

# Выбор терапии у курящих пациентов с бронхиальной астмой

**М.Ю. Передельская**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>, [concy1984@gmail.com](mailto:concy1984@gmail.com)

**Н.М. Ненашева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>, [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Ю.А. Передельский**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9227-6359>, [urm\\_1@mail.ru](mailto:urm_1@mail.ru)

**О.В. Себекина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>, [sebekin1@mail.ru](mailto:sebekin1@mail.ru)

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Брянская городская больница №4; 241023, Россия, Брянск, ул. Бежицкая, д. 30

## Резюме

Несмотря на кажущуюся очевидность и логичность того факта, что курение и бронхиальная астма несовместимы, многие пациенты курят. Доля курящих среди астматиков сопоставима с долей курящих в популяции. В настоящее время распространенность употребления табака в Российской Федерации остается высокой и составляет более 20%. Помимо активного курения, пациенты могут подвергаться и негативному воздействию табачного дыма путем пассивного курения. Курящие пациенты с астмой чаще имеют признаки плохого контроля заболевания, чаще обращаются по поводу обострения. Однако стратегия терапии для них не выработана. Для многих рандомизированных исследований курение пациента является критерием исключения, в связи с чем эффективность той или иной противоастматической терапии у курильщиков является недостаточно изученной. К тому же известен факт, что при курении развивается резистентность к основной противоастматической терапии — ингаляционным глюкокортикостероидам. В статье рассматривается механизм воздействия табачного дыма на легочную ткань, развитие патологических процессов под влиянием компонентов табачного дыма и возможные варианты решения проблемы. Механизм воспалительного и противовоспалительного воздействия различных компонентов табачного дыма. Особое внимание уделено роли цистеиниловых лейкотриенов в формировании воспаления в нижних дыхательных путях у курящих пациентов с астмой и возможности лечения этих пациентов антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Приводится обзор исследований, проведенных у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и подвергающихся воздействию табачного дыма, у которых в качестве терапии использовался монтелукаст. Анализируется информация о безопасности и побочных эффектах при применении препарата.

**Ключевые слова:** табакокурение, бронхиальная астма, монтелукаст, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, никотин

**Для цитирования:** Передельская М.Ю., Ненашева Н.М., Передельский Ю.А., Себекина О.В. Выбор терапии у курящих пациентов с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2021;(16):197–203. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-197-203>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Selection of therapy in smoking patients with bronchial asthma

**Marina Yu. Peredelskaya**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>, [concy1984@gmail.com](mailto:concy1984@gmail.com)

**Natalia M. Nenasheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>, [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Yuri A. Peredelskiy**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9227-6359>, [urm\\_1@mail.ru](mailto:urm_1@mail.ru)

**Oksana V. Sebekina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>, [sebekin1@mail.ru](mailto:sebekin1@mail.ru)

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> Bryansk City Hospital No. 4; 30, Bezhitskaya St., Bryansk, 241023, Russia

## Abstract

Despite the evidence and logical fact that smoking and asthma are incompatible, many patients are smoke. The proportion of smokers among asthmatics is comparable to the proportion of smokers in the population. The proportion of smokers among asthmatics is comparable to the proportion of smokers in the population. Currently, the prevalence of tobacco use in the Russian Federation remains high at over 20%. In addition to active smoking, patients may be exposed to the negative effects of tobacco smoke through secondhand smoke. Smokers with asthma are more likely to have signs of poor disease control, and are more likely to seek exacerbation. However, a therapy strategy for them has not been worked out. For many randomized trials, patient smoking is the exclusion criterion, and therefore the effectiveness of a particular anti-asthma therapy in smokers is poorly understood. In addition, it is a known fact that smoking develops resistance to the main anti-asthma therapy, inhalation glucocorticosteroids. The article discusses the mechanism of exposure to tobacco smoke on lung tissue, the development of pathological processes under the influence of components of tobacco smoke and possible solutions to the problem. The mechanism of inflammatory and anti-inflammatory effects of various components of tobacco smoke. Particular attention is paid to the role of cysteinyl leukotrienes in the formation of inflammation in the lower respiratory tract in smoking patients with asthma and the possibility of treating these patients with

leukotriene receptor antagonists. A review of studies conducted in patients with bronchial asthma and exposure to tobacco smoke in whom montelukast was used as therapy is presented. Provides information on the safety and side effects of the drug.

**Keywords:** tobacco smoke, bronchial asthma, montelukast, leukotriene receptor antagonists, nicotine

**For citation:** Peredelskaya M.Yu., Nenasheva N.M., Peredelskiy Yu.A., Sebekina O.V. Selection of therapy in smoking patients with bronchial asthma. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):197–203. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-197-203>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Понимание механизмов воспаления дыхательных путей имеет центральное значение для представления о патофизиологии бронхиальной астмы (БА), с ее последующим лечением, направленным на изменение этого воспаления и его последствий. Взаимосвязь между курением сигарет и воспалением дыхательных путей описана, но относительно мало данных о потенциальном влиянии курения на воспаление астматических дыхательных путей и его лечение. Хотя курение сигарет свойственно как людям с астмой, так и без нее и распространенность курения в группе пациентов с астмой схожа с распространенностью среди населения в целом, исследования в области астмы, как правило, сосредоточены на лицах, которые никогда не курили. Вместе с тем появились доказательства того, что курение может привести к снижению эффективности кортикостероидов при астме [1]. Настоящая статья рассматривает связь между астмой и курением сигарет, уделяя особое внимание влиянию потребления табака на ответ пациента на противоастматическую терапию.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на логичное предположение, что пациент с заболеванием респираторного тракта, и в первую очередь бронхиальной астмой, будет избегать табачного дыма, статистические данные указывают на то, что распространенность активного курения среди людей с астмой примерно такая же, как и среди населения в целом. Согласно статистическим данным, в 2018 г. в России распространенность употребления табака лицами старше 15 лет составила 22%<sup>1</sup>. Распространенность активного курения среди астматиков варьирует в пределах 25–35% [1, 2]. Проведенный опрос среди пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу астмы, показал, что 35% из них курят [3]. Курение также увеличивает смертность среди пациентов с астмой [4].

Как показало исследование, проведенное в Великобритании N. Thompson et al. на когорте из 1 019 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 более плохой контроль астмы и более низкое качество жизни

(общие баллы AQLQ 3,0 против 3,6). Курящие пациенты с БА имели большее количество внеплановых посещений отделения неотложной помощи и повышенный уровень тревоги и депрессии и чаще получали курсы пероральных глюкокортикостероидов (6 по сравнению с 4 у некурящих), более низкий уровень эозинофилов мокроты (1% против 4%), более низкое значение оксида азота в выдыхаемом воздухе FeNO (14 против 35 ppb) [5]. Таким образом, курящие и некурящие пациенты с астмой демонстрируют различия по воспалительным профилям, что будет оказывать существенное влияние на выбор терапии и ответ на лечение.

Курение имеет ряд известных эффектов на активность лекарств и их метаболизм, в первую очередь это касается ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Курящие пациенты с астмой демонстрируют сниженный эффект ИГКС. Основным механизмом развития низкого ответа и относительной резистентности на ИГКС считается снижение активности деацетилазы гистонов и увеличение связывания рецепторов с ГКС, повышение экспрессии рецепторов ГКР-β, которые не связывают лиганд и не могут трансактивировать глюкокортикоидчувствительные гены [6]. Есть различия в характере воспаления дыхательных путей у людей с астмой, которые курят, по сравнению с некурящими астматическими пациентами. Существуют данные, что после отказа от курения кортикостероидная чувствительность у пациентов восстанавливается.

Табачный дым и курение являются триггерами обострения бронхиальной астмы<sup>2</sup>, поэтому мотивация пациента к отказу от курения представляется важной задачей в практике специалиста. Однако от момента мотивации до момента прекращения курения пациент преодолевает определенный путь, во время которого необходимо обеспечить адекватный контроль его заболевания.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВЛИЯНИЯ ТАБАЧНОГО ДЫМА НА ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПАЦИЕНТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Какие же механизмы воспаления происходят в бронхиальном дереве у курящего пациента с астмой? И на какие из звеньев можно воздействовать для улучшения контроля заболевания?

Табачный дым представляет собой аэрозольную смесь более чем 7 000 химических составляющих, среди кото-

<sup>1</sup> Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС), государственная статистика ЕМИСС (fedstat.ru) (дата обращения 09.07.2021).

<sup>2</sup> Global Initiative for Asthma. GINA Full Report 2021 Front Cover ONLY (ginasthmktqa.org).

● **Таблица.** Компоненты табачного дыма, воздействующие на бронхолегочную систему

● **Table.** Components of tobacco smoke affecting the bronchopulmonary system

Агент	Концентрация, мкг/сиг	Токсичность
Аммоний	10–130	Раздражает респираторный тракт
Оксид азота	100–600	Способствует возникновению воспалительного процесса в легких
Цианид водорода	400–500	Высокотоксичен, угнетает легочный клиренс
Цианид сульфата	10–90	Раздражает респираторный тракт
Акролеин	60–140	Цилиатоксичен, угнетает легочный клиренс
Метанол	100–250	Токсичен для дыхания и фагоцитоза
Пиридин	16–40	Раздражает респираторный тракт

рых имеются токсические вещества и свободные радикалы, играющие значимую роль в патогенезе воспаления в бронхиальном дереве (табл.) [7, 8].

При попадании табачного дыма в просвет бронхов его компоненты вступают в химические реакции, которые приводят в действие различные патологические процессы. Соединения табачного дыма непосредственно влияют на клетки легочной ткани, запуская в них провоспалительные, цитотоксические, мутагенные и канцерогенные процессы. Одним из основных механизмов развития воспаления является окислительный стресс, который приводит к дисбалансу оксидантно-антиоксидантной системы [9]. При этом снижается синтез эластина и коллагена и происходит разрушение структуры внеклеточного матрикса, прямое повреждение липидов, белков, нуклеиновых кислот [8]. При повышении уровня активных форм кислорода появляется угнетение антипротеаз (например, альфа<sub>1</sub>-антитрипсина) и повышение металлопротеаз [10]. Под воздействием табачного дыма снижается уровень глутатиона, который является важным звеном в антиоксидантной защите легких [11]. В макрофагах стенки бронха происходит повышенная выработка интерлейкина-1, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли за счет активации провоспалительных генов, что также способствует развитию воспалительного процесса [12]. Под воздействием сигаретного дыма изменяется сократительная способность дыхательной мускулатуры, функциональная активность бета-адренорецепторов бронхиального дерева, снижается выработка иммуноглобулина А, лизоцима [13].

Под действием компонентов табачного дыма снижается активность ресничек мерцательного эпителия, со временем происходит метаплазия клеток слизистой бронхов, увеличивается количество бокаловидных клеток, в т. ч. в дистальных отделах бронхов, что, в свою очередь, приводит к гиперсекреции мокроты с изменением ее реологии и формированию мукоцилиарной дисфункции [9, 14]. Таким образом, хроническое воздействие табачного дыма приводит к необратимым морфологическим и функцио-

нальным изменениям в дистальных отделах бронхов, результатом которых становится дыхательная недостаточность, тяжело поддающаяся лечению. Есть доказательства, что курение табака повышает риски развития инфекций дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila* [15].

Однако у табачного дыма есть не только провоспалительная активность — было продемонстрировано и иммуносупрессивное влияние никотина. Эффекты последнего: снижение продукции ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. На макрофагах и Т-клетках описан никотиновый рецептор ацетилхолина, активация которого приводила к уменьшению секреции провоспалительных цитокинов, в частности TNF-α, IL-1 и IL-6, в то время как на производство противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, не влияет [16]. По данным исследования E. Nizri, активация этого рецептора приводит к иммуномодулирующему эффекту: смещению иммунного ответа в сторону Th2-клеток за счет подавления Th1 и Th17 [17]. При этом у пациентов с длительным воздействием сигаретного дыма было выявлено увеличение Th1 и Th17 в альвеолярном лаваже [18]. Вместе с этим происходит подавление Th1-ответа наряду с усилением Th2-иммунного ответа [19]. Также есть данные, что никотин повышает секрецию кортикостероидов за счет активации гипоталамо-гипофизарной системы [20]. Еще один компонент табачного дыма — акролеин способствует нейтрофильному пути воспаления в дыхательных путях, при этом он же может быть причиной появления гиперчувствительности к аллергенам [21]. В экспериментальной модели астмы показано, что совместное воздействие табачного дыма и овальбумина приводило к преобладанию Th2-воспаления. В совокупности, несмотря на убедительные данные, указывающие на то, что хроническое воздействие сигаретного дыма повышает Th1-ответ, который имеет большое значение в развитии и прогрессировании хронического бронхита и ХОБЛ, имеются данные, указывающие на смещение иммунных реакций по Th2-типу, имеющих решающее значение для аллергической сенсибилизации и развития астмы [22].

## ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У КУРИЛЬЩИКОВ

Точные механизмы влияния каждого элемента табачного дыма активно изучаются в зависимости от свойства конкретного компонента и его воздействия на отдельные клетки легочной ткани. Продemonстрирована повышенная восприимчивость курильщиков ко многим инфекционным заболеваниям [23], а также появление относительной стероидной резистентности у курящих пациентов с бронхиальной астмой [24].

В исследовании, проведенном на когорте пациентов в Японии (было опрошено 1 756 людей, страдающих бронхиальной астмой), продемонстрировано, что курильщикам необходим больший объем лекарственных препаратов для контроля бронхиальной астмы. Тройная комбинация (ингаляционный кортикостероид, длительно дей-

ствующий бета<sub>2</sub>-агонист и антихолинергический препарат) использовалась чаще у курящих астматиков по сравнению с некурящими (9,8% против 3,3%,  $p < 0,01$ ) или бывшими курильщиками (9,8% против 4,0%,  $p < 0,01$ ) [25].

Относительно немногие исследования были сосредоточены на анализе влияния курения сигарет на результаты контроля астмы и воспаления дыхательных путей у пациентов с астмой.

В 2007 г. были опубликованы результаты многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого перекрестного исследования 44 некурящих и 39 легких курильщиков с легкой астмой, которые получали для лечения два раза в день ингаляционный беклометазон и один раз в день пероральный монтелукаст (в исследовании использовался оригинальный лекарственный препарат Сингуляр). Результаты этого исследования продемонстрировали у курящих пациентов ослабленную реакцию на ингаляционный препарат беклометазон. Беклометазон значительно снижал эозинофилы мокроты и эозинофильный катионный белок (ЕСР) как у курильщиков, так и у некурящих, но ОФВ<sub>1</sub> (170 мл,  $p = 0,0003$ ) увеличивался только у некурящих. Монтелукаст же влиял на функцию легких, значительно увеличивая ПСВ по электронному пикфлоуметру у курильщиков (12,6 л/мин,  $p = 0,002$ ), но не у некурящих пациентов [26].

В настоящий момент для курящих пациентов существует проблема: активное курение или длительное курение в прошлом считается критерием исключения из большинства рандомизированных клинических исследований. А рекомендации по лечению астмы зачастую сводятся к отказу от курения. Нет единого регламента и стратегии по терапии у курящих пациентов с астмой, однако в клинической практике существует постоянная потребность в оказании помощи таким пациентам как на базисном, так и экстренном уровне, тем более что в связи с курением ухудшается течение заболевания, и эта категория пациентов создает большую нагрузку на систему здравоохранения. Применение биологической терапии у курящих пациентов мало изучено в связи с особенностями проведения клинических исследований, из которых такие пациенты были исключены.

Согласно мнению экспертов и данным наблюдательных исследований, прекращение курения и стандартная терапия, применяемая для лечения некурящих пациентов, оказывают положительный терапевтический эффект на курящих. Отмечается снижение ответа на ингаляционные кортикостероиды и наличие эффекта при применении антагонистов рецепторов цистеиниловых лейкотриенов. Предварительные результаты показывают, что низкие дозы теофиллина, статинов и биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб и дупилумаб) могут улучшить клинический исход у курящих астматиков [27].

Возможность применения для терапии астмы у курильщиков комбинированного препарата ИГКС/ДДБА в режиме SMART не оговаривается в последней версии рекомендаций GINA, отсутствуют исследования, изучающие этот вариант лечения, однако представляется разумным, что нынешние или бывшие курильщики не должны быть

исключены из этой новой рекомендации GINA и могут использовать указанный метод лечения [28].

Монтелукаст (Сингуляр), антагонист лейкотриеновых рецепторов, представляет собой еще один вариант базисной терапии астмы. Исследование, проведенное D. Price et al. с участием пациентов, страдающих астмой и являющихся активными курильщиками, показало значительный положительный эффект от лечения монтелукастом (10 мг в день) в течение 6 мес. по сравнению с плацебо. Этот эффект был сопоставим с применением 250 мкг флутиказона пропионата два раза в день. Тем не менее пациенты с историей курения более 11 пачка/лет демонстрировали лучшие результаты с монтелукастом, чем с флутиказона пропионатом. Объяснение этих показателей, по-видимому, заключается в том, что более интенсивное воздействие табачного дыма вызывает повышенный синтез лейкотриенов. В исследовании оценивалось в первую очередь изменение среднего количества дней контроля БА, и контроль заболевания значительно улучшился у пациентов, получавших флутиказон и монтелукаст по сравнению с плацебо, разница между монтелукастом и флутиказоном не была существенной. В подгруппе курящих более 11 лет пациентов была выявлена статистически значимая разница по улучшению показателей ОФВ<sub>1</sub> среди тех, кто принимал монтелукаст, по сравнению с флутиказоном, особенно эта разница диагностировалась после 5 и 6 мес. терапии [29].

Эффект тиотропия бромид, ингаляционного антихолинергического препарата, сопоставим у курильщиков и некурящих пациентов с астмой, что было продемонстрировано улучшением функции легких в обеих группах пациентов [30].

Применение фенотипирования и эндотипирования астмы и заболеваний дыхательных путей, вызванных курением, должно привести к более целенаправленной терапии.

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ПАССИВНОМ КУРЕНИИ

Одним из перспективных направлений в астме является изучение метаболизма лейкотриенов. Цистеинил лейкотриены – группа медиаторов воспаления (лейкотриен C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>), относящихся к центральным медиаторам в патофизиологии астмы. По уровню лейкотриена E<sub>4</sub>, выделяемого с мочой (конечного продукта метаболизма цистеинил лейкотриенов), можно судить об уровне образования в организме цистеинил лейкотриенов. В моделях на животных было продемонстрировано, что курение сигарет увеличивает выделение лейкотриена E<sub>4</sub> [31]. Это было подтверждено в исследованиях на людях: у курящих пациентов с астмой увеличивается выделение с мочой этого метаболита [32]. Эти данные указывают на потенциальный успех в терапии астмы у курящих пациентов на фоне применения монтелукаста.

Учитывая, что пассивное курение по своим негативным эффектам не уступает активному курению, – группой риска становятся дети, страдающие астмой, чьи родители



курят. У этой категории пациентов также было выявлено повышение уровня лейкотриена E4 в моче [33]. Исследование R. Gill et al. было проведено на группе 40 детей школьного возраста, чьи родители являлись курильщиками. Несмотря на то что родители утверждали, что не курят дома, у детей отмечались признаки воздействия сигаретного дыма, как то: повышение уровня лейкотриена E4 и котинина в моче. Однако было зафиксировано, что в группе детей, получавших в качестве терапии монтелукаст (использовался оригинальный препарат Сингуляр), был значимо ниже уровень выделяемого лейкотриена E4. Дети, являющиеся пассивными курильщиками, также демонстрируют эффект стероидрезистентности [34]. Так же как и взрослые, дети, подвергающиеся воздействию табачного дыма, чаще демонстрируют недостаточный контроль бронхиальной астмы, большую потребность в бронхолитиках короткого действия. В исследовании N. Rabinovitch показан положительный эффект применения монтелукаста в виде улучшения контроля БА в группе детей с повышенным уровнем лейкотриена E4 в моче по сравнению с группой плацебо. В этом же исследовании была отмечена особенность: в группе детей, у которых исходно был относительно низкий уровень оксида азота в сравнении с выделяемым с мочой лейкотриеном E4, было больше фактов использования препаратов скорой помощи. Также была продемонстрирована корреляция между положительным ответом на монтелукаст и интенсивностью воздействия окружающего табачного дыма [35].

## БЕЗОПАСНОСТЬ МОНТЕЛУКАСТА

Монтелукаст широко применяется в клинической практике, как у взрослых, так и у детей. По мере накопления опыта применения препарата стали появляться отдельные сообщения о нейropsychических отклонениях в виде нарушения сна, агрессии, повышенного волнения и т. п., которые потенциально расценивались как связанные с применением препарата. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выразило беспокойство по поводу потенциальных нейropsychических побочных эффектов при применении монтелукаста<sup>3</sup>, что нашло отражение в последней версии GINA-2021. В связи с возникающими у врачей и пациентов вопросами о возможности применения лекарственного препарата РААКИ выпустило заключение экспертов по вопросам безопасности и возможности применения монтелукаста. В нем указывается, что монтелукаст является безопасным лекарственным препаратом, связанным с появлением лишь нескольких побочных реакций, соотносимых с таковыми при использовании плацебо<sup>4</sup>. Общая распространенность нежела-

тельных побочных реакций по результатам клинических исследований свидетельствует, что она сопоставима с плацебо, и назначение монтелукаста в качестве дополнительной терапии не увеличивает частоту этих реакций по сравнению с терапией ИГКС и ДДБА<sup>4</sup> [36]. Хотя монтелукаст обычно хорошо переносится, при ретроспективном когортном исследовании были выявлены единичные случаи нежелательных реакций в виде раздражительности и нарушения сна [37]. По мнению экспертов, назначение монтелукаста пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению, следует избегать. По рекомендации FDA при назначении монтелукаста в педиатрической практике необходимо предупредить родителей о потенциальной возможности появления гиперреактивности и нарушения сна.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Категория курящих пациентов, страдающих бронхиальной астмой, является крайне сложной для подбора терапии, тем более что в большинстве рандомизированных клинических исследований они являются группой исключения. Существует малое количество исследований, направленных на оценку эффективности тех или иных методов терапии для таких пациентов. Для них нет четких рекомендаций по выбору базисной и экстренной терапии. Эта категория пациентов является сложной для всей системы здравоохранения в связи с неадекватным контролем, частыми обострениями и обращениями за экстренной помощью, необходимостью использования большего объема терапии. Первоочередным в лечении таких пациентов, конечно же, является отказ от курения, однако с учетом реальной клинической практики достижение этого пункта лечения происходит далеко не у всех лиц. Кроме того, существует достаточно большая когорта пациентов с астмой, включая детей, подвергающихся негативному воздействию окружающего табачного дыма посредством пассивного курения. Для них стратегия лечения также остается туманной.

В первую очередь при выборе терапии пациенту с любой бронхиальной астмой следует ориентироваться на национальные клинические рекомендации, которые включают возможность применения не только ИГКС, но и антагонистов лейкотриеновых рецепторов, в частности монтелукаста (Сингуляр). С учетом особенностей и механизма воспаления у курящих пациентов с астмой терапия монтелукастом в качестве монотерапии при легкой форме заболевания или в качестве комбинации с ИГКС или ИГКС/ДДБА при среднетяжелой форме болезни может быть потенциально эффективна в достижении контроля астмы у этой категории пациентов. Такая тактика терапии может иметь успех, особенно в условиях, когда есть трудности в увеличении дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, или в педиатрической практике. 

<sup>3</sup> FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Available at: FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis | FDA.

<sup>4</sup> Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ненашева Н.М., Астафьева Н.Г., Бельтюков Е.К., Демко И.В. и др. Заключение экспертов РААКИ «Антилейкотриеновые препараты: эффективность и безопасность» в вопросах и ответах. 2021. Режим доступа: [http://en.raaci.ru/education/national\\_guidelines/693.html](http://en.raaci.ru/education/national_guidelines/693.html).

## Список литературы

- Livingston E., Thomson N.C., Chalmers G.W. Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs*. 2005;65(11): 1521–1536. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565110-00005>.
- Peters J.M., Avol E., Navidi W., London S.J., Gauderman W.J., Lurmann F. 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;159(3):760–767. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9804143>.
- Silverman R.A., Boudreaux E.D., Woodruff P.G., Clark S., Camargo C.A.Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest*. 2003;123(5):1472–149. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1472>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1):39–45. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da894>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G., Bucknall C., Niven R.M., Brightling C.E. et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1008–1016. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1574>.
- Ненасева Н.М. Курение и бронхиальная астма. *Астма и аллергия*. 2013;(1):28–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kurenie-i-bronhialnaya-astma/viewer>.
- Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Безвредных форм табачных изделий не бывает. *Астма и аллергия*. 2012;(4):3–6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezvednyh-form-tabachnyh-izdeliy-ne-byvaet>.
- Smith C.J., Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(7):637–646. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00051-X](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00051-X).
- Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. *Респираторная медицина. Руководство*. В 2 томах. Т. 2. М.: Литтерра; 2017.
- MacNee W., Tudor R.M. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;15;(6):527–531. <https://doi.org/10.1513/pats.200905-027DS>.
- Gilmour P.S., Donaldson K., MacNee W. Overview of the antioxidant pathways in relation to effects of air pollution. *European respiratory monograph*. 2002;7:241–261.
- Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36(1):95–109. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2003.36.1.095>.
- Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;(6):11–15. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vlianie-tabachnogo-dyma-na-organy-dyhaniya/viewer>.
- Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания. *ПМЖ*. 2008;(22):1477. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelynykh\\_putey/Tabakokurenije\\_i\\_bolezni\\_organov\\_dyhaniya](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Tabakokurenije_i_bolezni_organov_dyhaniya).
- Bagaitkar J., Demuth D.R., Scott D.A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis*. 2008;4(1):12. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-4-12>.
- Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458–462. <https://doi.org/10.1038/35013070>.
- Nizri E., Irony-Tur-Sinai M., Lory O., Orr-Urtreger A., Lavi E., Brenner T. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2009;183(10):6681–6688. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902212>.
- Harrison O.J., Foley J., Bolognese B.J., Long E. 3rd, Podolin P.L., Walsh P.T. Airway infiltration of CD4+ CCR6+ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunol Lett*. 2008;121(1):13–21. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.07.011>.
- Shaler C.R., Horvath C.N., McCormick S., Jeyanathan M., Khera A., Zganiacz A. et al. Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE*. 2013;8:e59185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059185>.
- Seyler L.E.Jr., Fertig J., Pomerleau O., Hunt D., Parker K. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci*. 1984;34(1):57–65. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90330-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90330-8).
- O'Brien E., Spiess P.C., Habibovic A., Hristova M., Bauer R.A., Randall M.J. et al. Inhalation of the reactive aldehyde acrolein promotes antigen sensitization to ovalbumin and enhances neutrophilic inflammation. *J Immunotoxicol*. 2016;13(2):191–197. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1033571>.
- Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):1033. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051033>.
- Stämpfli M.R., Anderson G.P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):377–384. <https://doi.org/10.1038/nri2530>.
- Stapleton M., Howard-Thompson A., George C., Hoover R.M., Self T.H. Smoking and Asthma. *J Amer Board Fam Med*. 2011;24(3):313–322. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.03.100180>.
- Saito H., Tsuchiya K., Chiba S., Ogata T., Imase R., Yagi T. et al. Treatment of asthma in smokers: A questionnaire survey in Japanese clinical practice. *Respir Invest*. 2019;57(2):126–132. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.11.001>.
- Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J. et al. National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783–790. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1746OC>.
- Thomson N.C. Challenges in the management of asthma associated with smoking-induced airway diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(14): 1565–1579. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1515912>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R. GINA recommendations in adults with symptomatic mild asthma and a smoking history. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1902043. <https://doi.org/10.1183/13993003.02043-2019>.
- Price D., Popov T.A., Bjerrmer L., Lu S., Petrovic R., Vandormael K. et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):763–771. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.673>.
- Yoshida M., Kaneko Y., Ishimatsu A., Komori M., Iwanaga T., Inoue H. Effects of tiotropium on lung function in current smokers and never smokers with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;42:7–12. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.11.004>.
- Saareks V., Riutta A., Alanko J., Ylitalo P., Parviainen M., Mucha I. et al. Clinical pharmacology of eicosanoids, nicotine induced changes in man. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51(4):631–642. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11192937>.
- Gaki E., Papatheodorou G., Ischaki E., Grammenou V., Papa I., Loukides S. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD – the effect of smoking habit. *Respir Med*. 2007;101(4):826–832. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.031>.
- Gill R., Krishnan S., Dozor A.J. Low-level environmental tobacco smoke exposure and inflammatory biomarkers in children with asthma. *J Asthma*. 2014;51(4):355–359. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.823446>.
- Kobayashi Y., Bossley C., Gupta A., Akashi K., Tsartsali L., Mercado N. et al. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest*. 2014;145(2):305–312. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0835>.
- Rabinovitch N., Strand M., Stuhlman K., Gelfand E.W. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1365–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.016>.
- Ненасева Н.М. Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2017;(18):44–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-44-55>.
- Benard B., Bastien V., Vinet B., Yang R., Krajinovic M., Ducharme F.M. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700148. <https://doi.org/10.1183/13993003.00148-2017>.

## References

- Livingston E., Thomson N.C., Chalmers G.W. Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs*. 2005;65(11): 1521–1536. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565110-00005>.
- Peters J.M., Avol E., Navidi W., London S.J., Gauderman W.J., Lurmann F. 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;159(3):760–767. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9804143>.
- Silverman R.A., Boudreaux E.D., Woodruff P.G., Clark S., Camargo C.A.Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest*. 2003;123(5):1472–149. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1472>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1):39–45. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da894>.
- Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G., Bucknall C., Niven R.M., Brightling C.E. et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1008–1016. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1574>.
- Nenasheva N.M. Smoking and bronchial asthma. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2013;(1):28–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kurenie-i-bronhialnaya-astma>.

7. Antonov NS, Sakharova GM. There are no harmless forms of tobacco products. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2012;4(3):3–6. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezvednyh-form-tabachnyh-izdeliy-ne-byayet>.
8. Smith C.J., Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(7):637–646. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00051-X](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00051-X).
9. Chuchalin A.G., Sakharova G.M., Antonov N.S. *Respiratory Medicine. Manual*. In two volumes. Vol. 2. Moscow: Litterra; 2017. (In Russ.)
10. MacNee W., Tudor R.M. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;15;6(6):527–531. <https://doi.org/10.1513/pats.200905-027DS>.
11. Gilmour P.S., Donaldson K., MacNee W. Overview of the antioxidant pathways in relation to effects of air pollution. *European respiratory monograph*. 2002;7:241–261.
12. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36(1):95–109. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2003.36.1.095>.
13. Krasnova Yu.N. Effects of tobacco smoke on the respiratory system. *Sibirskii meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;6(11):11–15. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-tabachnogo-dyma-na-organy-dyhaniya/viewer>.
14. Chuchalin A.G. Tobacco and respiratory diseases. *RMJ*. 2008;22:1477. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelynykh\\_putey/Tabakokurenije\\_i\\_bolezni\\_organov\\_dyhaniya](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Tabakokurenije_i_bolezni_organov_dyhaniya).
15. Bagaitkar J., Demuth D.R., Scott D.A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis*. 2008;4(1):12. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-4-12>.
16. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458–462. <https://doi.org/10.1038/35013070>.
17. Nizri E., Irony-Tur-Sinai M., Lory O., Orr-Urtreger A., Lavi E., Brenner T. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2009;183(10):6681–6688. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902212>.
18. Harrison O.J., Foley J., Bolognese B.J., Long E. 3<sup>rd</sup>, Podolin P.L., Walsh P.T. Airway infiltration of CD4<sup>+</sup> CCR6<sup>+</sup> Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunol Lett*. 2008;121(1):13–21. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.07.011>.
19. Shaler C.R., Horvath C.N., McCormick S., Jeyanathan M., Khara A., Zganiacz A. et al. Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE*. 2013;8:e59185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059185>.
20. Seyler L.E.Jr., Fertig J., Pomerleau O., Hunt D., Parker K. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci*. 1984;34(1):57–65. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90330-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90330-8).
21. O'Brien E., Spiess PC., Habibovic A., Hristova M., Bauer R.A., Randall M.J. et al. Inhalation of the reactive aldehyde acrolein promotes antigen sensitization to ovalbumin and enhances neutrophilic inflammation. *J Immunotoxicol*. 2016;13(2):191–197. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1033571>.
22. Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):1033. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051033>.
23. Stämpfli M.R., Anderson G.P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):377–384. <https://doi.org/10.1038/nri2530>.
24. Stapleton M., Howard-Thompson A., George C., Hoover R.M., Self T.H. Smoking and Asthma. *J Amer Board Fam Med*. 2011;24(3):313–322. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.03.100180>.
25. Saito H., Tsuchiya K., Chiba S., Ogata T., Imase R., Yagi T. et al. Treatment of asthma in smokers: A questionnaire survey in Japanese clinical practice. *Respir Investig*. 2019;57(2):126–132. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.11.001>.
26. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J. et al.; National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783–790. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1746OC>.
27. Thomson N.C. Challenges in the management of asthma associated with smoking-induced airway diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(14):1565–1579. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1515912>.
28. Thomson N.C., Chaudhuri R. GINA recommendations in adults with symptomatic mild asthma and a smoking history. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1902043. <https://doi.org/10.1183/13993003.02043-2019>.
29. Price D., Popov T.A., Bjerner L., Lu S., Petrovic R., Vandormael K. et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):763–771. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.673>.
30. Yoshida M., Kaneko Y., Ishimatsu A., Komori M., Iwanaga T., Inoue H. Effects of tiotropium on lung function in current smokers and never smokers with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;42:7–12. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.11.004>.
31. Saareks V., Riutta A., Alanko J., Ylitalo P., Parviainen M., Mucha I. et al. Clinical pharmacology of eicosanoids, nicotine induced changes in man. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51(4):631–642. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11192937>.
32. Gaki E., Papatheodorou G., Ischaki E., Grammenou V., Papa I., Loukides S. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD – the effect of smoking habit. *Respir Med*. 2007;101(4):826–832. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.031>.
33. Gill R., Krishnan S., Dozor A.J. Low-level environmental tobacco smoke exposure and inflammatory biomarkers in children with asthma. *J Asthma*. 2014;51(4):355–359. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.823446>.
34. Kobayashi Y., Bossley C., Gupta A., Akashi K., Tsartsali L., Mercado N. et al. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest*. 2014;145(2):305–312. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0835>.
35. Rabinovitch N., Strand M., Stuhlman K., Gelfand E.W. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1365–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.016>.
36. Nenashva N.M. The role of antileukotriene drugs in achieving control of bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;18(4):44–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-44-55>.
37. Benard B., Bastien V., Vinet B., Yang R., Krajnovic M., Ducharme F.M. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700148. <https://doi.org/10.1183/13993003.00148-2017>.

### Информация об авторах:

**Передельская Марина Юрьевна**, ассистент кафедры аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [concy1984@gmail.com](mailto:concy1984@gmail.com)

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Передельский Юрий Анатольевич**, врач-рентгенолог, заведующий отделением рентгенологии, Брянская городская больница №4; 241023, Россия, Брянск, ул. Бежицкая, д. 30; [urm\\_1@mail.ru](mailto:urm_1@mail.ru)

**Себекина Оксана Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [sebekin1@mail.ru](mailto:sebekin1@mail.ru)

### Information about authors:

**Marina Yu. Peredelskaya**, Assistant of the Department, Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [concy1984@gmail.com](mailto:concy1984@gmail.com)

**Natalia M. Nenashева**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Yuri A. Peredelskiy**, Radiologist, Head of the Department of Radiology, Bryansk City Hospital No 4; 30, Bezhitskaya St., Bryansk, 241023, Russia; [urm\\_1@mail.ru](mailto:urm_1@mail.ru)

**Oksana V. Sebekina**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [sebekin1@mail.ru](mailto:sebekin1@mail.ru)