типа воспаления.

После 3–10-недельного скрининга 210 пациентов были рандомизированы в две группы: дупилумаб (подкожно) 300 мг один раз в две недели и плацебо 300 мг один раз в две недели. Нагрузочная доза со-

ставила 600 мг – две инъекции по 300 мг.

Первичной конечной точкой считалось процентное снижение дозы пероральных ГКС в период от исходного уровня до 24-й недели при одновременном поддержании контроля астмы.

Ключевые вторичные точки:

- процент пациентов, достигших снижения дозы пероральных ГКС на 50% и более по сравнению с исходным уровнем при сохранении контроля БА;
- процент пациентов, достигших снижения дозы до  $< 5$  мг/сут при сохранении контроля БА;
- процент пациентов, более не нуждавшихся в приеме пероральных ГКС при сохранении контроля астмы;
- количество тяжелых обострений БА, приведенное к годовому значению;
- абсолютное изменение пребронходилатационного значения (пре-БД) ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным;
- изменение балльной оценки по ACQ-5 в период от исходного уровня до 24-й недели.

В исследовании участвовали взрослые пациенты (средний возраст – 51 год) с тяжелой формой стероидозависимой астмы, средняя частота обострений составила более чем два за прошедший год, сниженной функцией легких (среднее значение пре-БД ОФВ<sub>1</sub> – 52% при средней обратимости 0,28 л), двухлетним опытом применения пероральных ГКС, оптимизированная средняя суточная доза которых на исходном уровне составила 11–12 мг. Несмотря на прием ГКС, среднее количество эозинофилов крови составляло 347 кл/мкл, FeNO – 37,61 ppb.

Согласно данным исследования, дупилумаб статистически значимо снижал использование пероральных ГКС по сравнению с плаце-

<sup>7</sup> Sweeney J., Patterson C.C., Menzies-Gow A. et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry // Thorax. 2016. Vol. 71. № 4. P. 339–346.

<sup>8</sup> Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2475–2485.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

бо к 24-й неделе лечения в общей популяции. На фоне применения дупилумаба прием пероральных ГКС снижался в среднем на 70,1% (в группе плацебо – на 41,9%).

Дупилумаб продемонстрировал статистически значимое преимущество перед плацебо и в достижении вторичных конечных точек. У пациентов, получавших дупилумаб, вероятность снижения дозы пероральных ГКС и их полной отмены была статистически значимо выше. В группе дупилумаба сокращения дозы пероральных ГКС на 50% и более достигли 80% пациентов, в группе плацебо – 53% пациентов, уменьшения дозы пероральных ГКС до < 5 мг/сут – 72 и 37% пациентов соответственно. В группе дупилумаба 52% пациентов более не нуждались в пероральных ГКС. В группе плацебо таковых насчитывалось 29%.

Дупилумаб статистически значимо уменьшал частоту тяжелых обострений при широком спектре исходных уровней эозинофилов. В группе дупилумаба у пациентов с исходным содержанием эозинофилов крови  $\leq 150$  кл/мкл частота тяжелых обострений сократилась на 60%, у пациентов с уровнем эозинофилов  $\geq 150$  кл/мкл – на 58%, у пациентов с исходным уровнем  $\geq 300$  кл/мкл – на 71%.

Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке частоты тяжелых обострений БА в зависимости от исходных уровней FeNO. Дупилумаб статистически значимо снижал частоту тяже-

лых обострений: у пациентов с FeNO < 25 ppb – на 30%, у пациентов с FeNO < 50 ppb – на 81%, с FeNO  $\geq 50$  ppb – на 47%.

Важно, что через 24 недели в группе дупилумаба тяжелые обострения астмы регистрировались на 59% реже, чем в группе плацебо, и отмечалось статистически значимое улучшение функции легких, при одновременном снижении дозы или полной отмене пероральных ГКС. Уже после первой инъекции дупилумаба наблюдалось выраженное улучшение функции легких, сохранявшееся на протяжении 24 недель, независимо от титрования дозы пероральных ГКС (скорректированная разность ОФВ<sub>2</sub> составила 220 мл по сравнению с группой плацебо). Следует отметить, что на фоне применения дупилумаба статистически значимо улучшалась функция легких при широком спектре исходных уровней эозинофилов и FeNO.

Терапия дупилумабом способствовала достижению контроля астмы у большинства пациентов. Подтверждение тому – результаты изменения оценки по шкале ACQ-5. При использовании дупилумаба статистически значимо улучшался контроль астмы в общей популяции по сравнению с группой плацебо (-1,05 против -0,58 соответственно).

Переносимость дупилумаба была хорошей. Общее количество любых нежелательных явлений в группе дупилумаба было сопоставимо с таковым в группе плацебо (62 против 64%). Наиболее часты-

ми нежелательными явлениями в группе дупилумаба были транзиторное повышение уровня эозинофилов периферической крови (14 против 1%), которое не имело клинического значения, и реакция в месте инъекции (9 против 4%).

В исследование Liberty Asthma VENTURE была включена широкая популяция пациентов с тяжелой гормонозависимой БА с использованием клинических критериев, то есть без отбора по исходному уровню биомаркеров, характерных для T2-воспаления. Исследование показало, что:

- ✓ дупилумаб статистически значимо сокращает дозы пероральных ГКС при одновременном снижении частоты тяжелых обострений БА и улучшении функции легких;
- ✓ дупилумаб статистически значимо улучшает оценку по шкале ACQ-5, что указывает на улучшение контроля астмы;
- ✓ эффективность дупилумаба не зависит от исходных уровней эозинофилов и FeNO. При этом у пациентов с повышенными исходными уровнями эозинофилов или FeNO результаты более выраженные и устойчивые;
- ✓ терапия дупилумабом в целом хорошо переносится пациентами.

При гормонозависимой БА Дупиксент® (дупилумаб) вводится подкожно взрослым и детям старше 12 лет по схеме: начальная или нагрузочная доза – 600 мг (две инъекции по 300 мг), далее – 300 мг каждые две недели.

### Что важно знать о потере функции легких у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

Как отметил профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Заурбек Рамазанович АЙСАНОВ, астма, характеризующаяся хроническим воспалением,

относится к обструктивным заболеваниям легких. Именно бронхиальная обструкция во многом обуславливает клиническую картину.

При нарушении бронхиальной проходимости изменяется просвет бронхиального дерева. Даже небольшое утолщение стенки бронхов, незначительное сокраще-



Профессор, д.м.н.  
З.П. Айсанов





ние гладкой мускулатуры бронхов приводит к существенному повышению сопротивления дыхательных путей. Механизм обструкции принято диагностировать методом спирометрии. О наличии БА свидетельствует повышенная реакция на внешние бронхоконстрикторные стимулы.

Обострение БА – основной фактор прогрессирования снижения легочной функции. Частые обострения заболевания способствуют ускоренному снижению функции легких. В результате повышается выраженность симптоматики в виде одышки, свистящего дыхания, чувства стеснения в грудной клетке. К развитию симптомов приводит и гипервоздушность легких – следствие бронхиальной обструкции. У пациентов с персистирующей БА и плохим контролем риск будущих обострений и снижения функции легких продолжает увеличиваться, ускоряя прогрессирование заболевания.

Стандартная базисная терапия влияет на обратимые механизмы обструкции.

Ремоделирование бронхов на уровне мелких бронхов считается необратимым механизмом. Поиск терапевтических путей, способных воздействовать на этот фактор, чрезвычайно важен. В данном аспекте особый интерес представляют цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 как основные факторы, опосредующие Т2-воспаление. Они обладают уникальными и частично дублирующими функциями, в том числе в отношении компонентов, влияющих на ремоделирование легких. Например, ИЛ-4 способствует дифференцировке Th2-клеток. Гиперплазия бокаловидных кле-

ток, гиперпродукция слизи, отложение коллагена, пролиферация гладких мышц дыхательных путей, увеличение их сократимости, гиперреактивность дыхательных путей происходят под влиянием ИЛ-13.

Фиброз и ремоделирование дыхательных путей, переключение В-лимфоцитов на синтез изотипа IgE, дисфункция эпителиального барьера, привлечение и миграция эозинофилов в ткани осуществляются при участии ИЛ-4 и ИЛ-13. Таким образом, функции этих двух цитокинов частично совпадают<sup>9-11</sup> и реализуются на уровне ремоделирования бронхиального дерева, особенно на уровне мелких бронхов.

Несомненно, важным компонентом, связанным со степенью тяжести астмы, является пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), которая приводит к увеличению их сократимости и обструкции дыхательных путей. Какова роль ИЛ-13? Доказано, что ИЛ-13 увеличивает приток ионов кальция в ГМК дыхательных путей в ответ на ингаляцию гистамина. В итоге ИЛ-13 увеличивает сократимость и массу ГМК дыхательных путей, увеличивает процессы их пролиферации<sup>12</sup>.

Гистологическая картина субэпителиального фиброза у больных БА существенно отличается от таковой у пациентов с нормальными дыхательными путями. На фоне субэпителиального фиброза, обусловленного дисбалансом между образованием и распадом белка межклеточного матрикса в дыхательных путях, утолщается базальная мембрана под эпителием. Механизмы, приводящие к фиб-

розу, также связаны с воспалением дыхательных путей. Установлено, что ИЛ-13 участвует в развитии фиброза посредством трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta).

ИЛ-13 вносит вклад в патофизиологические структурные изменения эпителия и подслизистого слоя дыхательных путей. Под действием ИЛ-13 возрастает число бокаловидных клеток, утолщается гладкая мускулатура, развиваются субэпителиальный фиброз, ангиогенез, происходит увеличение бронхиальных желез, что приводит к сужению просвета бронхов<sup>13, 14</sup>.

Основные эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 в ремоделировании дыхательных путей затрагивают практически все элементы сужения просвета бронхиального дерева, наблюдаемые при легочных заболеваниях. Имеются в виду гиперплазия бокаловидных клеток, десквамация эпителия и пролиферация гладких мышц, субэпителиальный фиброз и увеличение толщины базальной мембраны. Антитела к ИЛ-4 и ИЛ-13 могут в значительной степени влиять на эти компоненты.

Системная таргетная биологическая терапия воздействует прежде всего на мускулатуру мелких бронхов. Мелкие бронхи – часть респираторного тракта, участвующая не только в проведении воздуха, но и газообмене (влияя на вентиляционно-перфузионное отношение). Улучшение вентиляции неизменно приводит к улучшению вентиляционно-перфузионного отношения, а следовательно, к улучшению газообмена.

Результаты исследования Liberty Asthma QUEST продемонстриро-

<sup>9</sup> Robinson D., Humbert M., Buhl R. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications // Clin. Exp. Allergy. 2017. Vol. 47. № 2. P. 161–175.

<sup>10</sup> Corren J. Role of interleukin-13 in asthma // Curr. Allergy Asthma Rep. 2013. Vol. 13. № 5. P. 415–420.

<sup>11</sup> Fulkerson P.C., Rothenberg M.E. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. Vol. 12. № 2. P. 117–129.

<sup>12</sup> Vatrella A., Fabozzi I., Calabrese C. et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma // J. Asthma Allergy. 2014. Vol. 7. P. 123–130.

<sup>13</sup> Firszt R., Francisco D., Church T.D. et al. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor-β1 in airway fibroblasts in asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. № 2. P. 464–473.

<sup>14</sup> Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters // Cell Tissue Res. 2017. Vol. 367. № 3. P. 551–569.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

вали, что терапия дупилумабом способствует существенному росту объема ОФВ<sub>1</sub>, измеренного до применения БД. Уже на второй неделе применения дупилумаба отмечается статистически значимое улучшение легочной функции, стойко сохраняющееся до 52-й недели лечения.

Кроме того, при использовании дупилумаба регистрируется высокий показатель объема ОФВ<sub>1</sub>, измеренного после применения БД на четвертой и восьмой неделях 52-недельного периода лечения. Высокие постбронходилатационные показатели подтверждают эффективность дупилумаба в улучшении легочной функции<sup>2</sup>.

Изменения ОФВ<sub>1</sub> к 12-й неделе по сравнению с исходными значениями в зависимости от количества тяжелых обострений в течение последнего года свидетельствуют

о том, что дупилумаб улучшает легочную функцию независимо от числа тяжелых обострений БА в анамнезе. Кроме того, устойчивое улучшение функции легких на фоне терапии дупилумабом отмечается у пациентов с исходным уровнем эозинофилов  $\geq 150$  кл/мкл. При использовании дупилумаба статистически значимо улучшается функция легких у пациентов с FeNO  $\geq 25$  ppb. Подводя итог, профессор З.Р. Айсанов отметил, что ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5 являются ключевыми патофизиологическими компонентами астмы, характеризующимися уникальными и частично совпадающими эффектами при Т2-воспалении. ИЛ-4 и ИЛ-13 играют основную роль в процессах ремоделирования бронхиального дерева. Дупилумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное IgG4

антитело связывается с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4, что приводит к ингибированию ИЛ-4- и ИЛ-13-сигнализации и уменьшению каскада воспаления.

В исследовании Liberty Asthma QUEST дупилумаб улучшал исходы БА по всем ключевым доменам в общей популяции пациентов. Эффективность препарата не зависела от исходных уровней эозинофилов и FeNO. Тем не менее более выраженные и устойчивые результаты отмечались у пациентов с повышенными исходными уровнями эозинофилов и FeNO. Улучшение функции легких регистрировалось уже через две недели после первой инъекции. При этом устойчивое улучшение функции легких наблюдалось на протяжении всего 52-недельного периода лечения.

### От науки к реальной клинической практике: как помочь пациентам с широким спектром аллергических заболеваний

В начале своего выступления профессор Университетского медицинского центра Шлезвиг – Гольштейн (отделение дерматологии, кампус Любек) Diamant THASCI отметил, что астма, аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит (ХПРС) и АтД относятся к одним из часто встречающихся в рутинной практике заболеваний. Это совершенно разные нозологии, но их объединяют такие факторы, как увеличение уровней эозинофилов и IgE, нарушение барьерной функции и гиперплазия эпителия. Как известно, воспаление 2-го типа (Т2-воспаление) лежит в основе развития не только АтД, но также астмы и ХПРС<sup>1</sup>. В развитии собственно воспалительной реакции ведущая роль принадлежит интерлейкинам, в частности ИЛ-4 и ИЛ-13.

Интерлейкины задействованы в развитии как острой, так и хронической стадии АтД. Под воздействием окружающей среды и при наличии предрасположенности нарушается целостность кожного барьера, происходят дифференцировка наивных Т-хелперов в Т-хелперы 2-го типа (Th2), выброс большого количества ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-31. Повышение продукции интерлейкинов само по себе может вызывать воспаление кожи, индуцировать нарушение кожного барьера.

Кожный зуд – основной симптом АтД. Именно с ним связано нарушение целостности кожного барьера, который обеспечивает механическую защиту кожи. Не случайно у больных АтД развиваются бактериальные, вирусные и грибковые



Профессор  
D. Thaci

кожные инфекции, а также существенно повышается риск развития гнездной алопеции, хронической крапивницы, витилиго и ряда аутоиммунных заболеваний. В то же время у пациентов с АтД нередко присутствуют сопутствующие заболевания, опосредованные Т2-воспалением (БА, аллергический ринит, ХПРС)<sup>15, 16</sup>.

<sup>15</sup> Du Vivier A. Dermatology in practice. London: Gower Medical Publishing, 1990.

<sup>16</sup> Kokkonen J, Niinimäki A. Increased incidence of autoimmune disorders as a late complication in children with early onset dermatitis and/or milk allergy // J. Autoimmun. 2004. Vol. 22. № 4. P. 341–344.



АтД – мультифакториальное воспалительное заболевание, в патогенезе которого важную роль играют состояние кожного барьера и иммунной системы, факторы окружающей среды. Доказано взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой. Так, у ребенка с нормальной микробиотой снижается риск развития астмы. Ранний контакт с аллергенами позволяет повысить толерантность к различным раздражителям и триггерам. При этом важно сохранять кожу здоровой. Здоровая кожа – барьер, защищающий организм от проникновения антигенов и последующего запуска каскада аллергических реакций. В противном случае внешние факторы (аллергены, бактерии) стимулируют иммунную систему, способствуя развитию Т2-воспаления и атопического марша. Как следствие – дополнительная продукция Th2, избыточное образование ИЛ-4 и ИЛ-13, воздействие на В-клетки с последующим переключением класса иммуноглобулинов и выработкой большого количества IgE (IgE class switching). Эти процессы реализуются в рамках атопического марша и становятся причиной развития аллергических заболеваний – астмы, аллергического ринита, пищевой аллергии и др.<sup>17</sup>

В патогенезе аллергических заболеваний задействован ряд интерлейкинов, прежде всего ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Именно ИЛ-4 и ИЛ-13 опосредуют воспаление и барьерную дисфункцию при АтД. Дупилумаб ингибирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13, блокирует

эффекты данных Т2-цитокинов<sup>18</sup>. Эффективность дупилумаба подтверждена результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с высоким уровнем доказательности. Применение таргетного препарата способствует уменьшению степени поражения кожи и выраженности зуда.

Результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований SOLO1 и SOLO2 продемонстрировали эффективность дупилумаба в монотерапии у пациентов с АтД, в том числе с астмой в анамнезе. Через 16 недель использования обоих режимов терапии дупилумабом сопоставимое количество пациентов с АтД (39,8–41%) и коморбидных больных АтД и астмой (34,1–31,9%) достигли нуля или одного балла (чистая или почти чистая кожа) по шкале общей оценки исследователем (IGA – Investigator Global Assessment) и снижения показателя на 2 балла и более относительно исходного уровня.

Кроме того, не менее чем у 50% пациентов с АтД и 50% коморбидных больных АтД и астмой отмечалось уменьшение тяжести дерматита/кожных проявлений на 75% по шкале EASI (EASI-75). Применение дупилумаба также сопровождалось достоверным уменьшением зуда.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании CHRONOS оценивали эффективность длительного применения дупилумаба совместно с топическими ГКС. Такая терапия наряду с улучшением течения АтД, выраженным уменьшением кожных проявлений и зуда обес-

печивала снижение уровня общего IgE в сыворотке крови на протяжении 52 недель лечения. К концу лечения уровень общего IgE в группах дупилумаба снизился на 70%.

Результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали клиническую эффективность дупилумаба как в монотерапии, так и в комбинации с топическим ГКС при АтД и астме, хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности при длительном применении<sup>19, 20</sup>.

По мнению докладчика, дупилумаб – перспективный препарат. С его появлением расширяются возможности лечения тяжелых пациентов с АтД и астмой.

### Заключение

Появление в арсенале российских специалистов биологического препарата Дупиксент® (дупилумаб), ингибирующего функции ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, зарегистрированного в России в апреле 2019 г., расширяет возможности лечения больных со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА, среднетяжелым и тяжелым АтД и их сочетанием.

Результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали эффективность и благоприятный профиль безопасности дупилумаба у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА, у больных гормонозависимой астмой, а также у пациентов с АтД и их сочетанием. 🌟

<sup>17</sup> Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 139. № 6. P. 1723–1734.

<sup>18</sup> Noda S., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. № 2. P. 324–336.

<sup>19</sup> 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. Vol. 375. № 24. P. 2335–2348.

<sup>20</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.