

Фейгельман Софья Николаевна

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА
ЗВУКОВ КАШЛЯ У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)**

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Овсянников Евгений Сергеевич

Официальные оппоненты:

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, профессор кафедры.

Харитонов Михаил Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 1-я кафедра (терапии усовершенствования врачей), профессор кафедры.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» февраля 2025 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 202_ г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Ирина Анатольевна Бавыкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 стала причиной масштабной пандемии в 2019-2023 годах, которая унесла множество жизней. По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на апрель 2024 года SARS-CoV-2 стал причиной более 7 миллионов смертей и более 700 миллионов подтвержденных случаев заболевания во всем мире [COVID - Coronavirus Statistics – Worldometer, 2024]. В настоящее время COVID-19 все еще часто встречается, поэтому определение контингента лиц с высокой вероятностью наличия данного заболевания обеспечит более быструю диагностику, своевременное назначение адекватной терапии, что в свою очередь снизит риск развития тяжелых осложнений и сроки временной нетрудоспособности [Бойцов С.А. и соавт., 2021].

Основной способ диагностики COVID-19 по всему миру — это полимеразная цепная реакция (ПЦР). Наиболее информативной является ПЦР жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (93%), информативность ПЦР мазков носо- и ротоглотки составляет всего 32%, однако данный метод все равно остается наиболее подходящим для рутинного выявления SARS-CoV-2 [Wang W. et al., 2020]. Значимую роль в диагностике COVID-19 играет время от начала заболевания, так как наибольшее количество вирусов в верхних дыхательных путях определяется в период разгара заболевания, а затем постепенно снижается [Григорьева Т.Д. и соавт., 2022]. Следовательно, необходимо вовремя определять лиц с высокой вероятностью инфицирования COVID-19 для проведения углубленной диагностики, требующей ранней оценки симптомов заболевания, одним из которых, наряду с лихорадкой, одышкой и мышечной слабостью, является кашель [Cao Y. et al., 2020].

Данный симптом может иметь различные характеристики в зависимости от характера патологического процесса в респираторном тракте, что может быть использовано в диагностике заболеваний, проявляющихся кашлем [Korpás J. et al., 1996]. В настоящее время в практическом здравоохранении отсутствуют доступные методики объективной оценки кашля.

Степень разработанности темы

Анализ результатов исследований звуков кашля при COVID-19, проведенных в период пандемии, свидетельствует о высокой потребности в разработке алгоритмов оценки кашля для экспресс-диагностики COVID-19. Despotovic V. и соавт., используя аудиозаписи звуков кашля, голоса и дыхания, пытались выявить COVID-19 при помощи извлечения стандартных акустических признаков и вейвлет-рассеяния. Разработанная модель требует более длительного и глубокого машинного обучения, так как дифференцировка описанных признаков при COVID-19 от заболеваний со схожей клинической картиной остается затруднительной [Despotovic V. et al., 2021]. Nguyen L. H. и соавт. разработали систему самотестирования COVID-19 в домашних условиях при помощи извлечения признаков из спектрограмм

и форм волны звуков кашля. Однако при создании данной модели не учитывались пол и возраст пациентов, у которых осуществлялся сбор записей кашля; не было стандартизированного метода регистрации кашля, что может влиять на информативность описанной методики [Nguyen L.H. et al., 2022]. Davidson C. и соавт. при помощи спектрального анализа звуков кашля пытались определять тяжесть течения коронавирусной пневмонии, однако существенным недостатком исследования являлась высокая внутригрупповая вариабельность данных с высокой степенью перекрытия между группами у пациентов с различной тяжестью COVID-19 [Davidson C. et al., 2023]. Это определяет необходимость продолжения исследований звука кашля у больных COVID-19.

Спектральный анализ звуков кашля позволяет разложить звуковой сигнал на составляющие его частоты, может использоваться в качестве потенциального метода вспомогательной диагностики и контроля эффективности назначенного лечения заболеваний, сопровождающихся кашлевым синдромом, что показано при COVID-19, бронхиальной астме (БА), ГЭРБ, ХОБЛ, пневмонии, ринофарингите и другой патологии [Овсянников Е.С. и соавт., 2013; Семенкова Г.Г. и соавт., 2006; Семенкова Г.Г. и соавт., 2003; Al-Khassaweneh M. et al., 2013; Abeyratne U.R. et al., 2013; Sharan R.V. et al., 2017; Kosasih K. et al., 2012]. Однако, в настоящее время отсутствуют единые методические подходы и алгоритмы к записи и анализу звуков кашля, оценке динамики этого симптома при респираторной патологии, включая COVID-19, учитывающие различные возрастно-половые и клинические характеристики пациентов, создание которых повысит эффективность экспресс-диагностики COVID-19, раннюю изоляцию и лечение больного, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования:

Определить значение спектрального анализа звуков кашля в диагностике и оценке эффективности лечения данного симптома у больных COVID-19.

Задачи исследования:

1. Провести спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19.
2. Провести сравнительный анализ временно-частотных характеристик звуков кашля больных COVID-19 со звуками кашля больных БА и ХОБЛ, а также индуцированного кашля здоровых лиц.
3. Разработать прогностическую модель для экспресс-диагностики COVID-19 с применением уравнения множественной регрессии на основе параметров звуков кашля.
4. Оценить эффективность леводропропизина в лечении сухого кашля у больных COVID-19 с использованием спектрального анализа звуков кашля.

Научная новизна:

1. Выявлены статистически значимые различия в спектральных характеристиках звуков кашля больных COVID-19 по сравнению со звуками кашля больных БА и ХОБЛ, а также индуцированного кашля здоровых лиц.

2. Впервые на основе параметров звука кашля разработана прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность наличия у пациента COVID-19 (Патент RU 2776535 C1).

3. Произведена оценка эффективности леводропропизина в качестве лекарственного препарата для лечения сухого кашля у больных COVID-19 с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), 6-балльной шкалы оценки дневного и ночного кашля и спектральной туссофонобарографии (СТФБГ).

Теоретическая и практическая значимость

Произведена оценка временно-частотных параметров звуков кашля больных COVID-19, а также сравнительный анализ полученных данных со спектральными характеристиками звуков индуцированного кашля здоровых лиц, кашля больных БА и ХОБЛ. В результате были выявлены достоверные различия, которые обладают диагностической ценностью, на их основе с использованием уравнения множественной регрессии была разработана прогностическая модель, обладающая высокими уровнями чувствительности и специфичности. Данную методику можно использовать и для контроля проводимого лечения, так как при эффективности лечебных мероприятий спектральные характеристики звуков кашля будут приближаться к показателям индуцированного кашля здоровых лиц.

Внедрение СТФБГ в практическое здравоохранение обеспечит быстрое определение вероятности COVID-19 у лиц с симптомами ОРВИ, а также контроль проводимого лечения кашля у пациентов с уже установленным диагнозом COVID-19.

Методология и методы исследования

Был произведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертационного исследования. Разработан дизайн исследования, включающий в себя два основных этапа: 1 – оценка эффективности использования спектрального анализа звуков кашля в диагностике COVID-19; 2 – оценка эффективности леводропропизина в лечении сухого кашля у больных COVID-19, в том числе с применением спектрального анализа звуков кашля. На 1-м этапе было сформировано 4 группы пациентов: основная группа – больные COVID-19, первая группа сравнения – здоровые лица, вторая группа сравнения – больные БА, третья группа сравнения – больные ХОБЛ. На 2-м этапе также было сформировано 2 группы пациентов: основная группа – больные COVID-19, согласившиеся на лечение леводропропизином в течение 7 дней; контрольная группа – больные COVID-19, имевшие противопоказания к приему леводропропизина, либо отказавшиеся от лечения данным препаратом. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на проведение исследования. Проведен сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр пациентов, ПЦР мазков носо- и ротоглотки, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, а также СТФБГ, обеспечивающая непосредственно спектральный анализ звуков кашля. Результаты СТФБГ пациентов второй и третьей групп

сравнения были получены из базы данных, собранной ранее. Для сравнительного анализа использовались методы непараметрической статистики. С применением уравнения множественной регрессии на основе параметров звука кашля разработана прогностическая модель для экспресс-диагностики COVID-19.

Достоверность и обоснованность результатов

Обеспечена репрезентативность выборки пациентов, собран достаточный объем первичного материала (индивидуальные регистрационные карты пациентов, участвовавших в исследовании; заполненные анкеты шкал оценки выраженности кашля – ВАШ и 6-балльная шкала оценки выраженности дневного и ночного кашля; результаты СТФБГ), использовались разнообразные методы математической и статистической обработки полученных данных, соблюден регламент дизайна диссертационного исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определен паттерн звуков кашля больных COVID-19 при помощи СТФБГ, характеризующийся следующими параметрами: общая продолжительность кашля - 342,5 (277,0; 394,0) мс, продолжительность 2-й фазы – 227,5 (190,0; 274,0) мс; отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) кашлевого акта полностью - 0,3095 (0,223; 0,454), 2-й фазы – 0,2035 (0,121; 0,313); частота максимальной энергии звука кашля полностью - 463,0 (274,0; 761,0) Гц, 2-й фазы – 851,0 (374,0; 1507,0) Гц.

2. Выявлены статистически значимые различия между спектральными характеристиками звуков кашля больных COVID-19 и индуцированного кашля здоровых лиц, больных ХОБЛ, больных БА. У больных COVID-19 отмечалась более низкая продолжительность звука в сравнении со здоровыми лицами, больными БА и ХОБЛ. Частота максимальной энергии звука больных COVID-19 была выше, чем у здоровых лиц и больных ХОБЛ, но ниже, чем у больных БА.

3. Разработана прогностическая модель с использованием уравнения множественной регрессии, включающая в себя следующие параметры звуков кашля: продолжительность звука, отношение энергии низких и средних частот (60-600 Гц) к энергии высоких частот (600-6000 Гц), частота максимальной энергии звука. Методика позволила определить вероятность COVID-19 с чувствительностью 98,2% и специфичностью 93,3%.

4. Применение леводропропизина в дозировке 10 мл 3 раза в день в течение 7 дней у больных COVID-19 обеспечило достоверное снижение выраженности кашля по ВАШ и 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля, а также нормализацию спектральных характеристик звуков кашля по данным СТФБГ.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно разработал дизайн диссертационного исследования, индивидуальные регистрационные карты, шкалы для оценки

выраженности кашля и инструкции для испытуемых. Автором был проведен литературный обзор отечественных и зарубежных источников по теме исследования, осуществлен набор групп пациентов согласно критериям включения и исключения, проведено анкетирование испытуемых, а также СТФБГ с последующей цифровой обработкой полученных записей. Было принято непосредственное участие в проведении исследования с осуществлением математического и статистического анализа полученных данных, сформирована отчетная первичная документация, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором самостоятельно подготовлены визуализационно-информационные материалы (презентации) для апробации и публичной защиты диссертации. Доля участия автора в работах, выполненных в соавторстве, составляет 85%.

Соответствие диссертационного исследования паспорту специальности

Направление и результаты исследования соответствуют пунктам 4, 5 паспорта научной специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Апробация работы

Основные результаты были доложены и обсуждались на следующих научно-практических конференциях: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2022 г., 2023 г., 2024 г.); XIV Международная научно-практическая конференция «Вызовы современности и стратегии развития общества в условиях новой реальности» (г. Москва, 2023 г.); XVIII Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы науки и образования в условиях современных вызовов» (г. Москва, 2023 г.); Республиканская научно-практическая интернет-конференция "Особенности течения и исхода коронавирусной инфекции у больных с хронической патологией органов дыхания" (ДНР, г. Донецк, 2023 г.); XVIII Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых по актуальным вопросам внутренней патологии «Завадские чтения» (г. Ростов-на-Дону, 2023 г.); I Международная научно-практическая конференция «Современная медицина: взгляд молодого врача» (г. Курск, 2023 г.); XXX-XXXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (г. Москва, 2023 г., 2024 г.); Международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (г. Москва, 2023 г.), Sino-Russian scientific conference of students and young scientists "Current problems of cardiovascular and bronchopulmonary diseases and algorithms of their management" (г. Воронеж, 2024 г.); Всероссийский Форум молодых учёных "Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра", посвященный 300-летию российской академии наук и 80-летию отделения медицинских наук РАН (г. Москва, 2024 г.); Научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» (г. Санкт-Петербург, 2024 г.), XXXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания (г. Москва, 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клинический процесс бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница №11» (Поликлиника №9), учебный процесс кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – д.м.н., заслуженный изобретатель Российской Федерации, профессор А.В. Будневский).

Публикации

По теме исследования опубликовано 20 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации, 1 – в базах данных Web of Science, 13 – в изданиях, индексируемых базой РИНЦ, 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2022665037 и RU 2022665391, 1 патент на изобретение RU 2776535 С1.

Объем и структура диссертационной работы

Общий объем диссертационного исследования – 136 страница печатного текста, включающего 20 иллюстраций и 11 таблиц. Имеет следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, две главы результатов, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки исследования, список сокращений и условных обозначений, список литературных источников, приложения. Список литературы состоит из 123 источников, в том числе 35 отечественных и 88 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика изучаемого контингента

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для проведения 1-го этапа исследования было сформировано четыре группы испытуемых. В основную группу вошло 134 пациента (42 % – мужчины, 58 % – женщины; средний возраст – 42,6 (33,0; 51,8) лет) с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), легкая/среднетяжелая форма», проходивших амбулаторное лечение на базе БУЗ ВО «ВГКБ №11» (Поликлиника №9).

Критериями включения в основную группу были: возраст от 18 до 75 лет; наличие диагноза «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», подтвержденного положительным ПЦР мазков носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2; полное отсутствие или поражение легочной паренхимы по данным КТ ОГК менее 25%; наличие жалоб на сухой кашель; наличие информированного добровольного согласия на проведение исследования.

Критериями исключения из основной группы были: беременность или лактация; наличие онкологических, тяжелых сопутствующих, хронических бронхолегочных и других заболеваний, часто проявляющихся кашлевым синдромом, а также добровольный отказ испытуемого от участия в исследовании.

Первую группу сравнения составили 30 здоровых лиц (мужчины – 50,0%, женщины – 50,0%; средний возраст – 41,7 (31,2; 53,0) лет), что подразумевало под собой отсутствие заболеваний, сопровождающихся кашлевым синдромом. Вторую группу сравнения составили 30 больных персистирующей БА средней тяжести в фазе среднетяжелого обострения (мужчины – 44,2%; женщины – 55,8%; средний возраст – 38,6 (29,1; 46,2) лет). Третью группу сравнения составили 30 больных ХОБЛ, клиническая группа С, фаза среднетяжелого обострения (мужчины – 50,0%; женщины – 50,0%; средний возраст – 44,9 (39,2; 55,0) лет).

На 2-м этапе исследования 134 больных COVID-19 были разделены на 2 группы. Основную группу составило 100 пациентов, согласившихся на лечение периферическим противокашлевым препаратом – леводропропиозином, который был назначен по 10 мл внутрь 3 раза в день с промежутками не менее 6 часов в течение 7 дней. Назначение выполнялось в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата леводропропизин [Регистрационное удостоверение № ЛП-005912. Лекарственный препарат «Левопронт», 2024].

В контрольную группу вошло 34 пациента. Критерии включения в контрольную группу 2-го этапа исследования (наличие хотя бы одного из нижеперечисленных пунктов): повышенная чувствительность к леводропропизину (5,2%); наличие заболеваний, связанных с бронхиальной гиперсекрецией (0%); снижение мукоцилиарной функции (синдром Картагенера, цилиарная дискинезия) (0%); глюкозо-галактозная мальабсорбция, непереносимость фруктозы, сахарозо-изомальтозная недостаточность (3,7%); прием противокашлевых препаратов, отхаркивающих средств, муколитиков, а также лекарственных препаратов, способных индуцировать кашель на момент включения в исследование (10,4%); добровольный отказ от приема леводропропизина (3%).

Пациенты обеих групп получали этиопатогенетическое лечение COVID-19 в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022)].

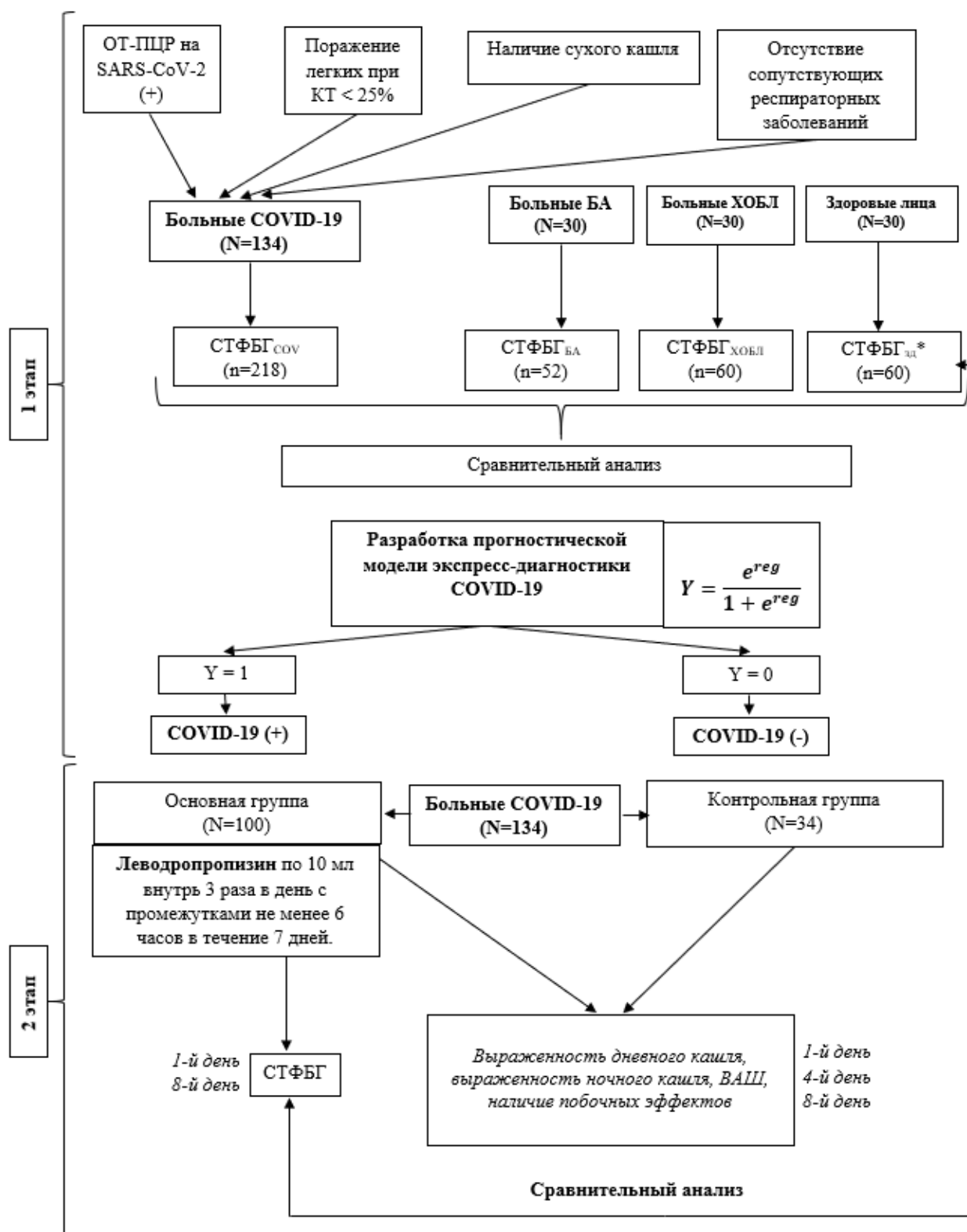


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: N – количество испытуемых; n – количество записей звуков кашля; СТФБГ – спектральная туссофонобарография; КТ – компьютерная томография; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; * – здоровым лицам для индукции кашля проводились ингаляции раствора лимонной кислоты в концентрации до 20 г/л.

Методы обследования пациентов

Пациентам из основной группы и первой группы сравнения была проведена спектральная туссофонобарография (СТФБГ). У больных COVID-19 регистрировали спонтанный кашель, у здоровых – кашель, индуцированный раствором лимонной кислоты в концентрации до 20 г/л [Morice A.H. et al., 2019]. Записи звуков кашля больных БА и ХОБЛ (записаны по той же методологии) были получены из базы данных кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко [Овсянников Е.С. и соавт., 2013; Семенкова Г.Г. и соавт., 2003].

У некоторых пациентов регистрировался единичный кашель, у некоторых - каскады кашля, состоящие из нескольких кашлевых эпизодов. При регистрации каскада кашля на первом этапе исследования использовались первые два кашлевых эпизода, так как они обладают наибольшей интенсивностью звука. У больных COVID-19 суммарно было получено 218 записей звуков кашля, у здоровых лиц – 60 записей. Количество записей звуков кашля больных БА составило 52, больных ХОБЛ – 60. На втором этапе исследования использовались одиночные кашли или первые кашлевые эпизоды из каскадов кашля при их регистрации.

Полученные записи звуков кашля подвергались цифровой обработке в компьютерной программе Sound Forge 15 (MAGIX Software GmbH, Германия) с разделением на фазы, соответствующие биомеханике кашля (рис. 2).

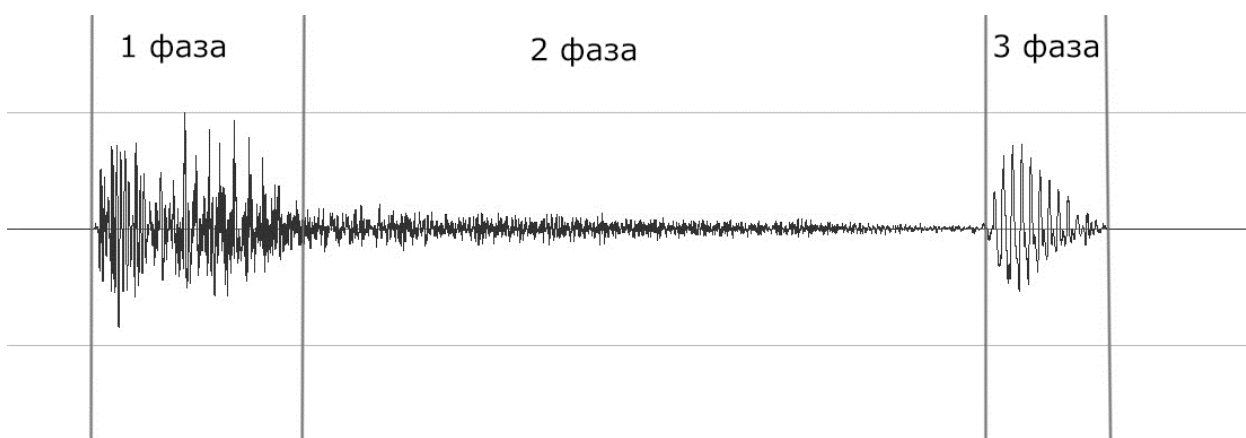


Рисунок 2 – Пример визуального разделения аудиограммы звуков кашля на фазы

Спектральный анализ звуков кашля производился при помощи алгоритма быстрого преобразования Фурье (Программа для ЭВМ RU 2022665037). Оценивались следующие временно-частотные параметры: продолжительность кашля (Т) и каждой фазы по отдельности (Т1, Т2, Т3); отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) кашлевого акта полностью (Q) и каждой фазы по отдельности (Q1, Q2, Q3); частота максимальной энергии звука кашлевого акта полностью (Fmax) и каждой фазы по отдельности (Fmax1, Fmax2, Fmax3).

На 1-м этапе исследования больным COVID-19 проводилась СТФБГ с последующим сравнительным анализом полученных данных с параметрами

звуков кашля больных БА и ХОБЛ, а также индуцированного кашля здоровых лиц. На основании выявленных различий была разработана прогностическая модель, представляющая собой уравнение множественной регрессии, которая включала в себя все описанные выше временно-частотные параметры (за исключением показателем 3-й фазы, так как она является непостоянной).

На 2-м этапе исследования производилась оценка эффективности лечения сухого кашля больных COVID-19 леводропропиозином при помощи метода СТФБГ, 6-балльной шкалы оценки выраженности дневного и ночного кашля и ВАШ. За испытуемыми основной и контрольной групп проводилось наблюдение в течение 8 дней. В 1-й день исследования испытуемым выдавали дневники, где они должны были регистрировать выраженность кашля в баллах по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля за предыдущие 24 часа, а также отмечать интенсивность кашля по ВАШ на 1-й, 4-й и 8-й дни исследования. Пациентам из основной группы на 1-й и 8-й день проводилась СТФБГ для оценки динамики изменения спектральных характеристик на фоне лечения препаратом.

Был проведен сравнительный анализ данных опросников на 1-й, 4-й и 8-й дни исследования пациентов основной и контрольной групп, а также результатов СТФБГ на 1-й и 8-й дни исследования больных основной группы с последующим сравнением полученных после лечения леводропропиозином спектральных характеристик с показателями индуцированного кашля здоровых лиц.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS Centurion XV (Statgraphics Technologies, Вирджиния, США). Нормальность распределения данных оценивалась с помощью нормализованных коэффициентов эксцесса и асимметрии. Так как выборка не соответствовала критериям нормального распределения, данные были представлены в виде медианы, в скобках были указаны верхний и нижний квартили. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 . Сравнение двух выборок по количественным показателям проводилось с применением методов непараметрической статистики, а именно рангового критерия Wilcoxon (для связанных выборок) и U-теста Mann-Whitney (для несвязанных выборок), для сравнения нескольких связанных групп – ранговый критерий Friedman. Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

1. Результаты исследования диагностической ценности спектральных характеристик звуков кашля больных COVID-19

Был выявлен паттерн временно-частотных параметров звуков кашля при COVID-19, а именно: общая продолжительность кашля - 342,5 (277,0; 394,0) мс, продолжительность второй фазы – 227,5 (190,0; 274,0) мс; отношение энергии низких и средних частот к энергии высоких частот кашлевого акта полностью - 0,3095 (0,223; 0,454), второй фазы – 0,2035 (0,121; 0,313); частота максимальной энергии звука кашля полностью – 463,0 (274,0; 761,0) Гц, второй фазы – 851,0 (374,0; 1507,0) Гц.

Далее был проведен сравнительный анализ спектральных характеристик звуков кашля больных COVID-19 со спектральными характеристиками звуков кашля больных БА и ХОБЛ, а также индуцированного кашля здоровых лиц.

Общая продолжительность и продолжительность 2-й фазы звуков кашля больных COVID-19 оказалась достоверно ниже, чем у здоровых лиц, больных БА и ХОБЛ. Продолжительность 3-й фазы оказалась достоверно меньше, чем у здоровых лиц. Статистически значимых различий в отношении 1-й фазы кашля выявлено не было (рис. 3).

Коэффициент Q кашлевого акта в целом больных COVID-19 оказался достоверно ниже, чем у больных ХОБЛ и у здоровых лиц, но выше, чем у больных БА. То же самое касается показателей 2-й фазы, однако между показателями больных COVID-19 и БА не было выявлено статистически значимых различий. Коэффициент Q 1-й фазы звуков кашля больных COVID-19 оказался достоверно ниже, чем у больных БА, ХОБЛ и у здоровых лиц. Между показателями 3-й фазы не было выявлено статистически значимых различий (рис. 4).

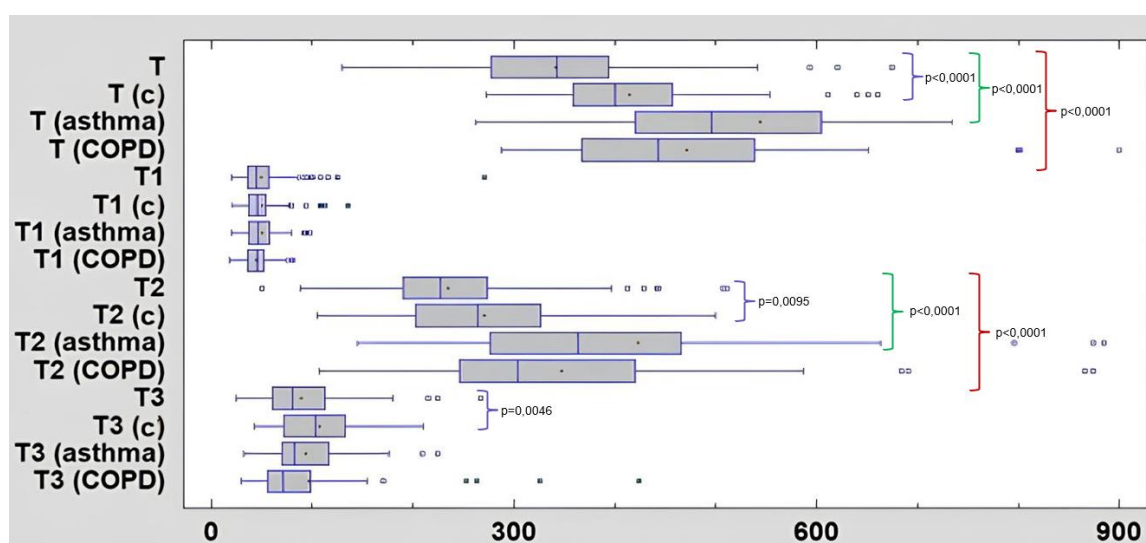


Рисунок 3 – Сравнительный анализ показателей продолжительности звука кашлевого акта в целом и каждой фазы в отдельности у больных COVID-19, у здоровых лиц, а также у больных БА и ХОБЛ

Примечание: по оси ординат: T(c), T(asthma), T(COPD) – продолжительность звука кашлевого акта полностью в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; T1(c), T1(asthma), T1(COPD) – продолжительность звука 1-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; T2(c), T2(asthma), T2(COPD) – продолжительность звука 2-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; T3(c), T3(asthma), T3(COPD) – продолжительность звука 3-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; по оси абсцисс: продолжительность звука (мс).

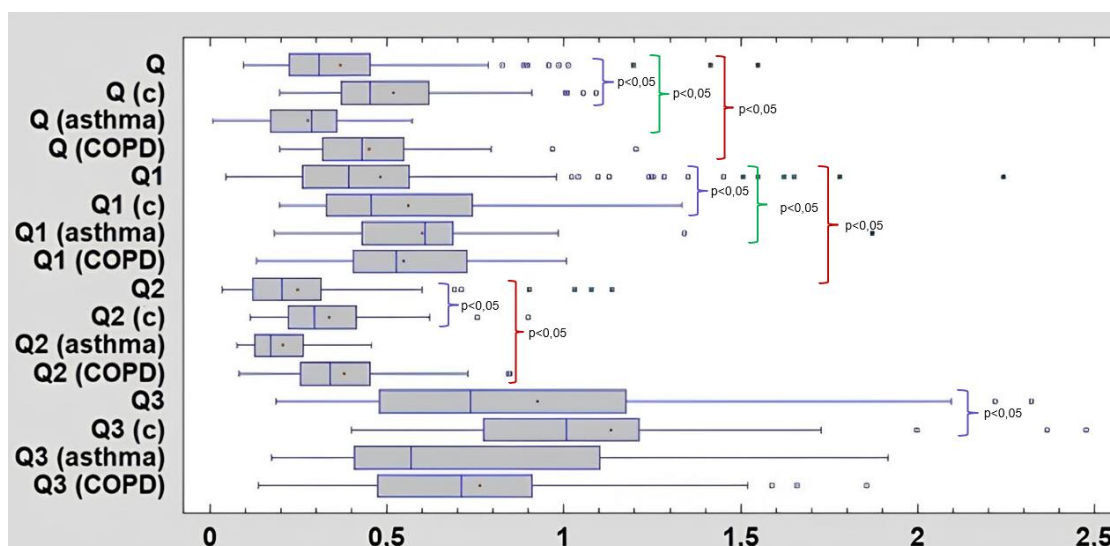


Рисунок 4 – Сравнительный анализ коэффициентов Q, Q1, Q2, Q3 у больных COVID-19, у здоровых лиц, а также у больных БА и ХОБЛ

Примечание: по оси ординат: Q(c), Q(asthma), Q(COPD) – коэффициент Q кашлевого акта полностью в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; Q1(c), Q1(asthma), Q1(COPD) – коэффициент Q 1-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; Q2(c), Q2(asthma), Q2(COPD) – коэффициент Q 2-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; Q3(c), Q3(asthma), Q3(COPD) – коэффициент Q 3-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; по оси абсцисс: числовые показатели коэффициента Q.

Частота максимальной энергии звуков кашлевого акта полностью больных COVID-19 оказался достоверно выше, чем у здоровых лиц и больных ХОБЛ, но ниже, чем у больных БА. То же касается и 2-й фазы кашля, однако между показателями больных COVID-19 и здоровыми лицами не было выявлено статистически значимых различий. Частота максимальной энергии звука 3-й фазы больных COVID-19 также оказалась достоверно ниже, чем у больных БА. Между показателями 1-й фазы статистически значимых различий выявлено не было (рис. 5).

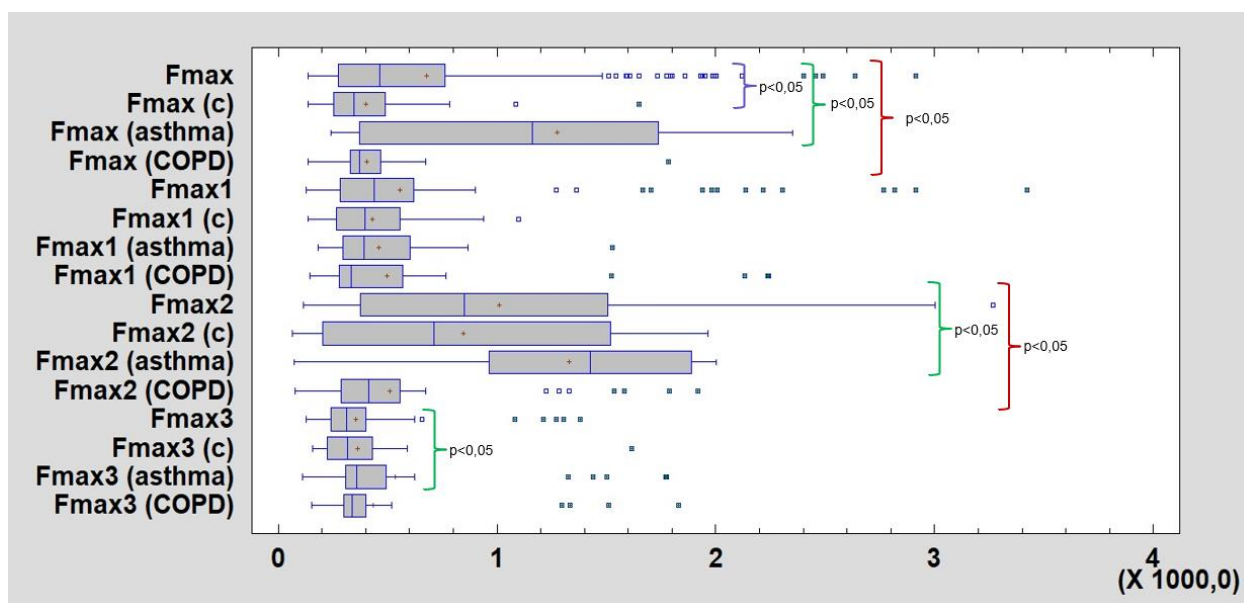


Рисунок 5 – Сравнительный анализ частот максимальной энергии звука кашлевого акта в целом и каждой фазы в отдельности у больных COVID-19, у здоровых лиц, а также у больных БА и ХОБЛ

Примечание: по оси ординат: Fmax(c), Fmax(asthma), Fmax(COPD) – частота максимальной энергии звука кашлевого акта полностью группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; Fmax1(c), Fmax1(asthma), Fmax1(COPD) – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; Fmax2(c), Fmax2(asthma), Fmax2(COPD) – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; Fmax3(c), Fmax3(asthma), Fmax3(COPD) – частота максимальной энергии звука 3-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; по оси абсцисс: числовые показатели частоты максимальной энергии звуков кашля (Гц).

Так как кашель у больных COVID-19 по спектральным характеристикам звука достоверно отличается от индуцированного кашля здоровых лиц, а также кашля больных БА и ХОБЛ, была разработана прогностическая модель на основе уравнения множественной регрессии, позволяющая определить вероятность наличия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациента. После проведенной СТФБГ полученные данные были подставлены в разработанное регрессионное уравнение, в результате решения которого значение интегрального показателя Y находилось в диапазоне значений от 0 до 1. Показатели третьей фазы кашлевого акта не были включены в уравнение (даже несмотря на статистические значимые различия между группами испытуемых), так как данная фаза непостоянна и отсутствует у 10-20% лиц вне зависимости от наличия или отсутствия того или иного заболевания.

$$Y = \frac{e^{reg}}{1 + e^{reg}}$$

где $reg = -88,7576 - 0,519581 * T + 2,53078 * T1 + 0,730702 * T2 + 184,136 * Q + 20,9326 * Q1 - 91,6469 * Q2 + 0,141838 * F_{max} - 0,0363499 * F_{max1} + 0,00409225 * F_{max2} - 0,0000720845 * T^2 + 0,00159507 * T * T1 + 0,00194451 * T * T2 + 0,85427 * T * Q - 0,474393 * T * Q1 - 0,597649 * T * Q2 - 0,000322988 * T * F_{max} + 0,000271569 * T * F_{max1} - 0,0000125667 * T * F_{max2} - 0,00227204 * T1^2 - 0,00467295 * T1 * T2 - 5,53114 * T1 * Q + 1,90685 * T1 * Q1 + 1,89723 * T1 * Q2 - 0,000221993 * T1 * F_{max} - 0,000472206 * T1 * F_{max1} - 0,000266677 * T1 * F_{max2} - 0,00187947 * T2^2 - 1,39386 * T2 * Q + 0,317866 * T2 * Q1 + 0,894015 * T2 * Q2 - 0,0000675111 * T2 * F_{max} - 0,000165248 * T2 * F_{max1} - 0,0000421008 * T2 * F_{max2} - 59,636 * Q^2 + 240,242 * Q * Q1 + 59,7047 * Q * Q2 - 0,135556 * Q * F_{max} + 0,0577676 * Q * F_{max1} + 0,00293814 * Q * F_{max2} - 28,8388 * Q1^2 - 257,268 * Q1 * Q2 + 0,00585586 * Q1 * F_{max} - 0,03006 * Q1 * F_{max1} + 0,00977002 * Q1 * F_{max2} + 80,345 * Q2^2 + 0,186628 * Q2 * F_{max} - 0,036913 * Q2 * F_{max1} - 0,0184737 * Q2 * F_{max2} + 0,0000320108 * F_{max}^2 - 0,0000551759 * F_{max} * F_{max1} + 0,0000213366 * F_{max} * F_{max2} + 0,000011152 * F_{max1}^2 + 0,00000588814 * F_{max1} * F_{max2} + 0,00000324033 * F_{max2}^2$

Полученное значение Y округлялось до 0 или 1, что интерпретировалось как низкая или высокая вероятность заболевания (COVID-19), соответственно (патент RU 2776535 С1). Чувствительность метода оказалась равна 98,2%, специфичность – 93,3%.

2. Результаты оценки эффективности терапии леводропропизином сухого кашля при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с использованием спектральной туссофонобарографии

На 4-й и 8-й дни наблюдались статистически значимые различия между основной и контрольной группой по выраженности дневного (рис. 6) и ночного кашля (рис. 7), хотя на 1-й день подобных различий выявлено не было. Полного разрешения дневного кашля на 8-й день достигло 37% пациентов основной группы в сравнении с 4% пациентов из контрольной группы, ночного кашля - 92% пациентов основной группы в сравнении с 58% пациентов из контрольной группы.

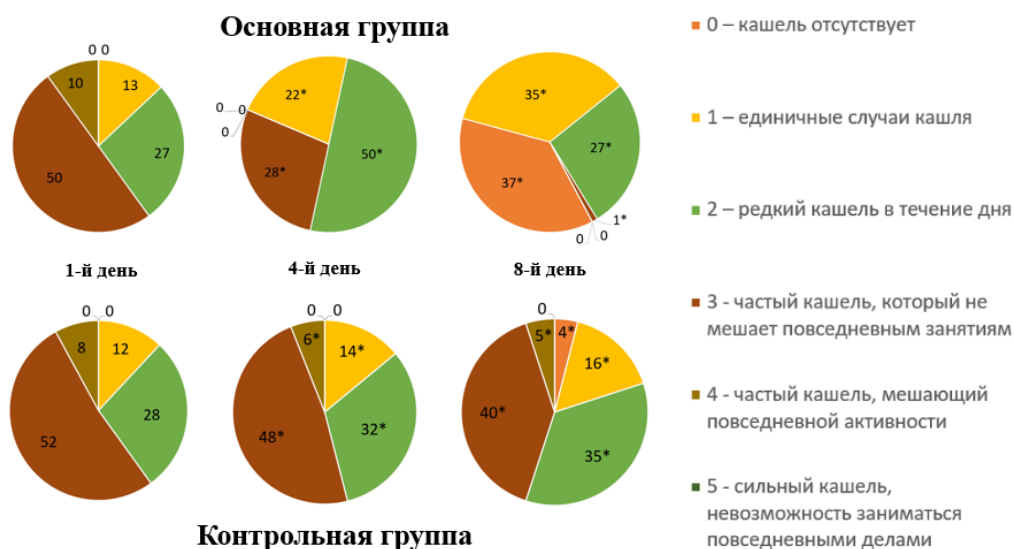


Рисунок 6 – Результаты сравнительного анализа выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного кашля между основной и контрольной группами на 1-й, 4-й и 8-й дни исследования

Примечание: здесь и на рисунке 6 * – достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

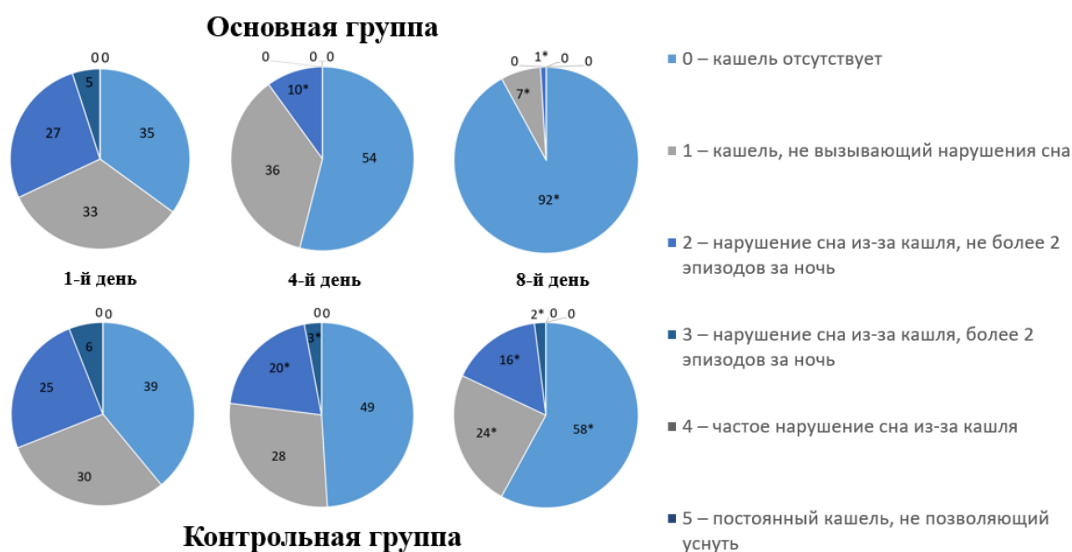


Рисунок 7 – Результаты анкетирования пациентов основной и контрольной групп по 6-балльной шкале оценки ночного кашля на 1-й, 4-й и 8-й дни исследования

Наблюдалось достоверное снижение выраженности кашля по данным 6-балльной шкалы оценки дневного и ночного кашля (рис. 8), а также ВАШ (рис. 9) на фоне лечения леводропропизином. У пациентов контрольной группы было выявлено только статистически значимое снижение выраженности ночного кашля по 6-балльной шкале между 1-м и 8-м днями исследования, что скорее всего обусловлено этиопатогенетической терапией и саногенетическими механизмами.

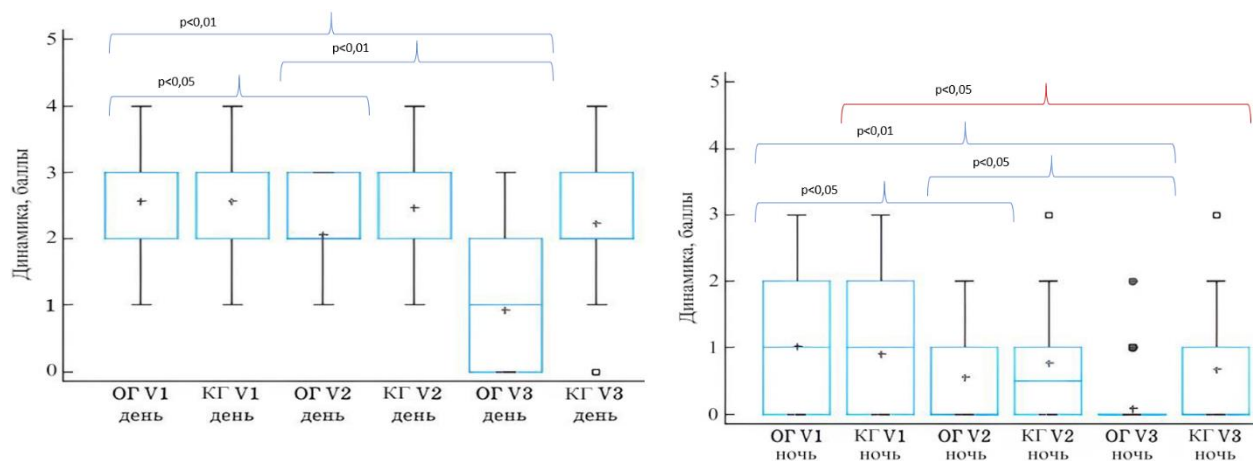


Рисунок 8 – Динамика выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного кашля в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ)

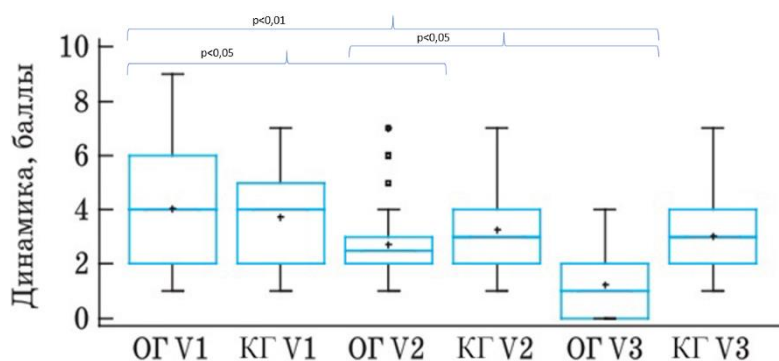


Рисунок 9 – Динамика интенсивности кашля по ВАШ в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ)

В таблице 1 представлены результаты сравнения показателей спектрального анализа звуков кашля больных COVID-19 из основной группы до и после лечения леводропропизином.

Таблица 1 – Динамика изменений спектральных характеристик звука кашля у больных COVID-19 на фоне лечения леводропропизином

Параметр	V1	V3	p
	Основная группа (N=100)		
T, мс	360,5 (281,0; 415,0)*	410,5 (357,0; 489,5)	<0,0001
T1, мс	46,5 (34,5; 60,5)	46,0 (39,0; 51,0)	0,7267
T2, мс	245,5 (212,5; 291,5)*	269,0 (217,0; 356,0)	0,0120
T3, мс [#]	84,0 (69,0; 112,0)	92,0 (69,0; 119,0)	0,5105
Q	0,2755 (0,218; 0,4305)*	0,441 (0,365; 0,5365)	<0,0001
Q1	0,450 (0,305; 0,716)	0,4565 (0,366; 0,617)	0,6556
Q2	0,1605 (0,105; 0,253)*	0,298 (0,236; 0,369)	<0,0001
Q3 [#]	0,663 (0,477; 1,258)*	1,003 (0,859; 1,156)	0,0014
Fmax, Гц	430,0 (238,5; 1205,5)*	321,5 (263,0; 412,5)	0,0057

Продолжение таблицы 1

Параметр	V1	V3	p
	Основная группа (N=100)		
Fmax1, Гц	325,0 (238,0; 483,0)*	461,5 (326,5; 547,5)	0,0006
Fmax2, Гц	1042,0 (491,5; 1575,0)*	497,0 (348,5; 706,5)	<0,0001
Fmax3, Гц [#]	232,5 (162,0; 317,0)*	341,0 (260,0; 411,0)	0,0001

Примечание: N – количество испытуемых; *- достоверные различия между показателями основной группы и группы сравнения ($p < 0,05$); # - третья фаза кашля присутствовала не во всех кашлевых актах, на 1-й день (V1) у пациентов из основной группы было зарегистрировано 50 трехфазных кашля, в на 8-й день (V3) – 61.

У больных COVID-19 на фоне лечения препаратом достоверно увеличилась общая продолжительность звука кашля и продолжительность 2-й фазы, также коэффициент Q кашлевого акта полностью и отдельно 2-й и 3-й фаз. Частота максимальной энергии звука кашлевого акта полностью и 2-й фазы достоверно снизилась, а 1-й и 3-й фазы – повысилась.

Далее спектральные характеристики звуков кашля больных COVID-19 из основной группы на 8-й день сравнивали со спектральными характеристиками звуков индуцированного кашля здоровых лиц. Достоверных различий между больными COVID-19, получавшими лечение леводропропицином, на 8-й день исследования, и здоровыми лицами не было выявлено ни по одному показателю (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ спектральных характеристик кашля больных COVID-19, принимавших леводропропизин, на 8-й день исследования (V3) и здоровых лиц

Параметр	V3 (n=100)	Здоровые лица (n=60)	p
T, мс	410,5 (357,0; 489,5)	400,5 (359,0; 457,0)	0,4742
T1, мс	46,0 (39,0; 51,0)	45,5 (37,5; 54,0)	0,9536
T2, мс	269,0 (217,0; 356,0)	264,0 (203,0; 326,5)	0,2089
T3, мс [#]	92,0 (69,0; 119,0)	103,5 (72,0; 133,0)	0,3092
Q	0,441 (0,365; 0,5365)	0,4535 (0,3725; 0,619)	0,2342
Q1	0,4565 (0,366; 0,617)	0,4565 (0,329; 0,7415)	0,7139
Q2	0,298 (0,236; 0,369)	0,295 (0,2225; 0,414)	0,9116
Q3 [#]	1,003 (0,859; 1,156)	1,0065 (0,7745; 1,2115)	0,8878
Fmax, Гц	321,5 (263,0; 412,5)	347,0 (253,0; 488,0)	0,5189
Fmax1, Гц	461,5 (326,5; 547,5)	397,5 (266,5; 555,0)	0,3811
Fmax2, Гц	497,0 (348,5; 706,5)	711,0 (202,5; 1519,0)	0,1151
Fmax3, Гц [#]	341,0 (260,0; 411,0)	318,5 (226,0; 431,5)	0,9472

Примечание: n – количество записей звуков кашля; # - третья фаза кашля присутствовала не во всех кашлевых актах; у больных COVID-19, принимавших леводропропизин, на 8-й день был зарегистрирован 61 трехфазный кашель, а у здоровых лиц – 52.

ВЫВОДЫ

1. Проведен спектральный анализ записей звуков кашля больных COVID-19 и выявлены характерные параметры: общая продолжительность кашля составила 342,5 (277,0; 394,0) мс, продолжительность 2-й фазы – 227,5 (190,0; 274,0) мс; отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) кашлевого акта полностью составило 0,3095 (0,223; 0,454), а 2-й фазы – 0,2035 (0,121; 0,313); частота максимальной энергии звука кашля полностью составила 463,0 (274,0; 761,0) Гц, а 2-й фазы – 851,0 (374,0; 1507,0) Гц.

2. По результатам сравнительного анализа спектральных характеристик звуков кашля больных COVID-19 и индуцированного кашля здоровых лиц, а также кашля больных БА и больных ХОБЛ, было выявлено, что кашель больных COVID-19 обладает меньшей продолжительностью (342,5 (277,0; 394,0) мс против 400,5 (359,0; 457,0) мс) и преобладанием энергии более высоких частот (коэффициент Q - 0,3095 (0,223; 0,454) против 0,4535 (0,3725; 0,619)) в сравнении со здоровыми лицами; меньшей продолжительностью и преобладанием энергии более низких частот в сравнении с больными БА (495,5 (420,5; 605,0) мс; коэффициент Q - 0,287 (0,172; 0,359)); меньшей продолжительностью и преобладанием энергии более высоких частот в сравнении с больными ХОБЛ (442,5 (367,5; 538,0) мс; коэффициент Q - 0,428 (0,318; 0,546)).

3. Разработана прогностическая модель на основании уравнения множественной регрессии, позволяющая определить вероятность наличия у субъекта COVID-19, в которой учитывались следующие спектральные характеристики звуков кашля: продолжительность кашлевого акта полностью и каждой фазы по отдельности, отношение энергии низких и средних частот (60-600 Гц) к энергии высоких частот (600-6000 Гц) кашлевого акта полностью и каждой фазы по отдельности, частота максимальной энергии звука полностью и каждой фазы по отдельности, за исключением 3-й фазы.

4. Выявлено достоверное снижение выраженности кашля в течение 7-дневного курса терапии леводропропином по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля, а также по ВАШ.

5. Установлено, что спектральные характеристики звуков кашля больных COVID-19, принимавших леводропропизин, на 8-й день исследования приблизились к таковым индуцированного кашля здоровых лиц.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование разработанной прогностической модели обеспечит определение вероятности наличия у субъекта COVID-19, что будет способствовать более быстрому проведению углубленной диагностики заболевания, своевременному назначению адекватной терапии и ранней изоляции больного.

2. Для лечения сухого кашля у больных COVID-19 рекомендуется использовать противокашлевой препарат периферического действия леводропропизин в дозировке 10 мл 3 раза в день с промежутками между

приемами не менее 6 часов в течение 7 дней, так как он обладает высоким профилем эффективности.

3. Для контроля лечения кашля у больных COVID-19 может быть рекомендовано использование спектрального анализа звуков кашля, так как при ликвидации патологического процесса в дыхательных путях спектральные характеристики звуков кашля будут возвращаться к исходным значениям, а именно будет повышаться продолжительность звука кашля и отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600 Гц – 6 000 Гц), частота максимальной энергии звука кашля будет снижаться.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Разработка и внедрение в практическое здравоохранение автоматического устройства для мониторинга и спектрального анализа звуков кашля с выставлением предположительного диагноза для обеспечения своевременной диагностики и контроля проводимого лечения.

2. Спектральный анализ звуков кашля больных с другими заболеваниями дыхательной системы, в том числе инфекционных, а также нереспираторными заболеваниями для выявления паттернов звука, характерных для той или иной нозологии.

3. Проведение сравнительного анализа звуков кашля больных COVID-19 не только со звуками кашля больных БА, ХОБЛ и индуцированного кашля здоровых лиц, но и со звуками кашля при других ОРВИ, пневмонии, синдроме верхних дыхательных путей, туберкулезе легких и других заболеваниях, сопровождающихся кашлем, для более точного определения природы выявленных изменений звука.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Будневский, А. В. Исследование эффективности Левопронта в лечении непродуктивного кашля / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, С. Н. Фейгельман. – DOI 10.24412/2409-6636-2021-12693 // Практическая пульмонология. – 2021. - № 2. – С. 61 – 67.

2. Патент № 2776535 Российская Федерация, МПК А61В 5/08 (2006.01). Способ экспресс-выявления коронавирусной инфекции COVID-19 с помощью метода спектрального анализа звуков кашля : № 2022110055 : заявл. 14.04.2022 : опубл. : 21.07.2022 / Будневский А. В., Овсянников Е. С., Авдеев С. Н. [и др.] ; патентообладатель Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко.

3. Программа для ЭВМ № 2022665037 Российская Федерация. Cough_Neural_Server -2.3 : № 2022663632 : заявл. 21.07.2022 : опубл. 09.08.2022 / Будневский А. В., Овсянников Е. С., Авдеев С. Н. [и др.] ; правообладатель Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко.

4. Программа для ЭВМ № 2022665391 Российская Федерация. Спектральный анализ кашля – 1.3 : № 2022664688 : заявл. 05.08.2022 :

опубл. 15.08.2022 / Будневский А. В., Овсянников Е. С., Авдеев С. Н. [и др.] ; правообладатель Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко.

5. Овсянников, Е. С. К вопросу о лечении кашля у больных COVID-19 / Е. С. Овсянников, С. Н. Фейгельман, Н. Г. Алексеева. - DOI 10.18565/therapy.2022.4suppl.100-103 // *Терапия*. – 2022. – Т. 8, S4(56), № 56. – С. 99 – 102.

6. **Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19 / А. В. Будневский, С. Н. Авдеев, Е. С. Овсянников [и др.]. - DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841 // *Пульмонология*. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 834 – 841.**

7. Фейгельман, С. Н. Терапия сухого постинфекционного кашля с использованием леводропропизина / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // *Вызовы современности и стратегии развития общества в условиях новой реальности: Сборник материалов XIV Международной научно-практической конференции, Москва, 30 января 2023 года*. - Москва, 2023. – С. 326 – 331.

8. Фейгельман, С. Н. Применение спектральной туссофонобарографии у больных COVID-19 / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // *Актуальные проблемы науки и образования в условиях современных вызовов: Сборник материалов XVIII Международной научно-практической конференции, Москва, 7 февраля 2023 года*. - Москва, 2023. - С. 93 - 98.

9. Фейгельман, С. Н. Изучение звуков кашля при COVID-19 с применением спектрального анализа / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 33 - 34.

10. Фейгельман, С. Н. Леводропропизин - препарат выбора в терапии сухого кашля при COVID-19 / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 35.

11. Фейгельман, С. Н. Особенности спектральных характеристик кашля у больных COVID-19 / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // *Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 20–21 апреля 2023 года*. – – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. – С. 291.

12. Фейгельман, С. Н. Эффективность противокашлевой терапии у больных COVID-19 / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // *Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 20–21 апреля 2023 года*. – – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. – С. 293.

13. Фейгельман, С. Н. Изменение выраженности кашля на фоне терапии леводропропизином / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // *Профилактическая медицина*. – 2023. - Т. 26, № 5-2. – С. 11.

14. Фейгельман, С. Н. Паттерны временно-частотного анализа звуков кашля у больных COVID-19 / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 30.
15. Фейгельман, С. Н. Терапия сухого кашля: роль противокашлевых препаратов на примере леводропропизина / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 33.
16. **Роль спектрального анализа звуков кашля в диагностике COVID-19 / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев [и др.]. - DOI 10.26442/00403660.2024.03.202636 // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 3. – С. 228 – 232.**
17. Фейгельман, С. Н. Роль противокашлевых препаратов в лечении сухого кашля у больных COVID-19 / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 18–19 апреля 2024 года. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 248.
18. Фейгельман, С. Н. Спектральная туссофонобарография: паттерны кашля у больных COVID-19 / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 18–19 апреля 2024 года. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 249.
19. Фейгельман, С. Н. Метод экспресс-диагностики COVID-19 на основе спектрального анализа кашля / С. Н. Фейгельман, Е. С. Овсянников // Всероссийский Форум молодых учёных, посвящённый 300-летию Российской академии наук и 80-летию создания Академии медицинских наук СССР (РАМН) «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра». Сборник статей и тезисов, 18–19 апреля 2024 года, Москва. – Москва, 2024.–С. 966 – 970.
20. **Effectiveness of peripheral antitussives in patients with dry postinfectious cough. A.V. Budnevsky, E.S. Ovsyannikov, S.N. Feigelman [et al.]. - DOI 10.4103/injms.injms_50_24. – Text electronic // Indian J Med Spec. – 2024. – URL: https://journals.lww.com/imsp/fulltext/9900/effectiveness_of_peripheral_antitussives_in.34.aspx.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БА – бронхиальная астма
 ВАШ – визуально-аналоговая шкала
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 КТ – компьютерная томография
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 СТФБГ – спектральная туссофонобарография
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 COVID-19 – новая коронавирусная инфекция COVID-19