

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Н.М. Ненашева¹, М.Ю. Передельская²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Городская клиническая больница № 24, Москва

Адрес для переписки:

Передельская Марина Юрьевна, concy1984@gmail.com

Ключевые слова:

тяжелая бронхиальная астма, курение табака, генно-инженерные биологические препараты, дупилумаб

Резюме

Среди лиц, страдающих бронхиальной астмой, выделяется сложная для курации категория пациентов с сопутствующим табакокурением. У курящих пациентов нередко наблюдаются плохой контроль заболевания, частые обострения, меньший эффект от применения ингаляционных глюкокортикостероидов. Статья посвящена возможности использования генно-инженерного препарата дупилумаб для достижения контроля у курящих пациентов с астмой. Рассмотрены патобиологические аспекты и изменения у пациентов, подвергающихся воздействию табачного дыма.

Для цитирования:

Ненашева Н.М., Передельская М.Ю. Возможности применения генно-инженерных биологических препаратов у курящих пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Практическая аллергология. 2023; (1): 50–55.
DOI 10.46393/27129667_2023_1_50

POSSIBILITIES OF USING GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS IN SMOKING PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

N.M. Nenasheva¹, M.Yu. Peredelskaya²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow

For correspondence:

Marina Yu. Peredelskaya, concy1984@gmail.com

Key words:

severe bronchial asthma, tobacco smoking, genetically engineered biological agents, dupilumab

Summary

Among people suffering from bronchial asthma, there is a category of patients with concomitant smoking that is difficult to manage. Patients who smoke often experience poor disease control, frequent exacerbations, and a lesser effect of inhaled glucocorticosteroids. The article is devoted to the possibility of using the genetically engineered drug dupilumab to achieve control in smoking patients with asthma. The pathobiological aspects and changes in patients exposed to tobacco smoke are considered.

For citation:

Nenasheva N.M., Peredelskaya M.Yu. Possibilities of using genetically engineered biological drugs in smoking patients with severe bronchial asthma. Practical Allergology. 2023; (1): 50–55.
DOI 10.46393/27129667_2023_1_50



Актуальность

Бронхиальная астма (БА) является одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире. Распространенность заболевания варьирует от 1 до 18% в зависимости от региона земного шара. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. число смертей, связанных с астмой, составило 445 тыс. [1]. Помимо этого, БА значительно влияет на качество жизни [2].

БА – это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся воспалением нижних дыхательных путей, индуцированным многими эндогенными или экзогенными факторами. V.M. McDonald и соавт. предложили концепцию «модифицируемых признаков», которые могут быть изменены или скорректированы, чтобы ограничить заболеваемость и улучшить течение заболевания [3]. К таким внешним факторам относят вещества, переносимые по воздуху в жилых помещениях и на рабочих местах, аэрополлютанты, аллергены и, конечно, курение сигарет.

Курение табака представляет серьезную социальную проблему, поскольку является причиной большого количества случаев преждевременной смерти. Как отмечают эксперты ВОЗ, табак ежегодно убивает больше людей, чем туберкулез, ВИЧ и малярия вместе взятые [4]. В результате взаимодействия с нижними дыхательными путями сигаретный дым оказывает негативное влияние на течение БА и эффективность ее терапии [5]. Активные курильщики, страдающие БА, более склонны к развитию фиксированной бронхиальной обструкции легких по сравнению с некурящими пациентами с астмой [6].

Среди пациентов с БА можно выделить целую когорту лиц с сопутствующей никотиновой зависимостью. Тем не менее в большинстве рандомизированных клинических исследований, посвященных терапии БА, курение сигарет по-прежнему рассматривается как критерий исключения. В связи с этим количество научных данных об эффективности применения лекарственных средств у курящих пациентов с БА ограничено. Не выработаны четкие критерии выбора наиболее эффективной терапии пациентов с БА и сопутствующим употреблением табака. К сожалению, несмотря на то, что наличие заболевания респираторного тракта должно мотивировать человека на защиту дыхательной системы от различных негативных последствий, пациенты, страдающие БА, продолжают курить.

Эпидемиология

Распространенность активного курения среди астматиков варьирует в пределах 25–35% [7]. Опрос, проведенный среди пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу астмы, пока-

зал, что 35% из них курят [8]. Согласно исследованию EGEA (Эпидемиологическое исследование генетических и экологических факторов при астме, бронхиальной гиперчувствительности и атопии), активное курение у взрослых напрямую связано с тяжестью астмы. У активных курильщиков регистрируется большее число симптомов астмы, более частые (один или более одного в день) приступы астмы (отношение шансов 2,39; 95% доверительный интервал ДИ 1,06–5,36) и более высокие показатели тяжести астмы по сравнению с никогда не курившими пациентами [7]. Курение также увеличивает смертность среди пациентов с астмой [9].

Как показало исследование N.C. Thompson и соавт., проведенное в Великобритании на когорте из 1019 пациентов с тяжелой астмой, курильщики по сравнению с никогда не курившими пациентами с тяжелой астмой имели более высокие баллы ACQ (4,1 против 2,9). Это означало худший контроль астмы и более низкое качество жизни (общие баллы AQLQ 3,0 против 3,6). Курящие пациенты с БА чаще внепланово обращались в отделения неотложной помощи и испытывали повышенный уровень тревоги и депрессии, чаще получали курсы пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) (6 по сравнению с 4 у некурящих). У курящих пациентов наблюдались более низкий уровень эозинофилов мокроты (1% против 4%), снижение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) (14 против 35 ppb) [10]. Таким образом, курящие и некурящие пациенты с астмой демонстрируют различия в типе воспаления в нижних дыхательных путях, что может оказывать существенное влияние на выбор терапии и ответ на лечение [11]. Кроме того, курение и БА в совокупности ускоряют снижение функции легких в большей степени, чем любой из факторов риска. По результатам эпидемиологического продольного исследования, в котором в течение 15-летнего периода проводилось измерение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), среднее снижение ОФВ₁ было значительнее у курящих пациентов с БА, чем у некурящих. Среднегодовое снижение ОФВ₁ у мужчин-астматиков в возрасте 40–59 лет составило 33 мл у некурящих (n = 36) и 58 мл у курильщиков (n = 150; p < 0,001) [12].

Помимо воздействия на течение болезни у пациентов, уже страдающих астмой, курение оказывает влияние на потомство. В настоящее время признано, что курение родителей и матерей повышает распространенность астмы у детей. Кроме того, показано, что употребление табака бабушкой по материнской линии может оказывать влияние на раннее начало астмы у детей [13]. Учитывая, что количество курильщиков в мире остается высоким, актуальность изучения влияния табакокурения на заболеваемость и течение БА, а также выбор стратегии терапии у таких пациентов являются крайне актуальной задачей.



Варианты терапии у курящих пациентов, страдающих бронхиальной астмой

На сегодняшний день недостаточно данных о доле курящих астматиков, достигающих хорошего контроля астмы (в соответствии с руководящими принципами GINA). Современные международные принципы лечения астмы и действующие клинические рекомендации, принятые в России, подчеркивают, что применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) является эффективной противовоспалительной терапией при БА и показано всем пациентам с БА, независимо от тяжести заболевания [14, 15]. Эта рекомендация основана на результатах клинических исследований, включавших в основном пациентов с астмой, которые никогда не курили или были бывшими курильщиками. Однако в нескольких исследованиях показано, что эффективность ГКС снижается у астматиков, которые являются активными курильщиками сигарет [16]. Тем не менее для курящих пациентов в настоящий момент не разработана отдельная схема терапии, алгоритм их лечения аналогичен таковому для всех пациентов с БА. Все группы лекарственных препаратов: ИГКС, антилейкотриеновые препараты, бета-2-агонисты длительного действия (ДДБА), м-холинолитики и их комбинации – используются в лечении курящих пациентов с БА так же, как у некурящих.

С появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) закономерно возник вопрос: как эти препараты могут помочь курящим пациентам, страдающим БА? Будут ли они эффективны у этой субпопуляции пациентов и насколько? ГИБП используются у пациентов с тяжелой БА, а именно курящие пациенты чаще демонстрируют более тяжелый характер болезни.

Сведения об эффективности биологической терапии у нынешних или бывших курильщиков с хроническими заболеваниями дыхательных путей ограничены из-за исключения таких пациентов из основных клинических испытаний. В подгруппе из 11 пациентов – нынешних или бывших курильщиков с тяжелой аллергической астмой, включенных в Австралийский реестр терапии омализумабом, моноклональным антителом против иммуноглобулина E, показано улучшение показателя ACQ, при этом не продемонстрировано влияния на функцию легких [5]. В других небольших наблюдательных исследованиях сообщается о клинических преимуществах и снижении воспалительных биомаркеров у курильщиков с сочетанием БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при лечении омализумабом [17]. Согласно данным итальянского регистра тяжелой аллергической астмы, нынешние и бывшие курильщики чаще

пользовались ингаляторами даже после шести месяцев приема омализумаба по сравнению с теми, кто никогда не курил [18]. Эти предварительные результаты свидетельствуют о том, что омализумаб может улучшить клинические исходы у нынешних и бывших курильщиков с астмой-ХОБЛ, хотя степень пользы меньше, чем у некурящих с тяжелой аллергической астмой [16].

Биомаркеры, связанные с воспалением 2-го типа, такие как повышенное содержание эозинофилов в крови, обнаруживаются у курильщиков и бывших курильщиков с астмой-ХОБЛ и у некоторых пациентов только с ХОБЛ [19]. Проведен дополнительный анализ данных двух клинических исследований, в котором проводилась терапия меполизумабом (моноклональным антителом против интерлейкина (ИЛ) 5) при тяжелой астме. В ходе исследования проанализированы результаты лечения в подгруппах пациентов с астмой-ХОБЛ или с курением в анамнезе (бывшие курильщики ≤ 10 лет). Зарегистрировано снижение частоты обострений в обеих группах [20]. ГИБП дупилумаб, направленный против двух цитокинов T2-профиля, доказал свою эффективность при тяжелой T2-астме. Дополнительный анализ результатов исследования II фазы дупилумаба у пациентов с тяжелой формой астмы показал улучшение ОФV₁ и уменьшение числа тяжелых обострений БА в подгруппе пациентов с историей курения и наличием признаков астмы-ХОБЛ [21]. Результаты этих исследований дают основание предполагать, что лечение блокатором ИЛ-5 меполизумабом и блокатором α -субъединицы рецептора к ИЛ-4 и ИЛ-13 дупилумабом может улучшить клинические исходы у пациентов с тяжелой БА, курением в анамнезе и наличием признаков астмы-ХОБЛ [16].

Влияние табакокурения на цитокины T2-профиля

Табачный дым представляет собой аэрозольную смесь более чем 7000 химических составляющих, среди которых имеются токсические вещества и свободные радикалы, играющие значимую роль в патогенезе воспаления в бронхиальном дереве. В этой связи все данные, которые помогают понять профиль этого изменения, представляют большой интерес с точки зрения последующего прогнозирования эффективности терапии. Так, в исследовании биоптата тканей бронхиального дерева у 33 пациентов (материалы биоптата получены после хирургического вмешательства по причинам, не связанным с астмой и ХОБЛ) с помощью иммуногистохимического анализа определяли уровни ИЛ-13, -4, -5 и интерферона гамма (ИФН- γ). 21 пациент курил и имел симптомы сопутствующего бронхита (кашель, выделение мокроты), двое не курили, а десять курили, но не имели признаков бронхита. Пациенты были



обследованы на наличие сопутствующей астмы и аллергии. Результаты обследования показали, что все пациенты не страдали от атопии. Основным итогом этого исследования явились доказательства повышения экспрессии ИЛ-13 и ИЛ-4 в центральных дыхательных путях курильщиков. Группа пациентов, у которых были признаки хронического бронхита, имела увеличенное количество клеток, экспрессирующих ИЛ-13 и ИЛ-4 в слизистой оболочке бронхов, в то время как количество клеток IL-5+ и ИФН- γ + было одинаковым во всех группах. У курильщиков с симптомами хронического бронхита количество ИЛ-13- и ИЛ-4-экспрессирующих клеток в подслизистой оболочке бронхов было повышенным, что свидетельствует о потенциальной роли этих цитокинов T2-профиля в гиперсекреции слизи – клинической отличительной черте хронического бронхита. Среди многих механизмов, с помощью которых вырабатывается слизь, ИЛ-13-опосредованный путь, по-видимому, важен, и, вероятно, ингибирование ИЛ-13 способно блокировать или модулировать выработку слизи [22].

Кроме того, уровень ИЛ-13 повышается у пациентов с астмой, подвергающихся негативному воздействию окружающего табачного дыма. Данный факт продемонстрирован в когорте детей с диагнозом БА, родители которых курили. С помощью техники носоглоточной аспирации были собраны выделения дыхательных путей у 24 детей с аллергической БА (возраст 6–16 лет) и 26 здоровых детей, входивших в контрольную группу. Концентрацию цитокинов измеряли иммуоферментными методами. Выявлены более высокие концентрации ИЛ-13 у пациентов, страдающих БА, чьи родители курили, по сравнению с аспиратами астматиков и пациентов контрольной группы, которые не являлись пассивными курильщиками [23]. Факту пассивного курения пациента с астмой уделяется недостаточно внимания, однако негативное воздействие окружающего табачного дыма может приводить к ухудшению течения болезни и менять воспалительный профиль в бронхиальном дереве.

Возможность применения дупилумаба у курящих пациентов с астмой

Как упоминалось выше, курение табака является важным негативным фактором воздействия на бронхиальное дерево, связанным в том числе со скоростью потери функции легких. У пациентов с БА выше риск ускоренной потери функции легких по сравнению со здоровыми людьми. Хотя возрастное снижение функции легких наблюдается у взрослых без астмы, однако у пациентов с астмой это снижение более выражено, и данный процесс может начаться в раннем детстве, особенно при неконтролируемой тяжелой БА. Особенно выраженное влияние на функцию легких оказывают обострения БА, в частности тяжелые. Курение, наряду с воздействием других аэрополлютантов, также ускоряет процесс снижения функции легких [12]. В 2022 г. опубликованы результаты анализа эффективности влияния дупилумаба на функцию легких в зависимости от наличия (≥ 1) тяжелого обострения или отсутствия обострения у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой по результатам исследования III фазы LIBERTY ASTHMA QUEST [24]. Среди участников исследования была выделена в том числе подгруппа пациентов, имевших положительную историю курения. У пациентов, перенесших обострения во время исследования, снижение функции легких наблюдалось в первые 42 дня после первого обострения в группе плацебо, но не в группе дупилумаба. Однако в группе курящих пациентов это улучшение не было значительным, именно курящие пациенты выбивались из общей тенденции [24]. Данный анализ показал, что лечение дупилумабом способствовало улучшению функции легких независимо от обострений и, по-видимому, уменьшило влияние обострений на функцию легких у пациентов, перенесших тяжелое обострение во время исследования. При интерпретации этих результатов в отношении курящих пациентов следует в первую очередь помнить, что курение в значительной степени нарушает функцию легких и приводит к необратимым изменениям стенок бронхов. Так, в исследовании влияния курения

Дупилумаб представляет собой рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело, направленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4 и ИЛ-13.

Учитывая, что ИЛ-13 играет значительную роль в T2-воспалении, в том числе индуцированном употреблением табака, выбор дупилумаба может быть оправданным у курящих пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой



у подростков и молодых взрослых с БА показано, что функция легких у таких пациентов нарушается уже в раннем возрасте и эти лица не в полной мере отвечают на применение короткодействующих бета-агонистов, у них не происходит полного восстановления проходимости бронхов, что указывает на необратимое повреждение дыхательных путей [25].

В отличие от рандомизированных клинических исследований, где курение чаще всего является критерием исключения, практикующий врач сталкивается с необходимостью назначать терапию курящим пациентам с БА. Интересны данные о применении дупилумаба в условиях реальной клинической практики у 64 французских пациентов, 30 из которых являлись курильщиками или имели историю употребления табака более десяти пачка/лет. В целом данное исследование является срезом самой сложной категории пациентов, куда вошли и курящие пациенты, и лица с сопутствующими патологиями, и даже те, кто ранее получал терапию другими биологическими препаратами (омализумаб – 84%, меполизумаб – 17%) с незначительным эффектом. Показательно, что на момент начала лечения иммуносупрессивную терапию с применением оральных стероидов получали 76% пациентов. В исследовании не стратифицировали группы курящих и некурящих пациентов и не проводили оценку эффективности в зависимости от статуса курения, но учитывая, что почти половина пациентов имела положительный табачный анамнез, общие результаты исследования могут быть показательными для всех групп больных. Как продемонстрировало это исследование реальной клинической практики, на фоне приема дупилумаба значительно улучшаются контроль астмы и функция легких, а также снижается частота обострений. Кроме этого, пациентам удалось сократить использование пероральных ГКС. Исследование проводилось в течение 12 месяцев наблюдения, и к концу 12-го месяца включенным остался 51 пациент, среди которых 37 на момент начала терапии дупилумабом принимали оральные стероиды. К концу исследования только пять пациентов получали оральные ГКС, при этом средний прирост по ОФВ₁ составил 200 мл, а среднегодовое число обострений снизилось с четырех до одного [26].

Заключение

Применение ГИБП выглядит перспективным в стратегии достижения контроля тяжелой БА, снижения частоты обострений и улучшения показателей функции легких у курящих пациентов. Первоочередным в лечении таких пациентов, конечно же, является отказ от курения, однако в реальной клинической практике достижение этого базового пункта терапии происходит далеко не у всех лиц. Кроме того, существует достаточно большая когорта пациентов с БА, вклю-

чая детей, подвергающихся негативному воздействию окружающего табачного дыма посредством пассивного курения.

В лечении как курящих, так и некурящих пациентов с БА следует опираться на клинические рекомендации и следовать принципам ступенчатой терапии. Обучение пациентов и мотивация к отказу от курения, проведение разъяснительных бесед с пациентами и их родственниками обо всех негативных последствиях употребления табака и пассивного курения играют важную роль в успешной терапии. Табакокурение относится к модифицируемым факторам, которые влияют на контроль астмы. Однако путь к отказу от сигареты может быть длительным и не всегда прямым. Даже у тех, кто встал на него, случаются срывы, и в реальной жизни модифицировать или устранить этот фактор риска не всегда возможно.

Учитывая, что такие пациенты зачастую попадают в категорию пациентов с тяжелой БА, они нуждаются в лечении высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА, длительно действующим антихолинергическим препаратом, а при наличии маркеров Т2-астмы у них может быть рассмотрена биологическая терапия. Одним из биологических препаратов, одобренных к применению у пациентов с тяжелой БА является дупилумаб, представляющий собой рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело, направленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4 и ИЛ-13, и блокирующий таким образом сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13 – ключевых цитокинов Т2-типа воспаления. Приводя к уменьшению каскада воспаления в нижних дыхательных путях пациентов с тяжелой БА, дупилумаб способствует значимому снижению числа обострений БА, улучшению функции легких, повышению контроля и сокращению дозы или полной отмене оральных ГКС у гормонозависимых пациентов. При этом дупилумаб хорошо переносится взрослыми пациентами с неконтролируемой тяжелой персистирующей и гормонозависимой БА. Таким образом, для пациента с аллергической или эозинофильной тяжелой БА, неконтролируемой высокими дозами ИГКС/ДДБА, с анамнезом тяжелых обострений в предшествующий год, или пациента, получающего оральные ГКС, с эозинофилией крови ≥ 150 кл/мкл и ≤ 1500 кл/мкл или FeNO ≥ 25 ppb, или пациента, которому требуются оральные ГКС для базисной терапии, следует рассмотреть назначение терапии дупилумабом [27].

Учитывая, что ИЛ-13 играет значительную роль в Т2-воспалении, в том числе индуцированном употреблением табака, а также в формировании ремоделирования дыхательных путей, может быть оправданным выбор именно дупилумаба у курящих пациентов с тяжелой эозинофильной БА.



Безусловно, для определения более точных показателей и формирования критериев назначения биологической терапии курильщикам необходимы дополнительные клинические исследования в условиях реальной практики. Однако существующие данные рандомизированных контролируемых исследований и наблюдения в реальной клинической практике демонстрируют, что положительные эффекты дупилумаба достижимы как у пациентов с гормонозависимой астмой, так и у курящих или бросивших курить. Следует всегда настоятельно рекомендовать и помогать пациенту с БА отказаться от курения. Данная задача должна быть первоочередной в целях достижения контроля БА у курящего пациента.

Литература

1. WHO. Astma. [Электронный ресурс] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
2. Westergaard C.G., Porsbjerg C., Backer V. The effect of Varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1416–1422.
3. Gratziou Ch., Florou A., Ischaki E. et al. Smoking cessation effectiveness in smokers with COPD and asthma under real life conditions. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 577–583.
4. WHO. WHO global report: mortality attributable to tobacco. Geneva: World Health Organization, 2012. [Электронный ресурс] <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564434>.
5. Renner A., Marth K., Patocka K. et al. Effectiveness of mepolizumab therapy in patients with severe eosinophilic asthma: Austrian real-life data. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2020; 64: 101946.
6. Maltby S., Gibson P.G., Powell H., McDonald V.M. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest.* 2017; 151 (1): 78–89. Erratum in: *Chest.* 2017; 151 (3): 730.
7. Siroux V., Pin I., Oryszczyn M.P. et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (3): 470–477.
8. Peters J.M., Avol E., Navidi W. et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 15 (1): 39–45.
9. Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15 (1): 39–45.
10. Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G. et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 82: 100916.
11. Kamga A., Rochefort-Morel C., Guen Y.L. et al. Asthma and smoking: a review. *Respir. Med. Res.* 2022; 82: 100916.
12. Lange P., Parner J., Vestbo J. et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (17): 1194–1200.
13. Bousquet J., Anto J., Auffray C. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy.* 2011; 66 (5): 596–604.
14. 2022 GINA Main Report. GINA. [Электронный ресурс] <https://ginasthma.org/gina-reports/>
15. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2021. [Электронный ресурс] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2.
16. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 822–833.
17. Tat T.S., Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *J. Asthma.* 2016; 53 (10): 1048–1050.
18. Sposato B., Scalese M., Milanese M. et al. Factors reducing omalizumab response in severe asthma. *Eur. J. Intern. Med.* 2018; 52: 78–85.
19. Tashkin D.P., Wechsler M.E. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 335–349.
20. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (11): 1062–1071.
21. Wenzel S.E., Jayawardena S., Graham N.M. et al. Severe asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease syndrome – authors’ reply. *Lancet.* 2016; 388 (10061): 2742.
22. Miotto D., Ruggieri M.P., Boschetto P. et al. Interleukin-13 and -4 expression in the central airways of smokers with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (4): 602–608.
23. Feleszko W., Zawadzka-Krajewska A., Matysiak K. et al. Parental tobacco smoking is associated with augmented IL-13 secretion in children with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (1): 97–102.
24. Papi A., Corren J., Castro M. et al. Dupilumab reduced impact of severe exacerbations on lung function in patients with moderate-to-severe type 2 asthma. *Allergy.* 2023; 78 (1): 233–243.
25. Arshad S.H., Hodgekiss C., Holloway J.W. et al. Association of asthma and smoking with lung function impairment in adolescence and early adulthood: the Isle of Wight Birth Cohort Study. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (3): 1900477.
26. Dupin C., Belhadi D., Guilleminault L. et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin. Exp. Allergy.* 2020; 50 (7): 789–798.
27. Инструкция по применению препарата Дупиксент. [Электронный ресурс] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5f4ab283-a619-4ee6-92a6-c29f6b02d4c5.

