

Деэскалация терапии у пациента с хронической обструктивной болезнью легких: клиническое наблюдение

Е.В. Болотова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

А.В. Дудникова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Л.В. Шульженко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Резюме

Современные клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отводят существенную роль комбинации длительнодействующий антихолинэргический препарат / длительнодействующий β2-агонист (ДДАХ / ДДБА). Комбинированное использование ДДАХ / ДДБА улучшает симптомы, качество жизни, снижает частоту обострений, госпитализаций и смертность. Несмотря на существование различных руководств по фармакологическому лечению ХОБЛ, наблюдается значительное несоответствие между рекомендациями и реальной практикой назначения ингаляционных кортикостероидов (ИГКС), особенно в группах с низким риском, где часто избыточно назначается тройная терапия. Целью данного клинического наблюдения является демонстрация деэскалации тройной терапии (ИГКС / ДДБА + ДДАХ) на двойную комбинацию длительнодействующих бронходилататоров (ДДБА / ДДАХ) у пациента с ХОБЛ. На основании динамики клинических, инструментальных и лабораторных показателей пациента доказано отсутствие показаний к назначению ИГКС. Обосновано назначение комбинированной двойной терапии индакатерол / гликопиррония бромид 110/50 мкг ингаляционно 1 раз/сут. Продемонстрировано положительное влияние комбинированной терапии индакатерол / гликопиррония бромид на симптомы и качество жизни пациента. Установлено отсутствие нежелательных явлений на фоне приема индакатерола / гликопиррония бромида и удобство использования ингалятора Бризхалер®. На основании изложенного сделаны выводы: необходима тщательная оценка показаний к назначению ингаляционных кортикостероидов у стабильных пациентов с ХОБЛ; использование комбинации индакатерол / гликопирроний в одном устройстве 1 раз в сут. обеспечивает лучшую приверженность лечению; ингалятор Бризхалер® обеспечивает оптимальную доставку в легкие дозу лекарственного препарата.

Ключевые слова: двойная бронходилатация, индакатерол / гликопиррония бромид, тройная фиксированная комбинация, ингаляционные кортикостероиды, показания

Для цитирования: Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Шульженко ЛВ. Деэскалация терапии у пациента с хронической обструктивной болезнью легких: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2024;18(20):24–28. <https://doi.org/10.21518/ms2024-440>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

De-escalation of therapy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: A clinical observation

Elena V. Bolotova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Larisa V. Shulzhenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia

Abstract

Current clinical guidelines for chronic obstructive pulmonary disease assign a significant role to the combination of a long-acting muscarinic antagonist / a long-acting β2-agonist (LAMA / LABA). The combined use of LAMA / LABA improves symptoms, quality of life, reduces the frequency of exacerbations, hospitalizations and mortality. Despite the existence of various guidelines for the pharmacological treatment of COPD, there is a significant discrepancy between the recommendations and the actual practice of prescribing inhaled corticosteroids (ICS), especially in low-risk groups, where triple therapy is often overly prescribed. The purpose of this clinical observation is to demonstrate the de-escalation of triple therapy (ICS / LAMA / LABA).

to a dual bronchodilation (LAMA / LABA) in a patient with COPD. Based on the dynamics of clinical, instrumental and laboratory parameters of the patient, the absence of indications for the appointment of ICS has been proven. The appointment of combined double therapy indacaterol / glycopyrronium bromide 110/50 mcg inhalation 1 time/day is justified. The positive effect dual bronchodilation therapy (indacaterol / glycopyrronium bromide) has been demonstrated the symptoms and quality of life of the patient. The absence of adverse events against the background of taking indacaterol / glycopyrronium bromide and the convenience of using the Breezhaler® inhaler were established. Based on the above, conclusions are drawn: a thorough assessment of the indications for the appointment of ICS in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease is necessary; the use of a combination of indacaterol / glycopyrronium bromide in one device 1 time per day provides better adherence to treatment; the inhaler Breezhaler® ensures optimal delivery of a dose of the drug to the lungs.

Keywords: dual bronchodilation, indacaterol / glycopyrronium bromide, triple fixed combinations, inhaled corticosteroids, indications

For citation: Bolotova EV, Dudnikova AV, Shulzhenko LV. De-escalation of therapy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: A clinical observation. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(20):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-440>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является основной причиной смертности среди респираторных заболеваний, достигающей около 3,2 млн человек ежегодно в мире [1]. В Российской Федерации стандартизированный показатель смертности от ХОБЛ в 2019 г. занимал первое ранговое место в структуре смертности от болезней органов дыхания, уступив смертности от пневмонии лишь в период пандемии COVID-19 [2]. Прогнозируется, что бремя ХОБЛ возрастет в ближайшие десятилетия из-за постоянного воздействия экологических факторов риска ХОБЛ и старения населения¹ [1]. ХОБЛ вызывает стойкие и прогрессирующие респираторные симптомы, включающие одышку, кашель и чрезмерное выделение мокроты. Прогрессирование заболевания неразрывно связано с тяжестью и частотой обострений, которые имеют как краткосрочные, так и долгосрочные клинические последствия за счет снижения функции легких и повышения заболеваемости и смертности² [1]. В настоящее время доступные методы лечения направлены на улучшение симптомов, функциональных возможностей и качества жизни при одновременном снижении риска обострения ХОБЛ [1]. Основными патофизиологическими проявлениями ХОБЛ являются экспираторное ограничение воздушного потока, обусловленное сокращением гладкой мускулатуры бронхов, отеком слизистой и ремоделированием бронхов, альвеолярной деструкцией и фиброзом, легочной гиперинфляцией. Поэтому наиболее патогенетически обоснованным для терапии ХОБЛ является применение длительнодействующих бронходилататоров (ДДБД), которые способствуют уменьшению легочной гиперинфляции и позволяют уменьшить экспираторное ограничение воздушного потока за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов [3]. В последние годы комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и ДДБД (длительнодействующие антихолинергетики

(ДДАХ) и длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА)) широко используются для лечения ХОБЛ [4–6]. Вместе с тем эффективность комбинации ИГКС / ДДБА оказалась ниже по сравнению с комбинацией двух бронходилататоров (ДДБА / ДДАХ) в отношении улучшения функции легких, качества жизни и снижения обострений у пациентов с ХОБЛ без эозинофилии [4]. Современные клинические рекомендации отводят существенную роль комбинации ДДБА / ДДАХП [7]. Для их назначения есть четкие показания с акцентом на отсутствие эозинофилии: наличие выраженных симптомов ХОБЛ ($mMRC \geq 2$ или $CAT \geq 10$ баллов) при первичном обращении; повторные обострения (≥ 2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, при котором потребовалась госпитализация) у пациентов без бронхиальной астмы (БА) и эозинофилии, получающих монотерапию ДДАХП или ДДБА; недостаточный контроль над симптомами на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА у пациентов без БА и эозинофилии [6]. Вместе с тем, несмотря на существование различных руководств по фармакологическому лечению ХОБЛ, наблюдается значительное несоответствие между рекомендациями и реальной практикой назначения лекарств, особенно в группах с низким риском, где часто избыточно назначается тройная терапия [6, 8].

Целью данного клинического наблюдения является демонстрация деэскалации тройной терапии (ИГКС / ДДБА + ДДАХ) на двойную комбинацию ДДБД (ДДБА / ДДАХ) у пациента с ХОБЛ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 1967 г.р., обратился к врачу-пульмонологу частной клиники 27.06.2022 в связи с прогрессированием одышки. При осмотре предъявлял жалобы на одышку при ходьбе до 50–70 м ($mMRC - 4$ балла), интенсивный кашель на протяжении дня, выделение мокроты по утрам беловато-сероватого цвета в незначительном количестве, усиление кашля и одышки в утренние часы, приступы удушья отрицал. Из анамнеза: одышка беспокоит в течение 10 лет, самостоятельно нерегулярно использовал бета-2-агонист. В поликлинике по месту жительства, куда пациент

¹ OECD. European Union. Health at a glance: Europe 2022: state of health in the EU cycle. Paris: OECD Publishing; 2022. Available at: https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-europe-2022_507433b0-en.html.

² World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).

- **Таблица.** Динамика инструментальных и лабораторных показателей пациента Н.
- **Table.** The dynamics of instrumental and laboratory parameters of the patient N.

Показатель, единицы измерения	Визит 1 (27.06.2022)	Визит 2 (через 1 мес.)	Визит 3 (через 17 мес.)	Визит 4 (через 18 мес.)
mMRC, баллы	4	3	4	3
CAT, баллы	15	10	17	9
SpO ₂ , %	94	95	92	94
Объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ ₁): исходно / после пробы с бронходилататором, %	36/37	41/42	30/33	34/36
Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): исходно / после пробы с бронходилататором, %	45/45	49/49	38/39	43/43
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ: исходно / после пробы с бронходилататором, %	69/69	69/69	60	64
Эозинофилы крови, кл/мкл	136	39	43	44

обратился по поводу прогрессирующей одышки, был установлен диагноз «ишемическая болезнь сердца», назначена антиангинальная терапия, которую принимал в течение 2 мес. без эффекта. Профессиональный анамнез: механизатор в течение 36 лет. ИК – 40 пачка/лет.

Данные объективного обследования: ИМТ 28,9 кг/м². SaO₂ 94%. CAT 15 баллов. Грудная клетка бочкообразной формы, перкуторно – коробочный звук. Аускультативно – дыхание ослабленное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 23 в мин. Тоны сердца глухие, ритмичные, ЧСС 88 в мин, АД 118/84 мм рт. ст. ЭКГ – синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца. Результаты спирометрии представлены в *таблице*. По данным КТ ОГК – эмфизема легких. Был установлен диагноз – «Хроническая обструктивная болезнь легких. GOLD III. Группа Д (выраженные клинические симптомы (CAT 15, mMRC 4), редкие обострения). Смешанный фенотип. Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) I степени». Рекомендована плановая тройная терапия: будесонид / формотерол 160/4,5 мкг 2 ингаляции 2 раза в день + тиотропия бромид (респимат) 2,5 мкг в виде ингаляции 1 раз/сут; вакцинация от гриппа и пневмококка. При осмотре через 1 мес. (2-й визит) на фоне тройной терапии состояние пациента улучшилось: возросла толерантность к физической нагрузке (ходьба до 150 м), уменьшилась одышка (mMRC 3 балла), в связи с чем было рекомендовано продолжить терапию. Самочувствие пациента сохранялось относительно удовлетворительным на протяжении 1,5 лет (*таблица*).

Повторное ухудшение через полтора года, на протяжении 1,5 мес. после перенесенного ОРВИ пациент отмечал постоянный кашель с трудноотделяемой мокротой, нарастание одышки, слабость, одышка стала возникать при самообслуживании (ранее возникала при ходьбе до 100 м), снизилась сатурация до 92%. Плановую тройную терапию (будесонид / формотерол + тиотропия бромид (респимат)) не прерывал. Для коррекции лечения был направлен к врачу-пульмонологу Центра грудной хирургии. После дообследования был установлен диагноз «ХОБЛ, GOLD III, CAT-14, mMRC-4, смешанный фенотип, группа Е. ХДН I степени». Поскольку основным

клиническим проявлением у пациента была одышка и отсутствовали показания для назначения ИГКС, была рекомендована деэскалация терапии – уменьшение ее объема за счет отмены будесонида и переход на двойной ДДБД: индакатерол / гликопиррония бромид (Бризхалер®) 110/50 мкг ингаляционно 1 раз/сут. При повторном визите через 1 мес. (визит 4) пациент отметил увеличение толерантности к физической нагрузке (ходьба до 100 м) уменьшение одышки (mMRC – 3 балла) (*таблица*). Нежелательных явлений на фоне приема индакатерола / гликопиррония бромида зарегистрировано не было. Пациент отметил удобство использования ингалятора Бризхалер®.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше клиническое наблюдение показало, что использование ИГКС в лечении ХОБЛ должно быть тщательно обдумано и назначаться строго в соответствии с клиническими рекомендациями, согласно которым показанием к тройной терапии при ХОБЛ являются: стартовая терапия больных с ≥2 умеренными обострениями или ≥1 тяжелыми обострениями (госпитализации), если эозинофилы ≥300 кл/мкл; пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХ или ДДБА, если эозинофилы ≥300 кл/мкл; пациентам с ≥2 умеренными обострениями или ≥1 тяжелыми обострениями на фоне лечения ДДАХ / ДДБА, если эозинофилы ≥ 100 кл/мкл; при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы [6]. В приведенном нами клиническом наблюдении у пациента отсутствовали показания для назначения ИГКС, при уровне эозинофилов <100 кл/мкл рекомендуется отмена ИГКС при условии назначения ДДАХ + ДДБА [9].

Учитывая, что основной стратегией терапии ХОБЛ является воздухоносное стентирование бронхов путем назначения ДДБД с различным механизмом действия (комбинация ДДАХ / ДДБА), пациенту был назначен индакатерол / гликопирроний бромид. Данный препарат занимает одну из ведущих позиций в международных рекомендациях по лечению ХОБЛ [10]. Гликопирроний бромид, входящий в состав препарата, является антихолинергическим агентом, вызывающим обратимое конкурентное

ингибирование мускариновых рецепторов и дозозависимо предотвращает индуцированную метилхолином и ацетилхолином бронхоконстрикцию, которая длится более 12 ч. Второй компонент препарата β -агонист длительного действия индакатерол активирует циклические пути аденозинмонофосфата, что приводит к расслаблению гладких мышц дыхательных путей, улучшает поток воздуха на выдохе, снижает гиперинфляцию, уменьшает одышку, тем самым повышая толерантность к физической нагрузке и улучшая качество жизни. Таким образом, оба компонента вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, взаимно усиливая действие, что способствует оптимальной бронходилатации на всем протяжении нижних дыхательных путей пациента [11]. Требуя меньшей частоты приема, препарат потенциально может улучшить приверженность респираторным препаратам, что обеспечит лучшую выживаемость и меньшее использование медицинских услуг.

Известно, что не все пациенты с ХОБЛ могут сделать достаточно сильный вдох для того, чтобы воспользоваться правильным образом конструкцией ингалятора. Вне зависимости от строения молекулы действующего вещества, ее терапевтический эффект не будет реализован, если

пациент ее не смог вдохнуть. Ингалятор Бризхалер®, при помощи которого комбинированный препарат доставляется в дыхательные пути, обладает наименьшим сопротивлением, и, согласно данным исследований последних лет, анатомические особенности пациента, а также угол наклона при приеме индакатерола / гликопиррония бромидом не влияют на доставленную в легкие дозу лекарственного вещества [12, 13].

ВЫВОДЫ

1. Необходима тщательная оценка показаний к назначению ингаляционных кортикостероидов у стабильных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

2. Использование комбинации индакатерол / гликопирроний в одном устройстве 1 раз в сут. обеспечивает лучшую приверженность лечению.

3. Ингалятор Бризхалер® обеспечивает оптимальную доставку в легкие дозы лекарственного препарата.



Поступила / Received 25.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024

Принята в печать / Accepted 22.09.2024

Список литературы / References

- Cunha AS, Raposo B, Dias F, Henriques S, Martinho H, Pedro AR. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Constraints in Patient Pathway and Mitigation Strategies. *Port J Public Health*. 2024;12:1–8. <https://doi.org/10.1159/000535474>.
- Самородская ИВ, Болотова ЕВ, Дудникова АВ. Динамика и структура смертности от болезней органов дыхания и COVID-19 в Российской Федерации за 2019–2021 гг. *Клиническая медицина*. 2022;100(11-12):535–539. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-535-539>. Samorodskaya IV, Bolotova EV, Dudnikova AV. The dynamic and structure of mortality from respiratory diseases and COVID-19 in the Russian Federation for 2019–2021. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2022;100(11-12):535–539. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-535-539>.
- Koopman M, Posthuma R, Vanfleteren LEGW, Simons SO, Franssen FME. Lung Hyperinflation as Treatable Trait in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:1561–1578. <https://doi.org/10.2147/COPD.S458324>.
- Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, Calzetta L, Matera MG. Beyond Dual bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:165–180. <https://doi.org/10.2147/COPD.S345263>.
- Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Шульженко ЛВ. Опыт применения тройной фиксированной комбинации в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):396–400. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201406>. Bolotova EV, Dudnikova AV, Shulzhenko LV. Experience of using a triple fixed combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(3):396–400. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201406>.
- Авдеев СН, Айсанов ЗР, Ардашева ТВ, Белевский АС, Демко ИВ, Зайцев АА и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2023 г. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf.
- Malerba M, Foci V, Patrucco F, Pochetti P, Nardin M, Pelaia C, Radaeli A. Single Inhaler LABA/LAMA for COPD. *Front Pharmacol*. 2019;10:390. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00390>.
- Melani AS, Croce S, Fabbri G, Messina M, Bargagli E. Inhaled Corticosteroids in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Old, Unfinished History. *Biomolecules*. 2024;14(2):195. <https://doi.org/10.3390/biom14020195>.
- Авдеев СН, Лещенко ИВ, Айсанов ЗР, Архипов ВВ, Белевский АС, Овчаренко СИ и др. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):292–297. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>. Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Ovcharenko SI et al. New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(3):292–297. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>.
- Banerji D, Fogel R, Patalano F. Indacaterol/glycopyrronium: a dual bronchodilator for COPD. *Drug Discov Today*. 2018;23(1):196–203. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.015>.
- Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014;74(4):465–488. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0194-8>.
- Sanders MJ. Guiding Inspiratory Flow: Development of the In-Check DIAL G16, a Tool for Improving Inhaler Technique. *Pulm Med*. 2017;2017:1495867. <https://doi.org/10.1155/2017/1495867>.
- Dolovich MB, Kuttler A, Dimke TJ, Usmani OS. Biophysical model to predict lung delivery from a dual bronchodilator dry-powder inhaler. *Int J Pharm X*. 2019;1:100018. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100018>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Болотова

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Шульженко

Написание текста – Е.В. Болотова

Сбор и обработка материала – Е.В. Болотова, Л.В. Шульженко

Обзор литературы – А.В. Дудникова

Анализ материала – Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, Л.В. Шульженко

Редактирование – Е.В. Болотова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Шульженко

Contribution of authors:*Concept of the article* – Elena V. Bolotova*Study concept and design* – Larisa V. Shulzhenko*Text development* – Elena V. Bolotova*Collection and processing of material* – Elena V. Bolotova, Larisa V. Shulzhenko*Literature review* – Anna V. Dudnikova*Material analysis* – Elena V. Bolotova, Anna V. Dudnikova, Larisa V. Shulzhenko*Editing* – Elena V. Bolotova*Approval of the final version of the article* – Larisa V. Shulzhenko**Информация об авторах:**

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; bolotowa_e@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна, к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; avdudnikova@yandex.ru

Шульженко Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; заведующая пульмонологическим отделением, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; larisa_shulzhenko@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy No. 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova, Cand. Sci. (Med.), General Practitioner of the Highest Qualification Grade of the Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; avdudnikova@yandex.ru

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Pulmonology, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of the Department of Pulmonology, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia; larisa_shulzhenko@mail.ru