

Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики

Д.С. Фомина^{✉1,2}, С.А. Сердотецкова¹, А.А. Чернов^{1,3}, М.С. Лебедкина², А.Ю. Нуртазина^{1,2}, М.К. Гаджиева¹, О.А. Мухина¹, Е.Н. Бобрикова¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное иммуопосредованное заболевание кожи. Оно трудно поддается лечению и существенно влияет на качество жизни. Разработка комплексного подхода к лечению пациентов с учетом сопутствующих атопических заболеваний, внедрение валидизированных инструментов контроля и выделение клинических характеристик, определяющих отдельные фенотипы тяжелых форм заболевания, особенно актуальны для пациентов с резистентностью к стандартным методам терапии. Для лечения резистентной группы пациентов с АтД среднетяжелой и тяжелой степенями тяжести в Российской Федерации разрешен к применению таргетный биологический препарат дупилумаб, подавляющий функции двух ключевых цитокинов Т2-воспаления – интерлейкина-4 и 13. В статье представлен личный опыт авторов индивидуального подхода к выбору терапии при ведении данной когорты пациентов в рутинной клинической практике. Определены отягощающие критерии, которые служат основанием при формировании индивидуального портрета пациента для применения биологической терапии (дупилумаб) при тяжелом АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, таргетная биологическая терапия, дупилумаб, мультиморбидность, бронхиальная астма, фенотипы
Для цитирования: Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Чернов А.А., Лебедкина М.С., Нуртазина А.Ю., Гаджиева М.К., Мухина О.А., Бобрикова Е.Н. Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 654–661. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201115

REVIEW

Optimization of approaches to the management of adult patients with severe atopic dermatitis: analysis of real clinical practice outcomes

Daria S. Fomina^{✉1,2}, Sofya A. Serdotetskova¹, Anton A. Chernov^{1,3}, Marina S. Lebedkina², Asel Iu. Nurtazina^{1,2}, Mirada K. Gadzhieva¹, Olga A. Mukhina¹, Elena N. Bobrikova¹

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial genetically determined immune-mediated skin disease. It is difficult to treat and significantly affects patients' quality of life. The development of an integrated approach focusing on atopic multimorbidity, implementation of validated control tools and

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фомина Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, врач – аллерголог-иммунолог, рук. центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Сердотецкова Софья Александровна – врач – аллерголог-иммунолог КДО центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: darklynx813@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8472-1152

Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ №52, мл. науч. сотр. НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Лебедкина Марина Сергеевна – клин. ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Нуртазина Асель Юсуповна – врач – аллерголог-иммунолог ГБУЗ ГКБ №52, ассистент каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: asel26nurtazina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2337-3307

✉ **Daria S. Fomina** – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Sofya A. Serdotetskova – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: darklynx813@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8472-1152

Anton A. Chernov – therapist, City Clinical Hospital №52, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Marina S. Lebedkina – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Asel Iu. Nurtazina – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: asel26nurtazina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2337-3307

distinction of clinical parameters specific for different phenotypes of severe forms of disease is especially relevant to patients resistant to standard therapy techniques. Dupilumab, a biologic, is approved for the treatment of the resistant group of patients with moderate to severe AD in the Russian Federation. Dupilumab inhibits the functions of two key cytokines of T2-mediated inflammation – IL-4 and IL-13. The article presents personal experience of the authors concerning individual approach to the choice of therapy for the management of this cohort of patients in routine clinical practice. The disease aggravating criteria were determined, which are fundamental for the formation of individual patient portrait for the biologic (dupilumab) treatment for severe AD.

Keywords: atopic dermatitis, targeted biologic therapy, dupilumab, multimorbidity, bronchial asthma, phenotypes.

For citation: Fomina DS, Serdotetskova SA, Chernov AA, Lebedkina MS, Nurtazina Alu, Gadzhieva MK, Mukhina OA, Bobrikova EN. Optimization of approaches to the management of adult patients with severe atopic dermatitis: analysis of real clinical practice outcomes. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 654–661. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201115

Введение

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, которое проявляет себя хроническим рецидивирующим течением, зудом, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Несмотря на преобладание АтД в педиатрической когорте пациентов, последнее десятилетие характеризуется ростом распространенности заболевания среди взрослых, включая фенотип с поздним дебютом, и увеличением заболеваемости в 2–3 раза в промышленно развитых странах. Болезнь поражает примерно 15–20% детей и 1–3% взрослых во всем мире. АтД оказывает широкое влияние на все сферы жизни пациента и увеличивает нагрузку на общественное здравоохранение путем значительных экономических затрат (около 37,7 млрд дол. США в год) [2, 3].

В основе патогенеза АтД лежат процессы нарушения защитных функций кожного покрова, что приводит к транс-эпидермальной потере влаги и поддержанию хронического воспалительного процесса кожи [4]. При АтД Т2-воспалительный ответ является доминирующим паттерном иммунной дисрегуляции. Концентрация основных биомаркеров Т2-иммунного ответа, таких как интерлейкины (ИЛ)-4, 10, 13 и 31, а также дендритных клеток эпидермиса значительно повышена, в то время как концентрация Т1-цитокина, таких как интерферон γ и ИЛ-2, а также кателицидина и плазмацитоидных дендритных клеток, снижена. Цитокины ИЛ-4 и 13 подавляют экспрессию генов филагрина в кератиноцитах и других структурных белков кожи, продукцию липидов и антимикробных пептидов, что также приводит к нарушению кожного барьера [3, 5–12].

Наиболее частые сопутствующие заболевания при АтД ассоциированы с атопией. Наряду с рисками расширения спектра сенсibilизации за счет предполагаемого транскутанного пути [13] у пациентов с атопическим фенотипом болезни возможно развитие коморбидных аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия, аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА). Например, спектр воспалительного каскада и цитокиновый профиль при АтД имеют схожие черты с Т2-воспалительным ответом при БА [14]. Это определяет перспективность идентичных терапевтических воздействий при обоих хронических заболеваниях [15]. Во многих случаях у пациентов с АтД наблюдается поступательное прогрессирование с негативным вектором развития по сценарию «атопического марша» [3]. При наиболее тяжелом течении заболевания кроме характерной топографии кожного процесса возможно

развитие генерализованного повреждения. Под понятием «атопический марш» подразумевается последовательное появление раннего дебюта АтД, за ним следуют проявления пищевой аллергии, БА и АР [16]. Лица с АтД подвергаются повышенному риску других аллергических состояний со стороны кожи, например контактного дерматита, или присоединения кожных инфекций [17, 18].

Спектр сопутствующих состояний и коморбидностей у пациентов с АтД достаточно широк. Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие онкологические заболевания также связаны с АтД. Психические расстройства также часто встречаются у пациентов с АтД, при этом прослеживается связь с депрессией, тревогой, суицидальными мыслями и аутизмом [19]. Как правило, аллергологи при ведении пациентов с АтД применяют комплекс диагностических и терапевтических мероприятий, направленный на мультиморбидность состояния пациента. Следует помнить, что психологические проблемы снижают приверженность больного лечению и требуют индивидуального подхода к обучающим мероприятиям для пациентов.

Обсуждаемые характеристики подтверждают феномен гетерогенности клинических фенотипов АтД с многоликим течением и разным прогнозом в зависимости от возраста дебюта, длительности заболевания, этнической принадлежности, дефекта филагрина, иммуноглобулин-Е (IgE)-статуса, эозинофилии, личной и семейной истории атопии, сопутствующих состояний [20].

В настоящее время в научном сообществе не существует единого мнения о критериях определения фенотипов АтД, их количестве и дальнейшей роли в тактике ведения пациентов, при этом наименее изучена концепция фенотипирования у взрослых пациентов [21]. Современный научный поиск дифференцирования сложного клинического фенотипа на более однородные подгруппы сосредоточен на маркерах определенных эндотипов. Фактически помимо клинического фенотипа биомаркеры и эндотипы теперь рассматриваются как фундаментальные инструменты, которые позволят стратифицировать пациентов по тяжести основного заболевания для разработки индивидуального терапевтического подхода [22]. Однако в реальной клинической практике для АтД не существует биомаркеров, позволяющих рутинно верифицировать диагноз. Наиболее полезными для практикующих клиницистов из известных в настоящее время показателей являются повышение общего IgE и гиперэозинофилия, спектр сенсibilизации и сопутствующие заболевания, хотя и они не обладают высокой специфичностью при данном конкретном заболевании [23].

Гаджиева Мирана Курбановна – врач – аллерголог-иммунолог КДО центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mirada05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8899-0851

Мухина Ольга Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог КДО центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3794-4991

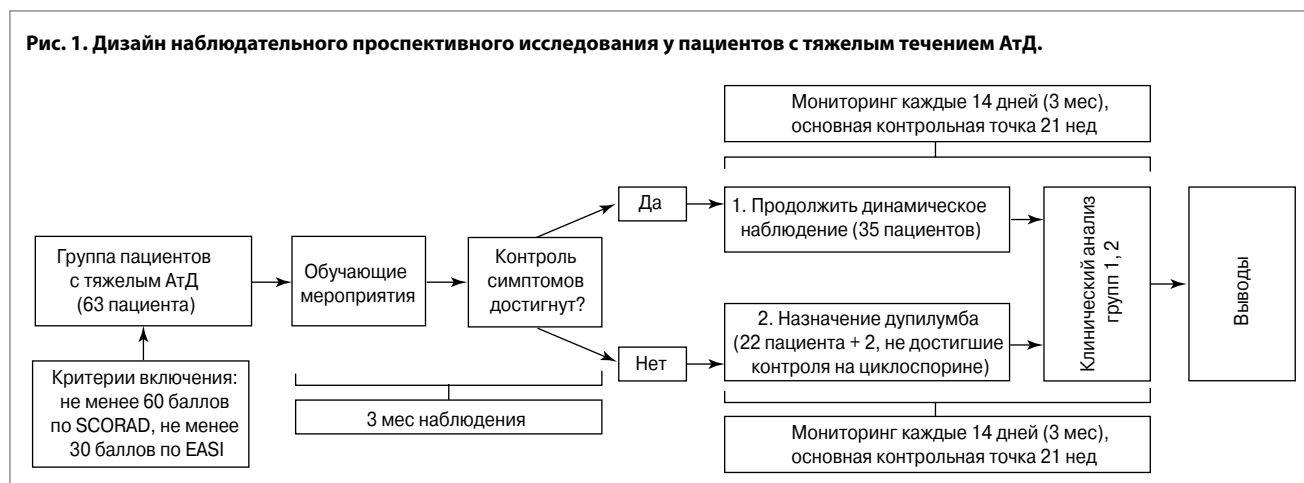
Бобрикова Елена Николаевна – зав. КДО центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6534-5902

Mirada K. Gadzhieva – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mirada05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8899-0851

Olga A. Mukhina – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3794-4991

Elena N. Bobrikova – Head of the Consultative and Diagnostic Department of the Center for Allergology and Immunology, City Clinical Hospital №52. E-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6534-5902

Рис. 1. Дизайн наблюдательного проспективного исследования у пациентов с тяжелым течением АтД.



В эру персонализированной медицины и новых терапевтических возможностей для врача крайне важно здесь и сейчас определить характеристики группы пациентов для назначения в рутинной практике того или иного инновационного препарата. Разумеется, никто не умаляет важности потенциального использования эндофенотипов для создания в будущем молекулярной систематики АтД [20]. Накопленные в последние годы знания о молекулярных основах АтД будут способствовать определению конкретных биомаркеров или группы биомаркеров, которые классифицируют гетерогенные клинические фенотипы АтД. В будущем биомаркеры помогут определить эндотипы АтД, чтобы наметить потенциальные мишени для новых терапевтических стратегий.

Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АтД, как и при многих других хронических atopических заболеваниях, рекомендован ступенчатый подход к терапии, основанный на степени выраженности клинических симптомов [1]. Стандартное лечение АтД преимущественно фокусируется на тяжести и распространенности поражения кожи и не учитывает индивидуальный комплексный подход к терапии. Персонализированная парадигма, основанная на отборе пациентов посредством комбинации различных фенотипических и клинических признаков, представляет собой большую неудовлетворенную потребность аллергологов, к которой можно было бы постепенно приблизиться путем проведения проспективных исследований, систематически изучающих этот аспект с внедрением новых рациональных терапевтических тактик, которые разрабатываются или будут разрабатываться в ближайшие годы.

В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат дупилумаб*. Он представляет полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 и 13 и тем самым ингибирует передачу сигналов рецептора ниже по пути JAK-STAT. Блокирование этого пути влияет на основные патогенетические механизмы АтД: снижение барьерной функции кожи и иммунную дисрегуляцию, связанную с T2-воспалением, включая переключение изотипа на IgE и направленную дифференцировку Th2-лимфоцитов, лежащую в основе патогенеза T2-ассоциированных воспалительных заболеваний, в том числе БА и АтД [24].

В настоящее время дупилумаб – единственный препарат, который одобрен для применения у пациентов старше 12 лет в качестве поддерживающей терапии среднетяжелой и тяжелой БА эозинофильного фенотипа и гормонозависимой астмы, а также у пациентов с 6 лет при АтД среднетяжелого и тяжелого течения, у которых наблюдается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными средствами

или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. При этом препарат также показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом*. Профиль безопасности дупилумаба превосходит обычные иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или метотрексат. Как наиболее значимые побочные эффекты применения дупилумаба у пациентов с АтД описаны реакции в месте инъекции и конъюнктивит. В данной популяции пациентов кожные инфекции наблюдались реже в группах терапии дупилумабом по сравнению с плацебо [25–29].

Дупилумаб – очень интересная новая терапевтическая опция для пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами АтД, продемонстрировавшая многообещающие результаты в клинических испытаниях III фазы [26–29]. Однако данных о применении дупилумаба в повседневной практике в России пока не накоплено. Пациенты, участвующие в рандомизированных контролируемых исследованиях, часто проходят тщательный скрининг на основе заранее четко сформулированных критериев включения и исключения и, следовательно, имеют схожие характеристики. Однако пациенты с определенной нозологией, получающие лечение в реальных условиях, часто различаются по преморбидности, приверженности лечению и другим признакам. Гетерогенность группы пациентов с АтД отражается на эффективности различных терапевтических подходов. С появлением нового генно-инженерного препарата в реальной клинической практике ведения больных АтД внимание клиницистов в первую очередь сфокусировано на идентификации предикторов недостаточного ответа на первичный ступенчатый алгоритм терапии АтД и определении клинических характеристик когорты больных, подлежащих переключению на таргетную биологическую терапию. Таким образом, информацию, полученную в результате клинических исследований, нельзя полностью распространить на популяцию, получавшую дупилумаб в повседневной практике [30]. Характеристики пациентов с АтД, получавших дупилумаб в реальной клинической практике, могут предоставить важную практическую информацию в дополнение к существующим данным исследований, включая влияние уровня обучающих мероприятий для пациентов мультиморбидного спектра, прежде всего atopического генеза.

В данной статье авторами представлен личный опыт ведения взрослых пациентов с тяжелым АтД в условиях специализированного профильного центра.

Цель исследования – оптимизировать подходы к назначению биологической терапии (дупилумаб) пациентам с тяжелым течением АтД в условиях реальной клинической практики.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019.

препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер

Таблица 1. Оценка тяжести степени АТД и динамическая оценка эффективности получаемой терапии с помощью валидизированных опросников SCORAD, EASI, IGA

Шкала тяжести	Медиана	IQR
SCORAD*	77	60–93
EASI**	48	30–53
IGA***	3,5	3–4

*Индекс SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis – шкала оценки степени тяжести АТД) основан на оценке объективных (интенсивность и распространенность кожных поражений) и субъективных (интенсивность кожного зуда и нарушение сна) критериев. Максимальное значение индекса SCORAD составляет 103 балла, что соответствует тяжелому течению заболевания.

**EASI (Eczema Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести экземы) и SCORAD. Общий балл по EASI может находиться в диапазоне от 0 до 72 (чем выше балл, тем обширнее распространенность и выше тяжесть поражения кожи).

***Оценка по шкале IGA (Investigator Global Assessment) проводится на основании описаний, которые лучше всего позволяют судить об общем виде поражения кожи на данный момент (0 – чистая кожа, 1 – преимущественно чистая кожа, 2 – умеренные проявления, 3 – выраженные проявления, 4 – тяжелые проявления).

Материалы и методы

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Общая продолжительность наблюдения составила 180 дней, по 90 дней на каждый последующий этап.

К началу исследования на динамическом наблюдении в профильном центре находились 63 пациента с тяжелым течением АТД, с обострениями, требующими госпитализации и получения системной терапии, несмотря на рациональную терапию топическими противовоспалительными средствами (топические глюкокортикостероиды – тГКС – различной активности, блокаторы кальциневрина, эмоленты). На фоне проводимого лечения в условиях стационара удавалось купировать обострение заболевания, однако спустя короткое время группа пациентов вновь отмечала ухудшение состояния. Обособленно необходимо выделить двух пациентов, которые для лечения АТД IV степени (согласно консенсусу ЕААСИ) переведены на циклоспорин, на фоне которого не удалось добиться контролируемого течения заболевания у одного пациента, а второй отказался от длительного курса из-за возможных рисков нежелательных явлений.

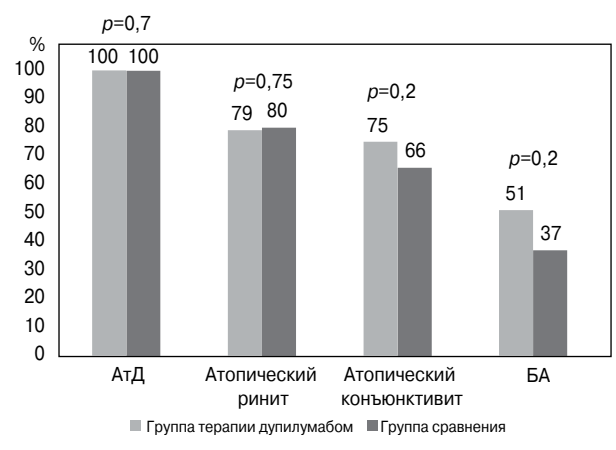
Степень тяжести АТД и динамическая оценка эффективности получаемой терапии определялись с помощью валидизированных опросников SCORAD, EASI, IGA. В табл. 1 представлено распределение баллов общей исследуемой группы по результатам анализа данных опросников. Критерием включения в исследуемую группу (63 человека) являлось наличие у пациентов тяжелого течения заболевания (не менее 60 баллов по шкале SCORAD и 30 баллов по шкале EASI), а также зарегистрированного за предшествующий год обострения АТД, потребовавшего госпитализации.

В работе с пациентами принято во внимание, что отсутствие контроля симптомов АТД определяется не только истинной неэффективностью проводимого лечения, но и следующими бытовыми, социальными и психологическими факторами:

- неправильная техника нанесения тГКС, нерегулярное или недостаточное использование эмолентов;
- невыполнение назначений врача (отказ от тГКС, стероидофобия);
- несвоевременное внимание к симптомам обострения, игнорирование первых признаков ухудшения состояния;
- недооценка пациентом важности ухода за кожей, соблюдения индивидуальной гипоаллергенной диеты, элиминационных мероприятий.

С учетом сказанного при формировании исследуемых групп пациентов с тяжелым АТД на 1-м этапе терапии в течение 3 мес после стационарного лечения проводилось динамическое наблюдение с участием больных в обучающих мероприятиях по грамотному уходу за кожей, индивидуальным планам терапии и элиминационным рекоменда-

Рис. 2. Частота атопических заболеваний у пациентов с АТД в группе терапии дупилумабом и группе сравнения.



циям. На фоне проведенной работы к концу 3-го месяца у 39 (61,9%) пациентов удалось достигнуть контролируемого течения заболевания, однако у 24 (38,1%) контроль так и не достигнут. Это стало первичным критерием формирования группы для проведения биологической терапии дупилумабом.

Кроме того, при формировании целевой группы пациентов учитывалось следующее:

- пациенты с тяжелым и неконтролируемым течением АТД, у которых не удалось достигнуть положительной динамики состояния на фоне проводимых мероприятий в течение 3 мес, рассмотрены как кандидаты для назначения препарата дупилумаб;
- предположение, что сочетание нескольких тяжелых сопутствующих атопических заболеваний будет служить дополнительным критерием для оптимизации терапии и позволит расширить рамки назначения таргетной биологической терапии с показаниями при нозологиях со схожими патогенетическими механизмами;
- особое внимание обращено на пациентов с мультиморбидным атопическим фоном (сочетание АТД и БА, полипозного риносинусита, а также пациенты с широким спектром сенсibilизации).

При создании регистрационного файла учтены данные анамнеза, клинико-демографические характеристики больного, а также предыдущие схемы терапии.

Таким образом, в результате тщательного клинического анализа сформированы 2 гетерогенные группы пациентов: группа пациентов, являющихся кандидатами на назначение таргетной биологической терапии дупилумабом (22+2 – группа циклоспорина), у которых не удалось достигнуть контролируемого течения заболевания, и группа сравнения (35 человек), у которых контроль над заболеванием достигнут. В группу сравнения не включены 4 пациента, отказавшиеся от дальнейшего динамического наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-22. При ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range – IQR). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. При сравнении количественных характеристик использован U-тест Манна–Уитни, для сравнения качественных характеристик – критерий χ^2 Фишера.

Результаты и обсуждение

Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп приведены в табл. 2. У больных, получающих терапию дупилумабом, и пациентов группы сравнения

Таблица 2. Характеристики пациентов с тяжелым течением АтД, включенных в группу назначения терапии дупилумабом, и группы сравнения

Признак	Группа терапии дупилумабом	Группа сравнения	p
Всего	n=24	n=35	
Возраст (медиана – IQR), лет	30 (20–44)	30 (20–43)	0,9
Женский пол	10 (42%)	20 (57%)	0,243
Семейный анамнез атопии	14 (58%)	11 (31%)	0,027
Сопутствующие заболевания:			
патология ЖКТ	10 (42%)	14 (40%)	0,9
эндокринные заболевания	2 (8%)	3 (9%)	0,97
патология почек	2 (8%)	1 (3%)	0,35
патология ЛОР-органов	2 (8%)	2 (6%)	0,7
без патологии	11 (46%)	16 (46%)	0,76
Курение	2 (8%)	3 (9%)	0,97
Домашние животные	8 (33%)	3 (9%)	0,016
АтД			
Дебют заболевания:			
детство (до 10 лет)	23 (96%)	25 (80%)	0,07
взрослый (от 18 лет)	1 (4%)	7 (20%)	
Стадия обострения за последний год:			
тяжелая форма	10 (42%)	5 (14%)	0,005
Контактный дерматит	9 (21%)	6 (17%)	0,1
Терапия			
циклоспорин/сГКС	16 (67%)	10 (29%)	0,004

не было существенных отличий в распределении по полу и возрасту, а также спектру сопутствующих заболеваний. Частота сопутствующих атопических заболеваний в двух группах достоверно не отличалась (рис. 2). Частота встречаемости одновременно 4 атопических заболеваний у пациентов составила 42 и 34% в группе дупилумаба и группе сравнения (различия не достоверны). В группе пациентов, получавших дупилумаб, чаще встречался отягощенный наследственный алергоанамнез (58% vs 31% в группе сравнения; $p=0,027$). Отмечалась тенденция ($p=0,07$) к развитию более раннего дебюта заболевания (в возрасте до 10 лет) в группе пациентов, впоследствии получавших дупилумаб (96% vs 80% в группе сравнения). Установлена повышенная потребность пациентов, впоследствии получавших дупилумаб, в назначении ранней системной иммуносупрессивной терапии циклоспорином/системными ГКС – сГКС (67% vs 29% в группе сравнения соответственно, $p=0,004$). Этот пункт требует уточнения: системная терапия циклоспорином/сГКС проводилась только до этапа деления групп. В последующем пациенты группы сравнения получали местную терапию, а сГКС назначались только в случае развития обострения. В группе дупилумаба потребности в применении сГКС не возникло.

В ходе библиографического поиска проанализированы результаты нескольких наблюдательных исследований, в которых оценивались демографические и клинические характеристики общей когорты пациентов с АтД. Краткие результаты данных исследований представлены в табл. 3 [25, 31–36]. Данные по демографическим характеристикам, полученные в настоящем исследовании, коррелируют с международными: распределение по полу было примерно одинаковым, время дебюта заболевания приходилось на детский возраст. Частота встречаемости сопутствующих атопических заболеваний также сопоставима: у взрослых пациентов преобладали АР (79 и 80% в группе дупилумаба и группе сравнения соответственно) и БА (51 и 37% в группе дупилумаба и группе сравнения соответственно).

Рис. 3. Частота встречаемости поливалентной сенсibilизации у пациентов с АтД в группе терапии дупилумабом и группе сравнения.

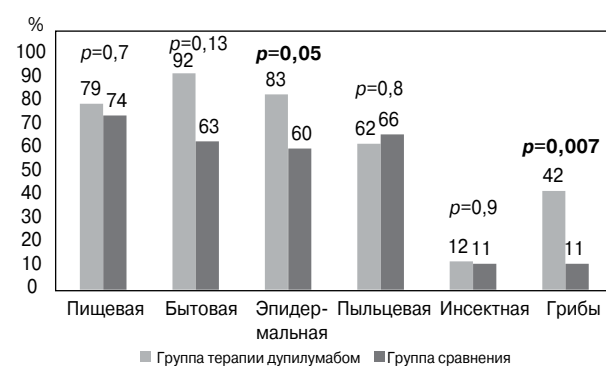
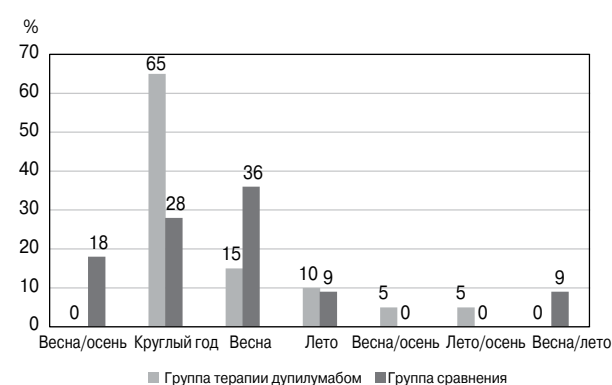


Рис. 4. Сезонность обострений атопического ринита.



Несмотря на то что распространенность БА в группе дупилумаба и группе сравнения достоверно не отличалась, у пациентов, получавших лечение дупилумабом, чаще встречалось тяжелое течение БА.

Подробно рассмотрен **спектр сенсibilизации**. Показано, что среди пациентов, включенных в группу дупилумаба, достоверно чаще встречалась сенсibilизация к круглогодичным аэроаллергенам (эпидермальная и грибковая сенсibilизация – 83%/42% vs 60%/11% соответственно в группе сравнения; $p^1=0,05/p^2=0,007$); рис. 3. При этом у пациентов, получавших дупилумаб, преобладала **поливалентная сенсibilизация**: реакция одновременно на 5 и более групп аллергенов отмечалась у 50% vs 17% пациентов группы сравнения; $p=0,027$. На основании полученных данных можно косвенно судить о том, что в группе больных, получающих дупилумаб, доминирование поливалентной сенсibilизации указывает на то, что рецидивирующее и резистентное к стандартным методам терапии течение АтД частично может быть обусловлено невозможностью полной элиминации причинно-значимых аллергенов.

АР был наиболее частым сопутствующим атопическим заболеванием у пациентов с АтД (79% в группе терапии дупилумабом, 80% в группе сравнения). Количество его обострений у пациентов, получавших дупилумаб, не зависело от времени года (рис. 4), в то время как у пациентов в группе сравнения обострения имели сезонность (учащение в весенний период), что может быть связано с началом сезона поллинииции у пациентов с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам. В группе сравнения чаще встречалась тяжелая форма АР (50% vs 11% у пациентов в группе дупилумаба и в группе сравнения соответственно, $p<0,001$).

На втором месте по распространенности сопутствующих атопических заболеваний отмечена БА (51% у пациентов в группе терапии дупилумабом vs 37% в группе сравне-

Таблица 3. Когортные исследования, демонстрирующие демографические и клинические характеристики пациентов с АтД		
Авторы, год, исследование	Число человек	Оценка параметров
C. Mortz и соавт., 2015 [31]	306	Среди пациентов, у которых во взрослом возрасте сохранялся АтД, встречались следующие atopические коморбидности: • АР – 63% • БА – 36% • экзема рук – 43% • аллергический контактный дерматит – 22%
K. Arima и соавт., 2018 [32]	1902	Среди пациентов, страдающих АтД: • наблюдалось примерно одинаковое распределение по полу (50,16 и 49,84% соответственно) • среди всех коморбидностей у пациентов со средним/тяжелым течением АтД (n=634) астма встречалась в 12,62% случаев, АР/поллиноз – в 36,91%
J. Wan и соавт., 2019 [33]	8015	Среди пациентов, включенных в регистр: • наблюдалось примерно одинаковое распределение по полу (46,6% мужчин и 53,3% женщин) • семейная история atopии наблюдалась в 77,9% случаев • среди atopических коморбидностей астма встречалась у 45,9%
S. Vaum и соавт., 2019 [34]	107	• Семейный анамнез atopии встречается чаще среди пациентов с ранним началом (33,8% vs 68,8%) • Atopia распространена чаще среди пациентов с началом АтД в детстве, чем среди пациентов с поздним началом (35,5% vs 84,8%)
C. Jo и соавт., 2020 [35]	52	Среди пациентов с АтД, получавших дупилумаб: • наблюдалось примерно одинаковое распределение по полу (54% мужчин и 46% женщин) • начало АтД в 39% случаев приходилось на младенчество, 27% – на детство, 7% – на подростковый возраст, 27% – на взрослый период • среди аллергических коморбидностей астма встречалась в 53% случаев, пищевая аллергия – 28%, АР – 18%, крапивница – 6%, аллергический конъюнктивит – 4%
J. Armario-Hita и соавт., 2019 [36]	70	Среди пациентов с АтД, получавших дупилумаб: • мужчин было 79%, поскольку женщины детородного возраста исключены из исследования • среди atopических коморбидностей чаще всего встречался АР (57%), затем астма (53%) и конъюнктивит (49%) • медиана по шкале SCORAD до лечения – 62,1 балла, по шкале EASI – 28,1 балла, после лечения в течение 24 нед оценка по SCORAD уменьшилась до 15 баллов, по EASI – до 6,5
S. Tavecchio и соавт., 2020 [25]	221	Среди пациентов, получавших дупилумаб, манифестация АтД во взрослом возрасте встречается в 27,15% случаев, в детском – 72,85%

ния). Среди кандидатов на назначение таргетной биологической терапии в первую очередь выделялись пациенты с сочетанием АтД и БА – 12 человек (51%). При этом у 5 (41,7%) больных было тяжелое течение БА. У пациентов в группе сравнения сопутствующей БА страдали 13 человек: 11 (84,6%) пациентов с легким течением БА, 2 (15,4%) пациента с течением средней степени тяжести. У пациентов, включенных далее в группу терапии дупилумабом, БА

Рис. 5. Распределение пациентов с сопутствующей БА по степени тяжести течения заболевания в группе пациентов, получавших дупилумаб, и в группе сравнения.

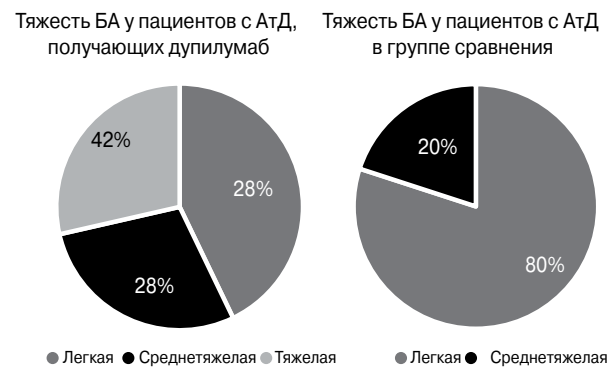
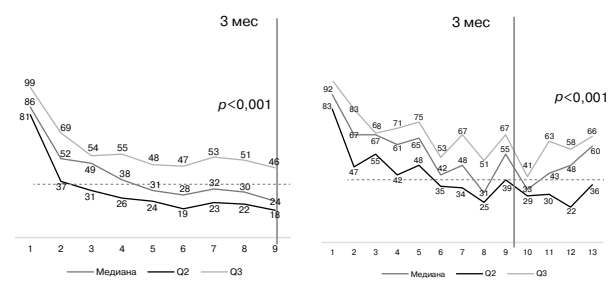


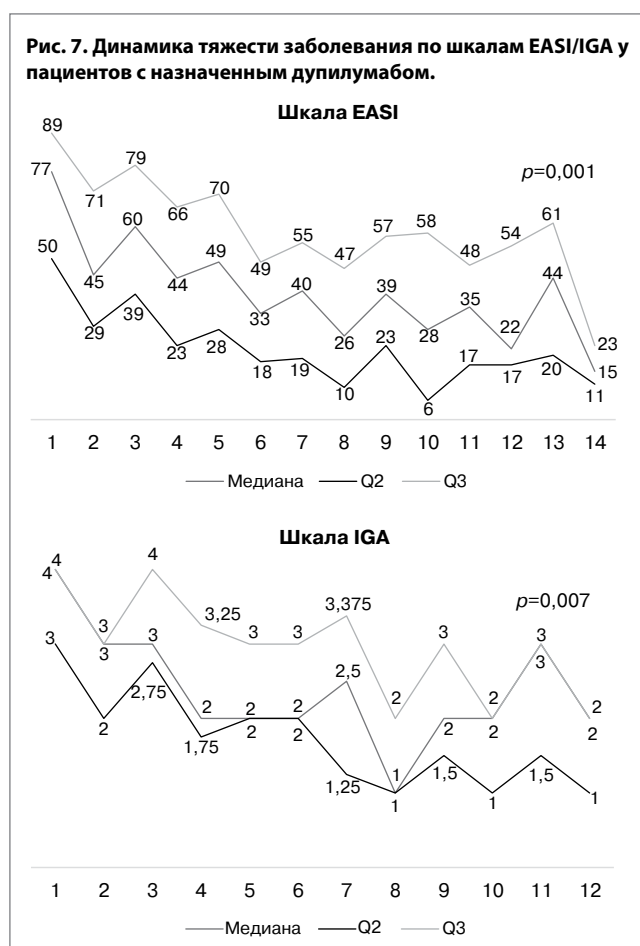
Рис. 6. Динамика тяжести заболевания по шкале SCORAD.



протекала тяжелее (средняя степень + тяжелая: 70% у пациентов в группе терапии дупилумабом vs 20% у пациентов группы сравнения; $p=0,05$). По-видимому, наличие тяжелой неконтролируемой формы БА как сопутствующего T2-ассоциированного заболевания усугубляет течение основного заболевания и препятствует достижению контролируемого течения, даже несмотря на проведенные элиминационные мероприятия и достаточный уровень приверженности пациентов терапии. Базисная ингаляционная терапия БА достоверно не различалась между двумя группами, но в группе пациентов, впоследствии получавших дупилумаб, до назначения таргетной биологической терапии требовалось назначение сГКС (3 человека), в то время как в группе сравнения потребность в данном типе лечения отсутствовала. Распределение пациентов с сопутствующей БА по степени тяжести в группах представлено на рис. 5.

Пациенты группы сравнения изначально имели сопоставимое количество баллов по шкале SCORAD с группой пациентов, впоследствии получавших дупилумаб. У пациентов группы дупилумаба положительный эффект терапии наблюдался уже после введения начальной дозы препарата. В дальнейшем в течение первых 3 мес лечения у большинства пациентов группы сравнения количество баллов по шкале SCORAD снизилось до референсных значений (менее 40 баллов). У пациентов, получавших дупилумаб, также происходило достоверное снижение ($<0,001$) тяжести поражения кожи по шкале SCORAD, но медиана значений все равно оставалась выше 40 баллов (рис. 6).

У пациентов, получавших дупилумаб, удалось достигнуть значимого снижения тяжести АтД, оцениваемой по шкалам EASI и IGA, в сравнении с исходным состоянием (рис. 7). В исследуемой группе дупилумаб продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности, а именно у 4 пациентов развился конъюнктивит, который расценен как нежелательное явление; лечение не менялось, были назначены антигистаминные препараты и ситуационно тГКС – глазные капли; местная реакция в виде умеренных покраснения и отека в месте введения препарата



отмечалась у одной пациентки, реакция купировалась самостоятельно в течение первых суток.

В группе пациентов, получающих дупилумаб, отмечена тенденция ($p=0,07$) к преобладанию более высокого исходного уровня IgE (медиана – 1502 МЕ/мл, в группе сравнения – 769 МЕ/мл), при этом абсолютное количество эозинофилов между данными группами достоверно не различалось ($p=0,4$): медиана¹ – 467 кл/мкл vs медиана² – 270 кл/мкл. Среди пациентов с повышенной чувствительностью к 4 и более группам сенсibilизирующих агентов наблюдалась тенденция более высокого уровня IgE: медиана – 2100 (IQR – 2484), а у пациентов с 1–3 факторами сенсibilизации уровень IgE был более низким: медиана – 1024 (IQR – 1968), $p=0,1$.

Из 4 пациентов с АтД, получающих дупилумаб в течение 21 нед, 3 имели сопутствующую БА, причем один из них страдал тяжелой неконтролируемой БА. На начало инициации биологической терапии оценка по шкале АСТ у данного больного составила 15 баллов. Через 21 нед терапии этот показатель возрос до 25, что свидетельствует о достижении контроля не только симптомов АтД, но и сопутствующего Т2-ассоциированного воспалительного заболевания после применения таргетной биологической терапии дупилумабом. Соответственно можно утверждать, что наличие сочетанного тяжелого заболевания со сходными патогенетическими механизмами должно учитываться при выборе таргетной биологической терапии.

Выводы

В настоящее время персонифицированная медицина при АтД находится на очень ранней стадии развития [37], поэтому, несмотря на ограниченное число представленных в данной статье наблюдений, любой объем информации по фенотипированию тяжелого АтД имеет практическое значение.

Приверженность пациента назначенной терапии важна при каждой патологии, но при АтД она приобретает исключительную значимость. Особенности лечения состоят в

скрупулезном исполнении пациентом назначений, а именно правил нанесения топических лекарственных средств, эмолентов, соблюдения элиминационных мероприятий, индивидуальной гипоаллергенной диеты, приема препаратов. Опыт показывает, что отсутствие ответа на первые ступени лечения и тяжелое течение АтД в условиях реальной клинической практики не всегда сразу же требуют назначения таргетной терапии: 3-месячный период ведения больных с тяжелым течением АтД после интенсивного обучения с последующим поддерживающим мониторингом приверженности лечению позволил достигнуть контролируемого течения заболевания у 62,9% пациентов. Результат от эффекта обучающих мероприятий может служить первоначальным тестом для подбора группы пациентов на биологическую терапию дупилумабом.

В результате сравнительного анализа определены характеристики группы пациентов, требующие назначения биологической терапии дупилумабом. Прежде всего подтверждены ставшие уже «классическими» при тяжелом АтД прогностические роли отягощенной наследственности, раннего дебюта заболевания и высоких уровней IgE.

Данные анализа сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний явились ключевым связующим звеном всех выявленных составляющих характеристик группы пациентов, подлежащих биологической терапии. Тяжелое течение БА с повышенной потребностью в сГКС достоверно преобладало в группе дупилумаба. АР как сопутствующее заболевание, в отличие от БА, протекал легче, но обострения развивались часто, а тяжелые обострения в группе сравнения были связаны с пыльцевой сенсibilизацией и носили сезонный характер. Это может быть объяснимо, с одной стороны, более легким течением сопутствующих атопических заболеваний у пациентов с тяжелым поражением кожи, а с другой стороны, – приверженностью пациентов лечению, которая в первую очередь отразилась на течении АР, но не влияла на тяжесть течения АтД.

Сочетание тяжелого АтД с сопутствующими Т2-ассоциированными воспалительными заболеваниями, обремененное поливалентной сенсibilизацией к пыльцевым, эпидермальным, грибковым аэроаллергенам, перекрестным молекулам, является причинно-значимым не только для пациентов с тяжелым течением АтД, но и для больных с сопутствующими Т2-ассоциированными воспалительными заболеваниями, что совпадает с мнением R. Fernández-Soto и соавт. [38]. Грибы способны производить чрезвычайно сложный спектр видоспецифичных и перекрестно-реактивных аллергенов, обрекая элиминационные мероприятия на провал. Грибковая сенсibilизация также способствует развитию аутореактивности против аутоантигенов из-за общих эпитопов с гомологичными грибковыми аллергенами. У пациентов с сенсibilизацией к грибам частота распространенности сопутствующих БА и АР при АтД значительно выше, чем у пациентов без сенсibilизации к грибам [39]. Известно, что грибковая аллергия связана с разновидностью хронического риносинусита (аллергический грибковый риносинусит) [40]. При эпидермальной гиперчувствительности более тяжелое течение заболевания обусловлено невозможностью полной элиминации аллергенов и постоянством их воздействия.

Заключение

Полученные данные учтены при пересмотре положения о профильной комиссии генно-инженерной биологической терапии при городском специализированном центре. Решено, что сочетание тяжелого течения АтД с тяжелой неконтролируемой БА при наличии эпидермальной и/или грибковой сенсibilизации с тенденцией расширения спектра аллергенов может быть прямым показанием для назначения дупилумаба, минуя 3-месячный этап контроля эффективности обучающих мероприятий.

Представленный в работе клинический материал требует дальнейшей систематизации и накопления. Оптимизировать процесс фенотипирования АД поможет создание клинических наблюдательных систем с последующим проведением крупномасштабных регистровых исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Атопический дерматит. Проект клинических рекомендаций. 2020 г. РААКИ. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Ссылка активна на 26.08.2021 [Атопический дерматит. Проект клинических рекомендаций. 2020 г. РААКИ. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Accessed: 26.08.2021 (in Russian)].
2. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):283-9. DOI:10.1016/j.det.2017.02.002
3. Esnault S, Benbernou N, Lavaud F, et al. Differential spontaneous expression of mRNA for IL-4, IL-10, IL-13, IL-2 and interferon gamma (IFN-gamma) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from atopic patients. *Clin Exp Immunol*. 1996;103(1):111-8.
4. Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1985;65(2):102-5.
5. Jujo K, Renz H, Abe J, et al. Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt. 1):323-31.
6. Kaminishi K, Soma Y, Kawa Y, et al. Flow cytometric analysis of IL-4, IL-13 and IFN-gamma expression in peripheral blood mononuclear cells and detection of circulating IL-13 in patients with atopic dermatitis provide evidence for the involvement of type 2 cytokines in the disease. *J Dermatol Sci*. 2002;29(1):19-25.
7. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 Suppl. 2):R7-12.
8. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol*. 2002;119(5):1096-102.
9. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):836-41.
10. Kerschlohr K, Decard S, Przybilla B, et al. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells (IDEC) in extrinsic and intrinsic atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:869-74.
11. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, et al. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1996;106(3):446-53.
12. Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, et al. TNF-alpha and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol*. 2014;134(7):1941-50.
13. Van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b2433 DOI:10.1136/bmj.b2433
14. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46-55. DOI:10.1016/j.jaci.2018.11.006
15. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020;75(12):3039-68. DOI:10.1111/all.14582
16. Belgrave DCM, Simpson A, Buchan IE, Custovic A. Atopic dermatitis and respiratory allergy: what is the link. *Curr Dermatol Rep*. 2015;4:221e227.
17. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2012;1:29-38.
18. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137:18-25.
19. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:428-33.
20. Czarnecki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1-11. DOI:10.1016/j.jaci.2018.10.032
21. Mulick AR, Allen V, Williams HC, et al. Classifying atopic dermatitis: protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics. *BMJ Open*. 2018;8(9):e023097. DOI:10.1136/bmjopen-2018-023097
22. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):558-64. DOI:10.1016/j.jaci.2017.01.008
23. Salvador JF. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88. DOI:10.18176/jiaci.013
24. Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467-74. DOI:10.1080/17512433.2018.1449642
25. Tavecchio S, Angileri L, Pozzo GF, et al. Efficacy of Dupilumab on Different Phenotypes of Atopic Dermatitis: One-Year Experience of 221 Patients. *J Clin Med*. 2020;9(9):2684. DOI:10.3390/jcm9092684
26. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48. DOI:10.1056/NEJMoa1610020
27. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1328-36. DOI:10.1016/j.jaad.2020.02.060
28. Deleuran M, Taçi D, Beck LA. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):377-88. DOI:10.1016/j.jaad.2019.07.074
29. Cork MJ, Taçi D, Eichenfield LF. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):85-96. DOI:10.1111/bjd.18476
30. Ariens LFM, Bakker DS, van der Schaft J, et al. Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(9):159-70. DOI:10.1177/2040622318773686
31. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836-45. DOI:10.1111/all.12619
32. Arima K, Gupta S, Gadkari A, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Dermatol*. 2018;45(4):390-6. DOI:10.1111/1346-8138.14218
33. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, et al. Margolis Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1292-9. DOI:10.1016/j.jaad.2019.05.016
34. Baum S, Porat S, Lyakhovitsky A, et al. Adult Atopic Dermatitis in Hospitalized Patients: Comparison between Those with Childhood-Onset and Late-Onset Disease. *Dermatology*. 2019;235(5):365-71. DOI:10.1159/000499708
35. Jo CE, Georgakopoulos JR, Ladda M, et al. Evaluation of long-term efficacy, safety, and reasons for discontinuation of dupilumab for moderate to severe atopic dermatitis in clinical practice: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1530-2. DOI:10.1016/j.jaad.2020.02.029
36. Armario-Hita JC, Pereyra-Rodríguez J, Silvestre JF, et al. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):1072-74. DOI:10.1111/bjd.18041
37. Cabanillas B, Brehler A-C, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):309-15. DOI:10.1097/ACI.0000000000000376
38. Fernández-Soto R, Navarrete-Rodríguez EM, Del-Rio-Navarro BE, et al. Allergy: Pattern of sensitization over the past 11 years. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(6):557-64. DOI:10.1016/j.aller.2018.01.005
39. Cramer R, Weichel M, Flückiger S, et al. Fungal allergies: A yet unsolved problem. *Chem Immunol Allergy*. 2006;91:121-33.
40. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:693-707.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU