

Проблема выбора генно-инженерного биологического препарата у пациента с тяжелой бронхиальной астмой

О.Н. Титова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

В.А. Волчков², <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>

Н.А. Кузубова³, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Д.Б. Складарова³, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

³ Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) – это астма, симптомы которой не контролируются с помощью высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов, основного лекарственного средства при лечении астмы. ТБА связана с высоким экономическим бременем и остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Современные достижения в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе воспаления дыхательных путей, привели к разработке терапии моноклональными антителами. За последние годы подход к лечению пациентов с ТБА претерпел значительные изменения: 6 биологических препаратов показали свою эффективность в исследованиях фазы 3, особенно в уменьшении обострений, улучшении контроля астмы, качества жизни, функции легких и отмене системных кортикостероидов или, по крайней мере, снижении их суточной дозы, с некоторыми различиями между ними. Выбор таргетного препарата всегда является сложной задачей, предполагающей тщательную оценку клинико-анамнестических и лабораторных показателей. Биологические препараты имеют разные мишени воздействия и, следовательно, следует ожидать различных терапевтических показаний; однако некоторым пациентам может быть показано более одного препарата, что затрудняет выбор. Анализ маркеров эозинофильного воспаления позволяет определить механизмы патогенеза, прогнозировать ответ на лечение, проводить мониторинг его эффективности или прогрессирования заболевания. Другими факторами, которые необходимо анализировать, являются частота симптомов, триггеры астмы, исходная спирометрия, статус приема пероральных кортикостероидов, частота обострений и сопутствующие заболевания. Назначение таргетной терапии без тщательной оценки клинико-функциональных и лабораторных показателей, а также отсутствие контроля этих показателей во время терапии может привести к недостаточной эффективности лечения.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, генно-инженерная биологическая терапия, бенрализумаб, дупилумаб, персонализированная медицина, эозинофильное воспаление, иммуноглобулин Е

Для цитирования: Титова ОН, Волчков ВА, Кузубова НА, Складарова ДБ. Проблема выбора генно-инженерного биологического препарата у пациента с тяжелой бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2023;17(23):128–132. <https://doi.org/10.21518/ms2023-471>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The problem of choosing a genetically engineered biological drug in a patient with severe bronchial asthma

Olga N. Titova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

Vladimir A. Volchikov², <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>

Natalia A. Kuzubova³, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Daria B. Sklyarova³, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

³ City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebny Lane, St Petersburg, 194354, Russia

Abstract

Severe bronchial asthma (SA) is asthma whose symptoms are not controlled by high doses of inhaled glucocorticosteroids, the main drug in the treatment of asthma. SA is associated with a high economic burden and remains a serious public health problem. Modern advances in understanding the molecular mechanisms underlying respiratory tract inflammation have led to the development of monoclonal antibody therapy. In recent years, the approach to the treatment of patients with SA has

undergone significant changes: six biological drugs have shown their effectiveness in phase 3 studies, especially in reducing exacerbations, improving asthma control, quality of life, lung function and the abolition of systemic corticosteroids or at least reducing their daily dose, with some differences between them. Choosing a targeted drug is always a difficult task, involving a thorough assessment of clinical, anamnestic and laboratory parameters. Biologics have different targets of exposure and, therefore, different therapeutic indications should be expected; however, some patients may be shown more than one drug, which makes it difficult to choose. The analysis of markers of eosinophilic inflammation makes it possible to determine the mechanisms of pathogenesis, predict the response to treatment, monitor its effectiveness or disease progression. Other factors that need to be analyzed are the frequency of symptoms, asthma triggers, baseline spirometry, oral corticosteroid intake status, frequency of exacerbations and concomitant diseases. The appointment of targeted therapy without a thorough assessment of clinical, functional and laboratory parameters, as well as the lack of control of these indicators during therapy can lead to insufficient effectiveness of treatment.

Keywords: severe bronchial asthma, genetically engineered biological therapy, benralizumab, dupilumab, personalized medicine, eosinophilic inflammation, immunoglobulin E

For citation: Titova ON, Volchkov VA, Kuzubova NA, Sklyarova DB. The problem of choosing a genetically engineered biological drug in a patient with severe bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):128–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-471>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальной астмой страдают более 315 миллионов человек во всем мире, примерно у 10% из них имеет место тяжелая, или неконтролируемая, астма [1]. Тяжелая неконтролируемая астма (ТБА) приводит к снижению качества жизни, ухудшению прогноза заболевания и увеличению затрат на лечение таких пациентов. Пациентам с ТБА требуются высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в комбинации с β -2-агонистами длительного действия, зачастую системные глюкокортикостероиды [2]. Несмотря на объем терапии, у 53,5 и 12,3% таких пациентов ежегодно возникают обострения заболевания и госпитализации в стационар соответственно [3]. Эозинофильное воспаление встречается примерно у 50% пациентов с бронхиальной астмой и связано с увеличением тяжести заболевания, частоты обострений, тяжести симптомов и снижением функции легких [4].

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, при котором факторы, связанные с тяжестью заболевания и контролем (включая концентрации иммуноглобулина E (IgE), состояние атопии и эозинофильное воспаление), могут различаться у разных пациентов [5]. У пациентов с аллергической ТБА может наблюдаться высокое количество эозинофилов в крови и мокроте и высокие концентрации IgE, а у пациентов с эозинофильной астмой могут определяться такие биомаркеры, как интерлейкин-5 (IL-5) и IL-13. У отдельных больных может присутствовать несколько факторов, каждый из которых потенциально оказывает влияние на их заболевание. Аллергическая астма включает выработку цитокинов, таких как IL-4, IL-5 и IL-13, продуцируемых классическими Th2-клетками (Т-хелперы типа 2), тогда как при неаллергической астме эпителий дыхательных путей выделяет медиаторы, такие как тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25 и IL-33; эти цитокины, в свою очередь, активируют врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC-2) высвобождать IL-4, IL-5 и IL-13. Аллергический фенотип БА обычно включает полисенситизацию

к различным аллергенам и часто сочетается с другими атопическими заболеваниями. Иммунологически он определяется воспалительной реакцией Т2 (повышенный уровень IgE, периферическая эозинофилия и повышенная фракция оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе). С другой стороны, неаллергический эозинофильный фенотип БА, по-видимому, сопровождается хроническим риносинуситом и полипами носа (чаще у взрослых пациентов) без сенситизации к аллергенам. Патогенетически это связано с изменениями в метаболизме арахидоновой кислоты, что приводит к эозинофильному воспалению дыхательных путей, опосредуемому IL-5. Этот вид воспаления будет невосприимчив к высоким дозам кортикостероидов. Хотя распространенность атопии при этом фенотипе низкая, уровень IgE и FeNO может быть повышен. Фенотип, не связанный с Т2-воспалением, часто определяется по скудному профилю гранулоцитов с нормальным уровнем эозинофилов в дыхательных путях, низким уровнем FeNO, периферической нейтрофилией и слабым ответом на глюкокортикоиды [6].

Практика персонализированного подхода при ТБА далека от идеальной из-за отсутствия полного понимания сложной иммунологической природы астмы [7]. В то же время пациенты с ТБА представляют собой довольно неоднородную группу, и поэтому единый подход не может быть использован для их ведения. Хотя у многих больных с ТБА имеет место Т2-воспаление, механизмы, лежащие в его основе, могут сильно различаться. Это объясняет высокую степень вариабельности ответной реакции пациентов на биологическую терапию, когда у некоторых пациентов наблюдается оптимальный лечебный эффект, а у других лечение оказывается недостаточным или абсолютно неэффективным.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В июле 2023 г. на консультацию в Экспертный центр по профилю «Пульмонология» обратился 23-летний пациент с ТБА, частично контролируемой на фоне

использования генно-инженерной терапии препаратом бенрализумаб. Известно, что больной с 2,5 лет страдает бронхиальной астмой, с 3 лет – атопическим дерматитом. До 2 мес. пациент находился на грудном вскармливании, затем были добавлены искусственные молочные смеси. С переводом на искусственное вскармливание появились симптомы аллергического дерматита. Мальчик был переведен на смесь Фрисопеп с 4 мес. Проявления дерматита сохранялись. В 5 мес. осмотрен аллергологом, рекомендована соевая смесь. Отмечался частичный положительный эффект. В дальнейшем – проявления дерматита по типу локализованного нейродермита. Часто болел простудными заболеваниями. В 2011 г. впервые попадает в стационар с обострением бронхиальной астмы. В дальнейшем обострения заболевания в среднем 2–3 раза в год, ежегодные госпитализации в стационар. Получал базисную терапию высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов (иГКС / ДДБА). Начиная с 2013 г. в анализах крови пациента имела место эозинофилия от 1280 до 1413 кл/мкл. Эозинофилы определялись также и в анализах мокроты (до 94% от общего числа клеток).

У пациента отягощен аллергологический анамнез: бытовая, пыльцевая, эпидермальная сенсibilизация. Пищевая аллергия по типу отека Квинке (рыба). Не переносит аспирин. Мать пациента страдает бронхиальной астмой, отец – поллинозом.

С учетом недостаточной эффективности максимальной базисной терапии по БА (высокие дозы иГКС / ДДБА, частые обострения и госпитализации, эозинофилия крови), врачом-пульмонологом пациенту была рекомендована таргетная терапия препаратом бенрализумаб в режиме подкожных инъекций 30 мг 1 раз в 4 нед. – первые 3 инъекции, затем – 1 раз в 8 нед. Перед назначением таргетной терапии исходный уровень эозинофилов в крови пациента составлял 1402 клеток/мкл, иммуноглобулин Е – 1005 МЕ/мл. В ноябре 2022 г. инициирована генно-инженерная биологическая терапия. Первое введение препарата пациент перенес удовлетворительно, нежелательных явлений не отмечалось. После введения второй инъекции (через 4 нед.) в крови пациента определялась полная деплеция эозинофилов, которая сохранялась на протяжении всего периода терапии.

Бенрализумаб – рекомбинантное, гуманизированное, афукозилированное моноклональное антитело, направленное против α -цепи рецептора IL-5R на поверхности клеток эозинофилов [8]. Бенрализумаб индуцирует прямое, быстрое и почти полное истощение эозинофилов за счет усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, апоптотического процесса элиминации эозинофилов с участием естественных клеток-киллеров. Терапия бенрализумабом была одобрена в 2017 г. с целью дополнительного поддерживающего лечения эозинофильной ТБА на основании результатов основных исследований CALIMA и SIROCCO [9, 10]. В настоящее время бенрализумаб не одобрен для лечения эозинофильных состояний, помимо БА; однако во время исследования CALIMA у одной из пациенток

наблюдалось спонтанное разрешение атопического дерматита (АтД) на фоне терапии [11]. Последующее 52-недельное РКИ 2-й фазы HILLIER (NCT04605094) не продемонстрировало эффективности использования бенрализумаба у пациентов с АтД средней и тяжелой степени, что позволяет предположить, что одного лишь воздействия на эозинофилы может быть недостаточно для лечения такого гетерогенного заболевания [12].

К июлю 2023 г. пациенту было проведено 6 инъекций 30 мг бенрализумаба. На фоне терапии отмечалось сокращение использования КДБА, уменьшение числа обострений заболевания (1 за прошедший год). Пациент продолжал использование базисной терапии – будесонид / формотерол 160/4,5 мкг 4 ингаляции в сут. При исследовании вентилиционной функции легких были выявлены значительные нарушения проходимости дыхательных путей, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) до приема бронходилататора составил 2,07 л (46%), соотношение ОФВ1 / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) составило 64%, а ОФВ1 после приема бронходилататора составил 2,28 л (50%).

Показатель контроля симптомов астмы по ACQ-5 составил 1,5. У пациента также была выраженная зудящая воспалительная сыпь, характерная для атопического дерматита, по всему лицу. Количество эозинофилов в крови было ниже предела обнаружения, однако отмечалось увеличение IgE до 9342 МЕ/мл. Пациенту был поставлен диагноз «Бронхиальная астма смешанного генеза (аллергическая, инфекционно-зависимая, аспириновая), эозинофильный фенотип, тяжелое течение, частично контролируемая. Аллергический риноконъюнктивит, бытовая, пыльцевая, эпидермальная сенсibilизация. Атопический дерматит». С учетом клинко-функциональных данных, особенностей течения основного заболевания и сопутствующей патологии пациенту было рекомендовано лечение дупилумабом в виде подкожных инъекций; начальная доза 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 нед. В сентябре 2023 г. у больного была инициирована терапия дупилумабом 600 мг в виде 2 подкожных инъекций по 300 мг. Перенес удовлетворительно, нежелательных явлений не было. В анализе крови эозинофилы – 54 кл/мкл. 03.10.2023 проведена повторная инъекция дупилумаба уже в дозе 300 мг подкожно. На фоне терапии дупилумабом отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности симптомов (ACQ-5 0,8 балла), прекращения использования КДБА.

АтД представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее примерно 2–10% взрослых, характеризуется зудом, экзематозными поражениями и активацией иммунных реакций 2-го типа [13]. Т2-воспаление опосредовано индукцией Т-хелперов типа 2 (Th2), лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток, экспрессирующих цитокины 2-го типа интерлейкины (IL)-4, IL-13 и IL-5. Дупилумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, блокирует общий рецепторный компонент интерлейкина (IL)-4 и IL-13, ключевых факторов Т2-воспаления при таких заболеваниях, как АтД, БА, аллергический ринит и пищевая аллергия,

которые часто встречаются в комбинации [14]. Из-за общих патофизиологических механизмов многие пациенты имеют более одного коморбидного воспалительного заболевания 2-го типа. Дупилумаб ингибирует как IL-4, так и IL-13, что отражает быстрое начало его действия. Кроме того, этот биологический агент влияет на CCL17, CCL18, периостин 2-го типа, общий и аллергенспецифический IgE.

Перед началом биологической терапии в каждом случае необходимо выявить эндотип, лежащий в основе воспаления дыхательных путей. С этой целью следует определять биомаркеры, включая общий и аллергенспецифический IgE, количество эозинофилов в крови и FeNO [15]. Также необходимо проанализировать триггеры астмы, наличие сенсibilизации, показатели спирометрии, статус приема пероральных кортикостероидов, частоту обострений и сопутствующие заболевания. Кроме того, необходимо учитывать частоту введения, стоимость и доступность лекарственных препаратов.

Данные исследования РКТ, включавшего 3531 больного, показали, что большинство пациентов (79%) продолжают получать назначенный изначально генно-инженерный биологический препарат, у 10,8% приходится менять таргетный препарат и 10,2% прекращают лечение вследствие неэффективности или развития нежелательных явлений [16]. В настоящее время не существует четко определенных строгих критериев для оценки ответа на биологическую терапию, но рассматриваются следующие: контроль астмы, обострения, снижения дозы пероральных или ингаляционных кортикостероидов, улучшение вентиляционной функции легких и качества жизни. Оценивать ответ на таргетную терапию рекомендуется спустя 4–6 мес. от начала лечения, при необходимости увеличивая его до 6–12 мес. у некоторых пациентов при промежуточном или неясном ответе. Пациентам

с субоптимальным клиническим ответом рекомендуется оценка ответа биомаркеров на лечение (например, снижение эозинофилов и/или FeNO). Пациентам с персистирующим высоким уровнем показателей воспаления Т2-воспаления также может быть полезен переход на биологические препараты, нацеленные на другой патогенетический путь. Кроме того, при отсутствии или недостаточном ответе на терапию необходимо оценить приверженность к использованию базовой терапии бронхИАЛЬНОЙ астмы и/или соблюдения режима применения биологической терапии. В таких случаях смена биологического препарата не требуется [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере расширения числа доступных вариантов лечения пациентов с ТБА генно-инженерными биологическими препаратами принятие решения по выбору моноклонального антитела у конкретного больного становится все более сложным, требующим тщательного сбора анамнеза, оценки сопутствующей терапии и результатов лабораторно-функциональных исследований, т. е. персонализированного терапевтического подхода. Анализ биомаркеров, включающих в себя число эозинофилов в периферической крови и мокроте, измерение FeNO и определение сывороточного IgE, позволяет определить механизмы патогенеза, прогнозировать ответ на лечение, проводить мониторинг его эффективности или прогрессирования заболевания. Анализ биомаркеров необходимо проводить не только перед назначением терапии, но и при переключении с одного генно-инженерного биологического препарата на другой. 

Поступила / Received 09.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2023

Принята в печать / Accepted 05.12.2023

Список литературы / References

- Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002094. <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- Trevor J, Lugogo N, Carr W, Moore C, Soong W, Panettieri Jr RA et al. Severe asthma exacerbations in the United States: Incidence, characteristics, predictors, and effects of biologic treatments. *Ann Allergy Asthma Immunology*. 2021;127(5):579–587. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.07.010>.
- Pavord ID. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(1):143–149. <https://doi.org/10.1513/Annal-ATS.201306-168AW>.
- Kaur R, Chupp GJ. Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.
- Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza MI, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, Teran LM. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):270. <https://doi.org/10.3390/ph16020270>.
- Kavanagh JE, Hearn AP, Jackson DJ. A pragmatic guide to choosing biologic therapies in severe asthma. *Breathe (Sheff)*. 2021;17(4):210144. <https://doi.org/10.1183/20737473.0144-2021>.
- Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest*. 2021;159(2):496–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2083>.
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
- Pham DN. Spontaneous resolution of atopic dermatitis incidental to participation in benralizumab clinical trial for severe, uncontrolled asthma: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):103. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02663-2>.
- Guttman-Yassky E, Bahadori L, Brooks L, Clark L, Grindebacke H, Ho CN et al. Lack of effect of benralizumab on signs and symptoms of moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled HILLIER trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(10):e1211–e1214. <https://doi.org/10.1111/jdv.19195>.
- Alenazi SD. Atopic dermatitis: a brief review of recent advances in its management. *Dermatol Reports*. 2023;15(3):9678. <https://doi.org/10.4081/dr.2023.9678>.
- Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2022;12(7):793409. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.793409>.

15. Sardon-Prado O, Diaz-Garcia C, Corcuera-Elosegui P, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Severe Asthma and Biological Therapies: Now and the Future. *J Clin Med.* 2023;12(18):5846. <https://doi.org/10.3390/jcm12185846>.
16. Rogers L, Jesenak M, Bjermer L, Hanania NA, Seys SF, Diamant Z. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir Med.* 2023;218:107414. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107414>.
17. López-Viña A, Díaz Campos RM, Trisan Alonso A, Melero Moreno C. Uncontrolled severe T2 asthma: Which biological to choose? A biomarker-based approach. *Front Allergy.* 2022;(3):1007593. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1007593>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.А. Кузубова**
 Концепция и дизайн исследования – **Н.А. Кузубова**
 Написание текста – **Д.Б. Складорова**
 Сбор и обработка материала – **Д.Б. Складорова**
 Обзор литературы – **Н.А. Кузубова**
 Перевод на английский язык – **Д.Б. Складорова**
 Анализ материала – **Н.А. Кузубова**
 Редактирование – **О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, В.А. Волчков**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Н. Титова, В.А. Волчков**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalia A. Kuzubova**
 Study concept and design – **Natalia A. Kuzubova**
 Text development – **Daria B. Sklyarova**
 Collection and processing of material – **Daria B. Sklyarova**
 Literature review – **Natalia A. Kuzubova**
 Translation into English – **Daria B. Sklyarova**
 Material analysis – **Natalia A. Kuzubova**
 Editing – **Olga N. Titova, Natalia A. Kuzubova, Vladimir A. Volchikov**
 Approval of the final version of the article – **Olga N. Titova, Vladimir A. Volchikov**

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titovaon@spb-gmu.ru
Волчков Владимир Анатольевич, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
Кузубова Наталия Анатольевна, д.м.н., начальник Экспертного центра по профилю «Пульмонология», Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; kuzubova@mail.ru
Складорова Дарья Борисовна, к.м.н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением № 2 Экспертного центра по профилю «Пульмонология», Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; darya_sklyarova@mail.ru

Information about authors:

Olga N. Titova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titovaon@spb-gmu.ru
Vladimir A. Volchikov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia
Natalia A. Kuzubova, Dr. Sci. (Med.), Head of the expert center on the profile of "Pulmonology", City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia; kuzubova@mail.ru
Daria B. Sklyarova, Cand. Sci. (Med.), Head of Outpatient Department No. 2 of the Expert Center on the profile "Pulmonology", City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia; darya_sklyarova@mail.ru