

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н. Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФЕЙГЕЛЬМАН Софья Николаевна

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

3.1.29. Пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Овсянников Евгений Сергеевич

Воронеж – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Современные взгляды на диагностику новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	15
1.1.1 Клиническая картина COVID-19	16
1.1.2 Диагностика новой коронавирусной инфекции (COVID-19).....	18
1.1.3 Осложнения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).....	22
1.2 Современная концепция патофизиологии кашля	24
1.2.1 Субъективные и объективные методы диагностики кашля	29
1.2.2 Современные подходы к лечению кашля.....	30
1.3 Диагностика заболеваний органов дыхания при помощи спектрального анализа звуков кашля.....	35
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Дизайн работы и принципы формирования групп исследования.....	41
2.2 Методы исследования.....	47
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗВУКОВ КАШЛЯ БОЛЬНЫХ COVID-19	55
3.1 Результаты спектральной туссофонобарографии больных COVID-19	55
3.2 Результаты сравнительного анализа спектральных характеристик кашля больных COVID-19, больных БА, больных ХОБЛ, индуцированного кашля здоровых лиц	56
3.2.1 Сравнительный анализ продолжительности звука кашля	58
3.2.2 Сравнительный анализ коэффициентов Q	60
3.2.3 Сравнительный анализ частот максимальной энергии звука кашля	61

3.3 Прогностическая модель определения вероятности новой коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием спектрального анализа звуков кашля..	63
Клинический пример 1	66
Клинический пример 2	70
Клинический пример 3	74
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ	
ЛЕВОДРОПРОПИЗИНОМ СУХОГО КАШЛЯ ПРИ НОВОЙ	
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ	
СПЕКТРАЛЬНОЙ ТУССОФОНОБАРОГРАФИИ.....	
	80
4.1 Динамика выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля и ВАШ у больных основной группы и группы сравнения	81
4.2 Динамика изменений спектральных характеристик звука кашля у больных COVID-19 на фоне лечения леводропропизином.....	90
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Патент на изобретение RU 2776535 C1	131
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 Программа для ЭВМ RU 2022665037	132
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 Программа для ЭВМ RU 2022665391	133
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 Акт внедрения - ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.....	134
ПРИЛОЖЕНИЕ 5 Акт внедрения - БУЗ ВО «ВГКБСМП №1»	135

ПРИЛОЖЕНИЕ 6 Акт внедрения – БУЗ ВО «ВГКБ №11»..... 136

ВВЕДЕНИЕ

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 [62]. 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 [14].

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 [69]. 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 [5]. 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 [83].

Данный симптом может иметь различные характеристики в зависимости от характера патологического процесса в респираторном тракте, что может быть использовано в диагностике заболеваний, проявляющихся кашлем [87]. В настоящее время в практическом здравоохранении отсутствуют доступные методики объективной оценки кашля.

Степень разработанности темы исследования

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 [68]. 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 [78]. 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 [73]. 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 [20, 30, 31, 38, 57, 58, 89]. 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 составила 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 страниц 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.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные взгляды на диагностику новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – острая респираторная вирусная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, впервые выявленная в 2019 году в китайском городе Ухань. После пандемии испанского гриппа 1918 года пандемия коронавируса в 2019 году являлась пятой по счету задокументированной пандемией. В 1957 году была пандемия азиатского гриппа, в 1968 году – гонконгского гриппа, в 2009 году – пандемического гриппа [61, 92].

Основными резервуарами коронавирусов в природе являются летучие мыши, в том числе для SARS-CoV-2. Первые случаи заражения коронавирусом были выявлены еще в 1960 году и воспринимались как ОРВИ, однако в начале 21-го века возникли три смертельные пандемии. Ноябрь 2002 года, Фошан, Китай – первый известный случай атипичной пневмонии, связанной с SARS-CoV. Из-за быстрого распространения инфекции Всемирная организация здравоохранения активно пыталась выявить возбудителя. Drosten С. и соавт. после исследования зараженных предположили, что причиной атипичной пневмонии являлся коронавирус SARS-CoV [82]. Июнь 2012 года, Саудовская Аравия – первый случай острой пневмонии с почечной лихорадкой. После исследования мокроты зараженного пациента было выявлено, что причиной являлся коронавирус MERS-CoV [61].

Первые симптомы новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 были выявлены в Ухане 1 декабря 2019 года, поэтому изначально заболевание называлось уханьской пневмонией. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения официально объявила пандемию коронавирусной инфекции,

унесшей 7 010 681 жизнью по всему миру по данным worldometers.info на 13 апреля 2024 года [61, 62].

Вирус SARS-CoV-2 относится к РНК-вирусам семейства *Coronaviridae*, рода *Betacoronavirus*, подрода *Sarbecovirus*. Название вируса связано с наличием на поверхности вирусной частицы булабовидных шипов (пепломер), напоминающих корону. Варианты генетических линий на данный момент превышают 1000, однако только некоторые из них имеют эпидемиологическое значение [43, 61, 63].

Основными путями передачи инфекции является воздушно-капельный, воздушно-пылевой, возможен также контактный путь передачи при контакте с выделениями слизистой оболочки рта, носа и глаз инфицированного. Контагиозными считаются лица, больные любыми формами заболевания и вирусоносители. Инкубационный период – 1-14 дней. Симптомы возникают чаще всего на 5-6 день после заражения [47, 61]. К тяжелому и крайне тяжелому течению инфекции более восприимчивы мужчины старше 60 лет с сопутствующей патологией. Для детей характерно легкое течение [104].

По данным исследования Сао У. и соавт., в котором приняло участие 46 959 пациентов с подтвержденным COVID-19, средний возраст заболевших составил 46,62 года, более половины (55,6%) были мужчинами. Больные с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ХОБЛ, хроническая патология печени, почек, онкологические заболевания) составили 35,6% от всех заболевших [83].

1.1.1 Клиническая картина COVID-19

По тяжести течения заболевания выделяют легкую (80,9%), среднетяжелую (13,8%), тяжелую (5,3%) и крайне тяжелую формы [17].

Тяжесть течения COVID-19 напрямую связана с наличием факторов риска и сопутствующих заболеваний. Бойцов С.А. и соавт. провели исследование по выявлению связи между наличием коморбидных хронических заболеваний и COVID-19, в котором приняло участие 402 пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в возрасте от 18 до 95 лет. Наиболее часто встречалось сочетание с артериальной гипертензией (74,4%) и ожирением (41,6%). Почти у каждого пятого испытуемого была подтвержденная фибрилляция предсердий, у каждого десятого – стенокардия напряжения, 13,0% страдали сахарным диабетом, 12,0% были курильщиками. Однако, сочетание с хронической бронхолегочной патологией встречалось достаточно редко (БА – 3,2%, ХОБЛ – 7,0%). Было выявлено, что у коморбидных пациентов в 55,7% случаев был низкий уровень сатурации крови (ниже 93%), степень поражения легких чаще КТ-2 (31,7%) и КТ-3 (34,7%), анемия встречалась у 58,2% госпитализированных [14].

Основными клиническими проявлениями COVID-19 являются следующие симптомы: лихорадка (87,3%), кашель (58,1%), одышка (38,3%), мышечная слабость (35,5%), тяжесть в грудной клетке (31,2%), выделение мокроты (29,4%), боли в горле (12,0%), головная боль (9,4%), диарея (6,8%) [83]. Кашель занимает второе место по встречаемости в клинической картине заболевания (58,1%). У пациентов на фоне кашля могут возникать эпизоды снижения сатурации и пневмоторакс. Довольно часто сухой кашель продолжается и в постковидном периоде, однако не вызывает такого выраженного дискомфорта, как другие симптомы, такие как усталость, одышка, стеснение в грудной клетке [123].

Возникновение кашля при COVID-19 обусловлено, в первую очередь, поражением эпителиоцитов легких, которые под влиянием SARS-CoV-2 вырабатывают множество аутокоидов, включая цитокины и факторы роста. Данные вещества могут вызывать потенциал действия и снижать порог возбудимости окончаний блуждающего нерва в дыхательных путях, воздействуя на ионные каналы и рецепторы. Из-за этого малейшие раздражения эпителия

слизистой оболочки респираторного тракта вызывают у пациента сухой кашель [50, 52].

Также, для проникновения в клетки SARS-CoV-2 использует АПФ-2, повышающий секрецию провоспалительного пептида брадикинина, снижающего порог чувствительности рецепторов бронхов, таким образом, вызывая кашель. Помимо этого, неконтролируемое повышение уровня брадикинина в крови (брадикининовый шторм) вызывает неадекватное расширение сосудов и увеличивает их проницаемость (приводит к усилению воспаления). Наиболее выраженной экспрессией АПФ-2 обладают альвеолярные эпителиоциты 2-го типа, что объясняет частое поражение легких при COVID-19 [22].

При легком течении заболевания нет выраженного экссудативного воспаления, поэтому кашель носит непродуктивный характер. При тяжелом и крайне тяжелом течении из-за присоединения бактериальной флоры кашель часто становится продуктивным с выделением серозной, гнойной или серозно-гнойной мокроты [22].

1.1.2 Диагностика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на COVID-19, необходимо уточнить наличие контакта с больными COVID-19, вирусоносителями и лицами с симптомами ОРВИ в течение 7 дней, также собрать сведения о вакцинации и ревакцинации.

Во время объективного осмотра в первую очередь необходимо оценить видимые слизистые оболочки верхних дыхательных путей на наличие признаков воспаления (фарингит, тонзиллит, ринит, ларингит и т.д.). При аускультации возможно обнаружение влажных хрипов, что может свидетельствовать о коронавирусной пневмонии. Обязательно проведение термометрии в утренние и вечерние часы, так как лихорадка является одним из основных симптомов

заболевания (87,3% случаев). При возникновении дыхательной недостаточности происходит увеличение ЧСС, ЧДД, снижение АД, снижение SpO₂ [4].

Методы амплификации нуклеиновых кислот

К методам амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) относятся ПЦР и петлевая изотермическая амплификация (LAMP - loop mediated isothermal amplification). Основным биоматериалом, используемым для исследования, являются мазки из носо- и ротоглотки.

Полимеразная цепная реакция считается золотым стандартом в диагностике COVID-19. Для SARS-CoV-2 требуются подходы, основанные на ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), поскольку он является РНК-содержащим вирусом. Принципом данного метода является многократное копирование нуклеиновой кислоты при помощи специальных ферментов в условиях *in vitro*. Копируется определенный участок РНК, имеющийся только у вируса SARS-CoV-2. На данный момент метод считается самым чувствительным, однако необходим либо лизис образца, либо очищенные образцы нуклеиновой кислоты, что требует дополнительных реагентов, увеличения времени тестирования и затрат. Помимо этого, взятие мазков из носо- и ротоглотки доставляет дискомфорт обследуемым и вызывает повышенный риск инфицирования у медицинских работников. Для повышения чувствительности и точности методики исследуются возможности применения новых вирусных компонентов [113].

Изотермическая петлевая амплификация считается упрощенной и более быстрой версией ОТ-ПЦР (результат известен через 20-40 минут), и для ее проведения не требуется дорогой амплификатор. Производители тест-систем LAMP утверждают, что точность методики, либо сравнима, либо чуть ниже ОТ-ПЦР [10].

Иммунохимические методы

Иммунохимические методы позволяют выявить антигены вируса SARS-CoV-2 или соответствующие антитела. К иммунохимическим методам относятся: иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесценция и иммунохроматография. Наибольшая эффективность метода будет наблюдаться в стадии разгара заболевания у пациентов без иммунодефицита, также она может варьировать в зависимости от применяемых диагностических наборов. Биоматериалом для исследования является капиллярная или венозная кровь. При положительном результате подтверждается диагноз COVID-19, однако негативный результат не отрицает наличие заболевания [4].

Общая лабораторная диагностика

Общий анализ крови, биохимический анализ крови и коагулограмма не несут специфической информации. Отклонения показателей могут указывать на развитие осложнений и декомпенсацию коморбидных заболеваний.

Повышение уровня С-реактивного белка в крови свидетельствует об увеличении объема поражения легочной паренхимы. Данный белок синтезируется печенью в ответ на повышение активности интерлейкина-6 и является широкодоступным биомаркером воспаления. Smilowitz N. R. и соавт. в своем исследовании выявили, что значительное повышение уровня С-реактивного белка тесно связано с такими неблагоприятными исходами заболевания как венозная тромбоэмболия, острая почечная недостаточность, критические состояния и летальный исход. Следовательно, должны быть протестированы новые подходы к стратификации риска и лечению, основанные на уровне С-реактивного белка [65].

Повышение уровня прокальцитонина свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции. Уровень прокальцитонина в крови также коррелирует с тяжестью течения COVID-19. Ни R. и соавт. провели исследование у больных COVID-19 с разной степенью тяжести течения заболевания. Лабораторные данные, полученные на 3 день после поступления показали, что средние уровни прокальцитонина в сыворотке крови составляли $0,05 \pm 0,05$ нг/мл в группе средней тяжести ($n = 62$), $0,23 \pm 0,26$ нг/мл в группе тяжелой степени ($n = 21$) и $0,44 \pm 0,55$ нг/мл в группе крайне тяжелой степени ($n = 12$). Общий уровень прокальцитонина в сыворотке увеличивался по мере ухудшения заболевания. Результаты обследования 32 выписанных пациентов продемонстрировали, что уровни прокальцитонина в сыворотке крови снижались во время выздоровления [104].

D-димер также играет важное прогностическое значение, так как указывает на наличие гиперкоагуляции и высоких рисков венозной тромбоэмболии, следовательно, может прогнозировать тяжелые и летальные исходы у пациентов с COVID-19. Целесообразно использовать этот показатель в качестве инструмента предрентгенологического скрининга, индикатора стратификации риска венозной тромбоэмболии, а также в качестве рутинного исследования после антикоагулянтной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 [66, 71].

Лучевая диагностика

Наиболее распространенным и информативным инструментальным методом диагностики COVID-19 является КТ легких. Назначение данного обследования рекомендуется пациентам с наличием признаков дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 95\%$, ЧДД > 22). Метод позволяет выявить изменения в легочной ткани еще до появления положительных результатов тестов МАНК на COVID-19. Основными КТ-признаками коронавирусной пневмонии являются инфильтраты округлой

формы по типу «матового стекла», участки консолидации и ретикулярные изменения [16].

К сожалению, вышеперечисленные методы диагностики на данный момент не являются совершенными. Высокая загруженность лабораторий, погрешности при заборе и транспортировке материала, невысокая контаминированность секретов носо- и ротоглотки вирусными частицами, а также большая зависимость от сроков инфицирования SARS-CoV-2 обеспечивают частое появление ложноотрицательных результатов [5]. Вспомогательные методы диагностики, такие как общеклинические исследования, С-реактивный белок, прокальцитонин, D-димер и лучевая диагностика помогают лишь уточнить уже поставленный диагноз, спрогнозировать течение заболевания и заподозрить формирование осложнений, однако не позволяют верифицировать наличие COVID-19. Все это может приводить к поздней диагностике COVID-19, формированию у пациента ряда осложнений и летальному исходу. Более того, длительное нахождение пациента, инфицированного SARS-CoV-2, вне изоляции обеспечивает быстрое распространение инфекции.

1.1.3 Осложнения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Многие врачи считают COVID-19 мультисистемным заболеванием несмотря на то, что она относится к респираторным инфекциям. Это связано с тем, что при COVID-19 осложнения возникают не только со стороны дыхательной системы, но и других органов и систем [1]. Чаще всего затрагивается сердечно-сосудистая система. У пациентов на фоне заболевания могут развиваться аритмии, декомпенсация сердечной деятельности, вплоть до возникновения острого коронарного синдрома [1, 29].

Со стороны дыхательной системы возможно возникновение легочного фиброза, очаговых кровоизлияний и инфарктов легочной ткани на фоне тромбоза мелких легочных артерий и вен [1, 2, 15].

Неврологические и психические нарушения также являются осложнениями COVID-19. Синдром «последствий интенсивной терапии» сопровождается такими симптомами как: тревога, депрессия, ухудшение памяти, внимания, скорости мышления. Известно, что SARS-CoV-2 способен инфицировать нервную систему, вирус обнаруживался в нейронах головного мозга погибших от COVID-19 пациентов и в ликворе пациентов с ригидностью затылочных мышц, замедленной реакцией на свет, гипертонусом мышц конечностей, судорогами и повышенным внутричерепным давлением. Соответственно, неврологическими осложнениями COVID-19 могут быть: вирусный энцефалит, менингоэнцефалит, острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 18, 80].

Потеря обоняния считается специфическим индикатором COVID-19, причем она сохраняется достаточно долго, более 3 месяцев после выздоровления у 20% пациентов. Предполагается, что это связано с повреждением либо периферической части обонятельных нервов, либо - обонятельных луковиц [1, 39, 109].

При COVID-19 часто возникает гиперкоагуляция крови, что может приводить к тромботическим осложнениям (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, инфаркты) [1, 15].

Среди осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта преобладает антибиотикоассоциированная диарея, крайним проявлением которой является псевдомембранозный колит. Заболевание протекает тяжело, вплоть до летального исхода [1, 64].

Со стороны печени осложнения связаны, в первую очередь, с агрессивной лекарственной терапией и могут проявляться лекарственными гепатитами [1, 60, 93].

После выздоровления пациентов продолжает беспокоить, так называемый, постковидный синдром, который может продолжаться более 12 месяцев. Наиболее частыми проявлениями постковидного синдрома являются усталость (53,1%), одышка (43,4%), боль в суставах (27,3%). Также могут сохраняться такие симптомы как боль в грудной клетке, сухой кашель, anosmia, ринит, расстройства вкуса, головные боли, нейропсихические расстройства, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 требует длительной физической, психической и медикаментозной реабилитации [33, 102, 103].

Так как COVID-19 является контагиозной инфекцией с высоким риском формирования осложнений, особенно у полиморбидных пациентов, необходимо как можно более ранее выявление контингента лиц, подозрительных на наличие данного заболевания, чтобы обеспечить быструю и эффективную верификацию COVID-19 и назначить адекватную терапию. Кашель встречается у больных COVID-19 в 58,1% случаев, следовательно, звуки кашля могут потенциально использоваться для решения данной проблемы.

1.2 Современная концепция патофизиологии кашля

Кашель – это безусловный защитный рефлекторный акт, способствующий выведению мокроты, инородных частиц, микроорганизмов из верхних и нижних дыхательных путей, проявляющийся форсированным экспираторным маневром [8, 23].

Основная функция кашлевого рефлекса заключается в привлечении высокоскоростного воздушного потока для очистки дыхательных путей. Он возникает при раздражении кашлевых рецепторов, расположенных в полости носа, ушей, в глотке, трахее, бронхах, плевре, перикарде, диафрагме и пищеводе. В паренхиме легких кашлевые рецепторы отсутствуют [98].

Считается, что возникновение кашлевого рефлекса в первую очередь опосредовано двумя категориями вагусных сенсорных афферентных нейронов, клеточные тела которых находятся в яремных и узловых ганглиях. Яремный ганглий проецирует чувствительные к капсаицину С-волокна в дыхательные пути, которые реагируют преимущественно на химические раздражители. Узловые нейроны, вызывающие кашель, имеют фенотип Аδ, которые реагируют на механические раздражители, изменения осмоляльности и снижение pH [44, 98].

Кашлевые рецепторы разделяются по их электрофизиологической конфигурации (механочувствительные и кислоточувствительные) на три группы: миелинизированные волокна Аδ типа "быстро адаптирующиеся механорецепторы" и "медленно адаптирующиеся механорецепторы" (скорость проведения 14-23 м/с и 3-5 м/с, соответственно) и немиелинизированные волокна С (скорость проведения 0,3-2 м/с) [121]. Тела механорецепторов находятся в узловой ганглии, а С-волокон - в яремной ганглии [118]. Быстро адаптирующиеся рецепторы реагируют на механические раздражители в крупных дыхательных путях (легкое прикосновение, гиперинфляция/дефляция легких). Однако большую часть волокон блуждающего нерва составляют С-волокна. Они активируются, в основном, за счет химической стимуляции, например, при вдыхании аллергенов, капсаицина, химических раздражителей, гипертонического солевого раствора, озона, сухого холодного воздуха и сигаретного дыма. С-волокна отвечают за возникновение царапающего, раздражающего, медленно нарастающего кашля ("ощущение позыва к кашлю") [44, 50]. Основными стимулами для формирования рецепторного потенциала являются внешние (изменение влажности воздуха, аэрополлютанты, сигаретный дым, пыль, инородные тела и т.д.) и внутренние (слизь, гной, кровь, микроорганизмы, медиаторы воспаления и т.д.) факторы среды [6].

Афферентная импульсация по волокнам блуждающего нерва направляется в кашлевой центр, расположенный в ядре солитарного тракта продолговатого мозга, где образуются синапсы с интернейронами второго порядка [105, 107]. Предполагается, что данная межнейронная цепь выполняет функцию «реле» для

передачи импульса нейронам ствола мозга, обеспечивающим регуляцию дыхания [41].

Кашель также контролируется корой больших полушарий, которая может как подавлять данный рефлекс, так и способствовать возникновению произвольного кашля. Пациенты с длительным кашлем часто испытывают характерные позывы, проявляющиеся ощущениями зуда или царапанья в горле или груди [51]. Сознательный контроль над кашлевым рефлексом часто является причиной возникновения хронического идиопатического кашля, что может иметь значение для противокашлевой терапии [49]. В исследовании Vertigan A.E. и соавт. 49% пациентов с диагнозом хронический рефрактерный кашель сообщили о намеренном кашле в ответ на предполагаемое раздражение горла [119]. Также имеются данные о положительном влиянии логопедической терапии на хронический кашель, что может свидетельствовать о взаимодействии между собой высших структур головного мозга [120]. Более того, хронический кашель не всегда сопровождается соматическими заболеваниями (например, ГЭРБ, БА), он может быть следствием психических нарушений (так называемый, «психогенный кашель») [86].

Эфферентные волокна (блуждающий, диафрагмальный, спинальные нервы) передают импульсацию от «кашлевого центра» к мышцам диафрагмы, грудной клетки и живота, которые при сокращении запускают исполнительную реакцию, состоящую из трех последовательных фаз [6]. Первая фаза характеризуется глубоким вдохом, при этом голосовая щель полностью открыта. Таким образом достигается максимальный объем легких. Вторая фаза начинается с сокращения мышц, приводящих черпаловидные связки, что способствует смыканию голосовых связок. Одновременно сокращаются экспираторные мышцы, значительно повышается внутригрудное и внутрибрюшное давление, вплоть до 250-300 мм рт.ст. Затем голосовые связки открываются, и происходит стремительный толчкообразный выдох. Скорость воздушного потока во время кашля в 20-40 раз

больше, чем при дыхании. Во время третьей фазы происходит закрытие голосовой щели. Вибрация голосовых связок сопровождается характерным звуком [12, 21]

Кашель может возникать рефлекторно или произвольно. Индуцированный кашель часто отличают от спонтанного кашля. Несмотря на то, что они оба часто вызываются ирритантами, последний отражает естественный кашель, при котором триггеры кашля могут быть эндогенными (например, слизь, рефлюксат или воспаление), экзогенными (например, холодный воздух, запахи) или, возможно, когнитивными (произвольный кашель), однако набор кашлевых триггеров у всех людей различен. Рефлекторный кашель, как и другие рефлексы, включает несколько более простые в организации нервные процессы, интегрированные на уровне ствола мозга. Произвольный контроль над кашлем требует более сложной нейронной обработки на более высоких уровнях коры головного мозга и был описан как поведенческая регуляция кашля. Люди могут произвольно вызывать кашель с сопутствующей ирритацией дыхательных путей либо без нее, а также регулировать интенсивность кашля, в том числе полностью подавлять кашель в течение определенного периода времени [45].

Кашель также может быть как одиночным, так и в виде каскадов. Пациенты со спонтанным кашлем часто жалуются на приступы кашля, которые воспринимаются как усиливающие кашель. Исследования, включающие акустический подсчет кашля, определили приступы как непрерывные периоды кашля с паузами менее 2 с [45].

Когда есть закрытие голосовой щели и усиление выдоха, но без предшествующего вдоха, данное явление называется рефлексом выдоха, который отличается от классического кашля. Нередки случаи повторного кашля во время кашлевых приступов, которые считаются также рефлексом выдоха. Они могут быть вызваны изолированно с помощью механического раздражения области вокруг складок голосовой щели и/или трахеи. Возможной ролью рефлекса выдоха считается предотвращение аспирации. В настоящее время трудно

дифференцировать в клинической практике описанные явления, потому что они звучат одинаково, а современные методы мониторинга (а также большинство пациентов и врачей) рассматривают их как кашель. Предположительно у пациентов с хроническим кашлем спонтанный кашель состоит из совокупности классического кашля, рефлексов выдоха и повторного кашля [45].

Нелеченый кашлевой синдром может приводить к различным осложнениям, вплоть до летального исхода. Это связано с сильным повышением внутригрудного давления во второй фазе кашлевого акта вплоть до 300 мм.рт.ст. и высокой скоростью выходящего воздушного потока. Наиболее частыми осложнениями являются миалгии и охриплость голоса. Резкий кашель может спровоцировать рвоту, переломы ребер, пневмоторакс и подкожную эмфизему, особенно на фоне буллезных изменений легочной ткани, разрыв субконъюнктивальных, назальных и анальных вен с развитием гематом. Нередко возникает кровохарканье, чаще у пожилых пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты [11].

Одним из осложнений кашля является, так называемый, кашлевой обморок. Потеря сознания после кашля была впервые описана в 1876 году как «гортанное головокружение». С тех пор было зарегистрировано несколько сотен подобных случаев. Ранее предполагалось, что это состояние является формой эпилепсии, но к середине 20-го века пришли к выводу, что кашлевой обморок является следствием заметно повышенного внутригрудного давления, вызванного кашлем, что приводит к следующим эффектам: снижение сердечного выброса, вызывающее снижение системного артериального давления и, как следствие, церебральную гипоперфузию; повышенное давление спинномозговой жидкости, вызывающее повышенное давление вокруг черепных сосудов, что также приводит к снижению перфузии головного мозга; или эффект сотрясения мозга из-за быстрого повышения давления спинномозговой жидкости. Типичный профиль пациента с кашлевым обмороком - мужчина среднего возраста с наличием избыточной массы тела с обструктивным заболеванием дыхательных путей [59, 72].

1.2.1 Субъективные и объективные методы диагностики кашля

Для пациентов с кашлем необходима правильно подобранная диагностическая программа, включающая в себя сбор анамнеза, жалоб, осмотр, лабораторные и инструментальные исследования. При сборе жалоб у пациента необходимо уточнить продолжительность, интенсивность, характер кашля (сухой, продуктивный), частоту возникновения в течение суток, провоцирующие факторы (аллергены, лекарственные препараты, физические нагрузки, изменение температуры и влажности воздуха и т.д.). Также важны цвет, консистенция и количество мокроты при ее наличии [11, 95].

При сборе анамнеза прежде всего нужно обратить внимание на следующие данные: курение с определением индекса курильщика, наследственный и аллергологический анамнез, принимаемые лекарственные средства, профессиональные вредности [11].

Кашель при некоторых нозологиях имеет свои особенности. Например, так называемый, «лающий» кашель характерен для ларинготрахеита [111], приступообразный спастический кашель (судорожный) – характерен для коклюша, вызванным бактерией *Bordetella pertussis* [67]. Утренний кашель с небольшим количеством вязкой слизистой или слизисто-гноной мокроты характерен для пациентов с ХОБЛ, чаще встречающейся у курильщиков [112]. При БА пациентов нередко беспокоит приступообразный ночной кашель с наличием диффузных свистящих хрипов над всей поверхностью легких [34]. Довольно часто кашлевым синдромом сопровождаются инфекционные заболевания и вдыхание аэрополлютантов. Также кашель может является побочным эффектом приема некоторых лекарственных препаратов, например, ингибиторов АПФ [7].

Аускультация является информативным методом в диагностике причины кашлевого синдрома. Например, крепитация над определенном участком легкого является патогномичным признаком пневмонии, разлитая крепитация по типу «хруста целлофана» - для интерстициальных заболеваний легких [25]. Сухие

свистящие хрипы свидетельствуют о наличии бронхообструкции (БА, ХОБЛ, обструктивный бронхит), влажные хрипы над отдельным участком легкого характерны для пневмонии, в нижних отделах (особенно мелкопузырчатые) – для хронической сердечной недостаточности [12, 35].

Для более точного определения причины кашля используются лабораторные (общеклинический, бактериологический анализ мокроты, туберкулиновые пробы, аллергологические исследования) и инструментальные методы исследования (рентгенография ОГК, носовых пазух, КТ ОГК, спирометрия, пикфлоуметрия, фибробронхоскопия, фиброэзофагогастродуоденоскопия, электрокардиография, эхокардиография, бодиплетизмография и др.) [95]. Так как кашель сопровождает достаточно широкий спектр заболеваний (причем не только бронхолегочных), поиск причины может затягиваться, что ухудшает качество жизни пациента и способствует развитию осложнений. К сожалению, в настоящее время отсутствуют методы исследования, которые обеспечивают быструю и эффективную диагностику кашля.

1.2.2 Современные подходы к лечению кашля

В первую очередь необходимо выявить основное заболевание, сопровождающееся кашлевым синдромом и направить терапию на его устранение. Этиологическое лечение эффективнее эмпирической противокашлевой терапии [79].

Немедикаментозное лечение

Необходимо исключить факторы, провоцирующие кашель. К ним относятся: табакокурение, пары бытовых химических веществ, аэрозоли, пыль, резкие перепады окружающей температуры.

В качестве улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле возможно применение методик постурального дренажа. Постуральный дренаж — это метод очистки дыхательных путей, разработанный Жаном Шевалье в 1967 году, характеризующийся контролем дыхания с использованием выдыхаемого воздуха для мобилизации секрета из более мелких дыхательных путей в более крупные [42].

Vertigan A. E. и соавт. предложили лицам с хроническим рефрактерным кашлем проходить терапию у квалифицированных логопедов. Участникам, включенным в программу лечения, был предложен метод SPEICH-C (Speech Pathology Evaluation and Intervention for CHronic Cough) в соответствии со стандартной клинической процедурой в больнице Джона Хантера. SPEICH-C состоял из четырех компонентов, включая информацию о природе хронического кашля, стратегии борьбы с кашлем, психолого-педагогическое консультирование и обучение гигиене голоса для уменьшения раздражения гортани. У участников основной группы было выявлено значительное уменьшение выраженности кашля [74].

Медикаментозное лечение

Для лечения продуктивного кашля, помимо этиотропной терапии, используются муколитические и отхаркивающие средства [48, 106].

Мукоактивные средства, такие как N-ацетилцистеин, амброксол, эльмуцин и рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза/дорназа-альфа, облегчают отхождение мокроты, изменяя ее реологические свойства, снижая вязкость, увеличивая объем, также улучшая работу мукоцилиарного клиренса [97].

Отхаркивающие средства, такие как физиологический раствор, препараты термопсиса, алтея и др., увеличивают поверхностный слой жидкости в дыхательных путях и снижают клейкость слизи, оказывают раздражающее действие на кашлевые рецепторы, вызывая кашлевой рефлекс, что способствует улучшенному выведению мокроты через дыхательные пути [108].

Лечение сухого кашля осуществляется при помощи противокашлевых лекарственных средств, которые делятся на препараты центрального и периферического действия [19, 75].

Основным механизмом действия препаратов центрального действия, таких как кодеин, бутамират, глауцин, преноксдиазин и др., является угнетение центра кашля в продолговатом мозге [40]. Кодеин относится к наркотическим средствам, производным опиума, однако он обладает более слабым анальгезирующим и седативным действием, чем морфин. В настоящее время его используют для лечения сухого кашля в комбинации с другими противокашлевыми средствами. Из-за психоактивных свойств опиоидных препаратов кодеин часто становится объектом злоупотребления, что является серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за связанных с ним побочных эффектов, таких как головная боль, тошнота, рвота, угнетение дыхания [37]. Ненаркотические препараты центрального действия (бутамират, глауцин, преноксдиазин) нашли более широкое практическое применение, так как лишены вышеуказанных побочных эффектов.

Для противокашлевых препаратов периферического действия, таких как леводропропизин, типепидин и др., точкой приложения являются нервные окончания, расположенные в слизистой оболочке дыхательных путей, на которые оказывается местноанестезирующее и смягчающее воздействие. Данные

препараты вместе с ненаркотическими центральными противокашлевыми средствами являются препаратами выбора, так как обладают высокими профилями эффективности и безопасности [32].

Один из перспективных подходов к разработке противокашлевых препаратов — это создание блокаторов катионных каналов с переходным рецепторным потенциалом ваниллоида 1 (TRPV1 - transient receptor potential vanilloid 1) [46, 114]. Например, Leung S. Y. и соавт. оценивали эффективность аналога пиридазинилпиперазина (N-(4-трет-бутилфенил)-4-(3-хлорпиридин-2-ил)тетрагидропиразин-1(2H)-карбоксамид (V112220)) при помощи тестов с лимонной кислотой и капсаицином у морских свинок. Прием V112220 значительно снижал частоту кашля, вызванного лимонной кислотой, по сравнению с контролем (-0,4 - 5,6 кашля/10 мин против 5,2 - 14,0 кашля/10 мин, $p < 0,01$), а также значительно уменьшал количество кашлевых толчков, вызванных капсаицином, по сравнению с группой контроля (0,3 - 4,9 кашля/10 мин против 6,7 - 10,5 кашля/10 мин, $p < 0,05$). V112220 уменьшал частоту кашля, вызванного лимонной кислотой, на $73 \pm 11\%$, тогда как частота кашля, вызванного капсаицином, снижалась на $70 \pm 9,4\%$ [84].

Patel H.J. и соавт. выявили, что каннабиноиды оказывают ингибирующее действие на деполяризацию сенсорных нервов, опосредованную капсаицином, гипертоническим раствором и простагландинами E2. Авторы оценивали эффективность агонистов каннабиноидных рецепторов (CB-рецепторы) на примере селективного агониста CB2 - JWH 133 и неселективного агониста CB - CP 55940 *in vitro* на изолированных препаратах блуждающего нерва морских свинок и человека, а также *in vivo* используя модель кашля на морских свинках, которым внутрибрюшинно вводили 10 мг/кг JWH 133. Действительно, введение этого вещества за 20 минут до ингаляции лимонной кислоты значительно уменьшало кашель у находящихся в сознании морских свинок ($0,94 \pm 0,24$ кашля в минуту), по сравнению с группой контроля ($2,05 \pm 0,24$ кашля в минуту). У морских свинок, получавших JWH 133, не наблюдалось седативного эффекта. Полученные

результаты демонстрируют, что активация подтипа рецепторов CB2 ингибирует активацию сенсорных волокон блуждающего нерва морской свинки и человека, а также кашлевой рефлекс у морских свинок. Предполагается, что разработка агонистов CB2, лишенных CB1-опосредованных центральных эффектов, предоставит новое и безопасное противокашлевое средство для лечения хронического кашля [85].

Также одним из потенциальных методов лечения сухого кашля являются антагонисты P2X пуринорецепторов 3 (P2X3) и P2X2 пуринорецепторов 3 (P2X2/3): гефапиксант, недавно разработанные элиапиксант (BAY 1817080), филапиксант (BAY 1902607), BLU-5937 и сивопиксант (S-600918). В рандомизированных контролируемых исследованиях было обнаружено, что гефапиксант снижает чувствительность кашлевого рефлекса, частоту и тяжесть кашля по сравнению с плацебо у пациентов с хроническим рефрактерным кашлем. Также было выявлено, что он уменьшает кашель, вызванный АТФ и дистиллированной водой, но не рефлекторный индуцированный кашель, вызванный лимонной кислотой или капсаицином, что доказывает участие периферических мишеней АТФ-активируемых рецепторов P2X3 в патофизиологии хронического кашля. У 58 – 69% пациентов, принимавших гефапиксант в дозе 45 мг два раза в день в исследованиях III фазы, наблюдалась дисгевзия в качестве нежелательной побочной реакции. Гефапиксант обладает незначительной селективностью в отношении P2X3 по сравнению с рецепторами P2X2/3, и считается, что наблюдаемые нарушения вкуса отражают нецелевой эффект на гетеротримеры P2X2/3, расположенные во вкусовых сосочках [48]. Описанные выше подходы на данный момент находятся на этапе разработки и не доступны для общего пользования.

Так как противокашлевые средства периферического действия являются предпочтительными для лечения сухого кашля, в данном исследовании для терапии сухого кашля у больных COVID-19 был выбран леводропропизин. Данное лекарственное средство обладает высокими профилями эффективности и

безопасности у пациентов с ОРВИ, однако в отношении пациентов с COVID-19, у которых в формировании кашля задействованы другие патофизиологические механизмы, подобные данные отсутствуют. Гвайфенезин, аскорил, ренгалин, например, не оказывают значимого мукоактивного эффекта у больных COVID-19, хотя у больных ОРВИ являются высокоэффективными.

1.3 Диагностика заболеваний органов дыхания при помощи спектрального анализа звуков кашля

Кашель является важным симптомом при многих респираторных заболеваниях. Он проявляется внезапным выбросом воздуха из дыхательных путей, который сопровождается характерным звуком. Изменения его характера могут иметь большое значение для определения патанатомических и патофизиологических изменений дыхательных путей при респираторных заболеваниях, указывая на структурную перестройку ткани дыхательных путей, приводящую к возникновению определенных форм кашля. Анализ записи звука кашля имеет важное прогностическое значение, поскольку его изменения могут свидетельствовать об эффективности терапии или прогрессировании заболевания [87].

Кашель является одной из самых распространенных жалоб пациентов, обращающихся за медицинской помощью, и составляет 10-38% от всех обращений [12]. Врачи-терапевты и пульмонологи, используя имеющиеся методы диагностики, не всегда могут своевременно поставить правильный диагноз и назначить соответствующее лечение, так как в большинстве своем методы диагностики являются субъективными, занимают много времени, являются дорогостоящими для лечебных учреждений. Запоздалая диагностика и неадекватная терапия ухудшают прогноз течения заболеваний, что влечет за собой дополнительные затраты на лечение, дорогостоящие дополнительные методы обследования и, как следствие, увеличение сроков временной нетрудоспособности,

госпитализации, повышение частоты возникновения инвалидизации и летальных исходов [55].

Одним из перспективных методов диагностики заболеваний при помощи спектрального анализа звуков кашля является метод СТФБГ, разработанный Провоторовым В. М. и Семенковой Г. Г. Звуки кашля при различных заболеваниях имеет специфические спектральные характеристики, связанные с патофизиологическими и патанатомическими процессами в дыхательных путях. Методика неинвазивна, что делает ее более безопасной для пациента. Ранее на кафедре уже проводились исследования кашля при помощи данной методики у больных с БА, ХОБЛ, ГЭРБ [20, 30, 31]. Семенковой Г. Г. и соавт. при помощи метода СТФБГ было выявлено, что кашель больных БА отличается большей продолжительностью 2-й фазы и высокой максимальной частотой. Причем отмечалось выраженное уменьшение частот звуков кашля после ингаляции бронходилататора [31]. Эти же авторы при помощи СТФБГ оценивали звуки ГЭРБ-индуцированного кашля до и после применения антирефлюксных препаратов и ингаляционных глюкокортикостероидов [30]. Овсянников Е. С., Стасюк О. Н. оценивали спектральные характеристики продуктивного и непродуктивного кашля у больных с ХОБЛ. Было отмечено увеличение продолжительности 2-й фазы кашля. У пациентов с продуктивным кашлем преобладала энергия средних частот, с непродуктивным кашлем – высоких частот. Применение бронхолитика изменяло спектральные характеристики кашля [20].

За рубежом также активно ведется разработка методов диагностики заболеваний бронхолегочной системы, основанных на звуках кашля больных. Kosasih K. и соавт. предположили, что высокочастотные звуки, не воспринимаемые человеческих ухом, также могут иметь диагностическую ценность. Было проанализировано 90 записей кашля 4 пациентов с разными респираторными заболеваниями (БА, пневмония, ринофарингит). При помощи вейвлет-анализа было выявлено, что, действительно, имеются статистически значимые различия. Множественный регрессионный анализ привел к коэффициентам детерминации

77-82% на высоких частотах (15 кГц-90 кГц), что указывает на то, что звуки кашля несут полезную диагностическую информацию. Когда высокие частоты были объединены с частотами ниже 15 кГц, производительность коэффициентов детерминации увеличилась до 85-90% [89].

Abeyratne U. R. и соавт. произвели попытку диагностики пневмонии у детей при помощи анализа звуков кашля. В исследовании принимал участие 91 пациент с такими заболеваниями, как пневмония, бронхиолит, БА. Для обучения классификатора в качестве эталона использовали клинические диагнозы, поставленные врачами-специалистами. Нейронная сеть была способна отличать пневмонию у детей от других заболеваний с чувствительностью и специфичностью 94% и 75% соответственно, основываясь только на параметрах, извлеченных из звуков кашля. Включение других показателей, таких как наличие лихорадки, еще больше повысило эффективность методики [57].

Sharan R. V. и соавт. произвели попытку диагностики крупа у детей с использованием классификации звуковых сигналов кашля. В данном исследовании оценивались кохлеограммы, а не спектрограммы, так как они позволяют выявить больше спектральной информации в частотно-временном изображении, что делает их более полезными для выделения признаков. В кохлеограмме использовался гамматоновый фильтр, который моделирует свойство частотной избирательности улитки человека. Классификация была выполнена с использованием модели логистической регрессии и метода опорных векторов на основе обширной базы данных звуковых сигналов кашля 364 пациентов с различными клинически диагностированными инфекциями дыхательных путей, разделенными на «круп» и «не круп» [58].

Al-Khassaweneh M. и соавт. использовали методы обработки сигналов звука кашля для выявления бронхиальной астмы. Для этого использовались методы частотно-временного преобразования, а именно распределение Вигнера в дополнение к вейвлет-преобразованию звука для анализа сигналов кашля.

Характеристики, извлеченные из частотно-временной области звука кашля, были использованы в качестве входных данных для классификатора, определяющего наличие или отсутствие бронхиальной астмы [38].

Тоор L. J. и соавт. пытались диагностировать БА при помощи специального прибора, фиксирующего звуки кашля, движения грудной клетки, а также скорость воздушного потока. Последующая обработка полученных данных на персональном компьютере выдавала спектрограммы звука кашля, связанные с соответствующим потоком воздуха. Изначально авторы планировали использовать данную систему для изучения влияния физических упражнений на звук кашля при БА. К сожалению, их методика не получила практического применения [117].

Rudraraju G. и соавт. описали особенности кашлевых звуков у здоровых и при различных респираторных заболеваниях, которые были объединены в группы: обструкция (БА, ХОБЛ); бронхоэктазия; рестрикция (идиопатический легочный фиброз, идиопатические интерстициальные пневмонии), а также наличие экссудата в альвеолах (пневмония). Кроме того, в ходе исследования сравнивались полученные аудиограммы звуков кашля с данными спирометрии и клинической картиной. Основной целью исследования было использование машинного обучения для прогнозирования характера респираторной патологии (обструкции и/или рестрикции) в качестве эквивалента спирометрии [56].

Chung Y. и соавт. предложили диагностировать пневмонию с помощью спектрального анализа звуков кашля, выполняемого искусственным интеллектом. Для количественной оценки звуков кашля использовались соотношение громкости и энергии для представления уровня и его спектральных вариаций. Эти две особенности были использованы для построения диагностического алгоритма. Чтобы оценить производительность разработанного алгоритма, авторы оценивали точность диагностики путем сравнения с диагнозом врачей-пульмонологов, поставленным только на основании звуков кашля. Точность методики составила 84,9% в сравнении с точностью диагностики заболевания врачами-

пульмонологами, использовавшими только собственный слух, которая составила 56,4% [70].

Umayahara Y. и соавт. создали мобильное приложение, которое позволяло по звукам кашля оценивать пиковый поток кашля, отражающий способность выводить секрет из дыхательных путей. Приложение учитывало возраст, пол, рост и вес. Также имелась возможность внести показатели функции внешнего дыхания, такие как объем форсированного выдоха за 1 секунду, жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, ранее зарегистрированные значения пикового потока кашля, а также тест на повторное глотание слюны, который идентифицирует пациентов с аспирацией. Пациент мог самостоятельно нажать кнопку "Запись", после чего приложение рассчитывало предполагаемый пиковый поток кашля (предлагаемый пиковый звук кашля), который было предложено разделить на 4 уровня риска [36].

Помимо звуков кашля, для спектрального анализа можно использовать звуки дыхания, голоса, храпа и т.д., что значительно расширяет диагностические возможности. Например, Yadollahi A. и соавт. проводили формантный анализ звуков дыхания и храпа. Формантные частоты храпа и звуков дыхания обусловлены резонированием тонов в верхних дыхательных путях; следовательно, они изменяются в зависимости от анатомии верхних дыхательных путей [122]. Greeley H. P. и соавт. производили оценку степени утомления путем количественной оценки спектральных характеристик голоса [77]. Lang B. H. и соавт., используя акустический анализ, выявили изменения голоса у пациентов до и после проведения тиреоидэктомии [91].

Диагностика заболеваний дыхательной системы, в том числе новой коронавирусной инфекции COVID-19, при помощи анализа звуков кашля является перспективным направлением исследований в пульмонологии, так как методы, используемые в настоящее время, зачастую являются субъективными, трудоемкими и дорогостоящими. Длительный поиск причины кашля приводит к

ухудшению самочувствия пациента, вплоть до развития опасных для жизни осложнений. Запись звуков кашля может производиться дистанционно. Спектральные характеристики полученных звуков кашля имеют свои особенности при различных нозологиях, что подтверждается множеством проведенных исследований. Следовательно, спектральный анализ звуков кашля может эффективно использоваться для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, а также для контроля назначенного лечения.

К сожалению, на данный момент, СТФБГ на практике не используется, однако, этот метод открывает широкие возможности в диагностике и контроле терапии не только в пульмонологии, но и других сферах медицины, в которых встречаются заболевания, сопровождающиеся кашлем. Недостаточная изученность, простота применения и перспективность метода СТФБГ способствовали проведению данного исследования, а именно изучению спектральных характеристик кашля при COVID-19 и использованию полученных данных в диагностике заболевания, а также для контроля проводимого лечения.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн работы и принципы формирования групп исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Исследование было разделено на 2 этапа.

Первый этап включал в себя:

- Проведение СТФБГ у больных COVID-19 с выявлением характерного паттерна звуков кашля;
- Сравнительный анализ спектральных характеристик звуков кашля больных COVID-19 со спектральными характеристиками звуков индуцированного кашля здоровых лиц, кашля больных ХОБЛ и БА;
- Разработку прогностической модели экспресс-диагностики COVID-19.

Второй этап включал в себя:

- Оценку эффективности леводропропизина в лечении сухого кашля у больных COVID-19 с использованием спектрального анализа звуков кашля, 6-балльной шкалы оценки дневного и ночного кашля, ВАШ.

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).

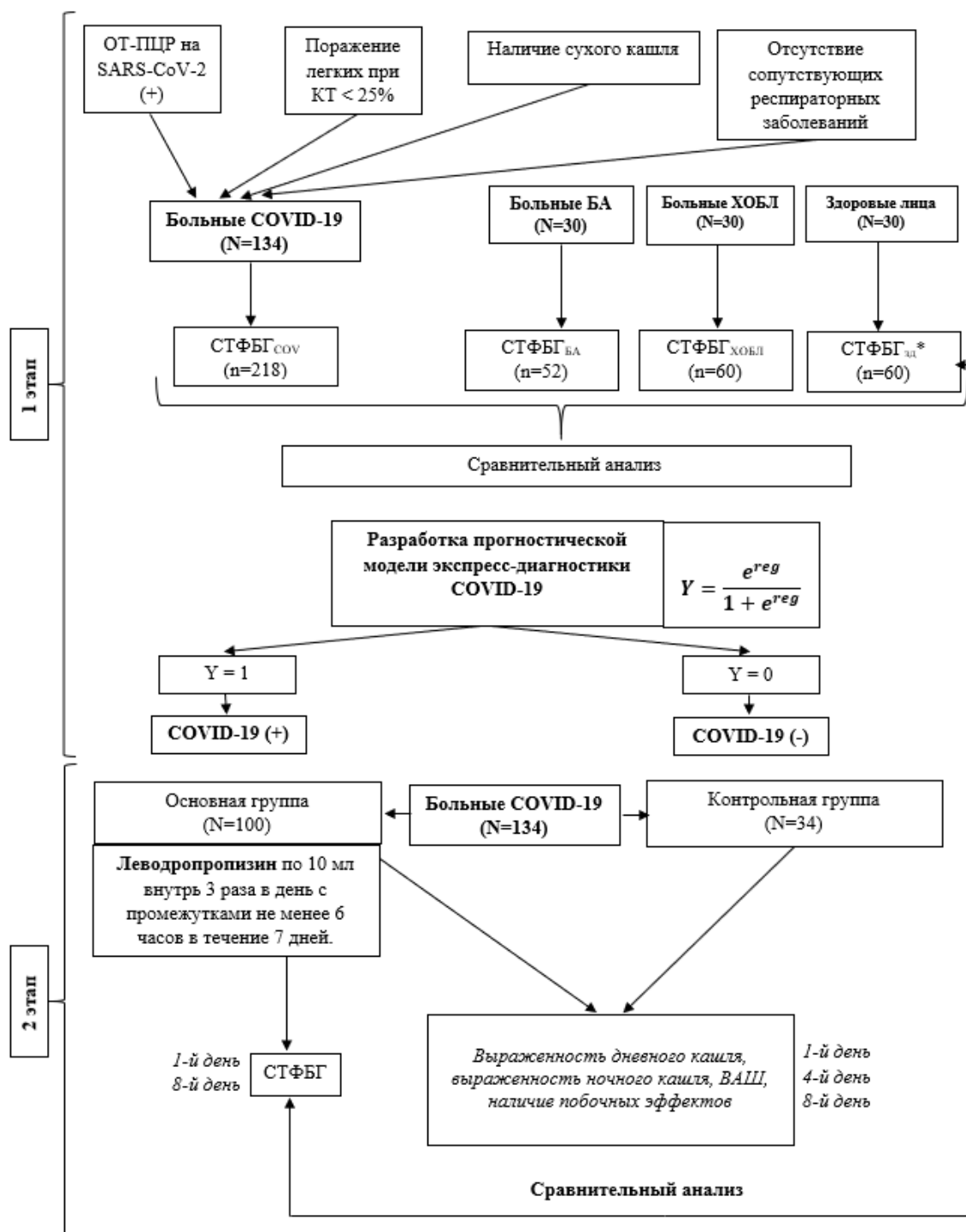


Рисунок 2.1 – Дизайн работы и принципы формирования групп исследования

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.

Критерии включения в основную группу исследования:

- Возраст от 18 до 75 лет;
- Наличие диагноза «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», подтвержденного положительным ОТ-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.

Критерии исключения из исследования:

- Беременность или лактация;
- Онкологические заболевания;
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний;
- Наличие сопутствующих хронических бронхолегочных и других заболеваний, часто проявляющихся кашлевым синдромом;
- 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). Записи звуков кашля больных второй и третьей групп (записаны по той же методологии) были получены из базы данных кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н. Н. Бурденко.

Характеристика включенных в исследование больных COVID-19 и здоровых лиц, а также больных БА и ХОБЛ из собранной ранее базы данных представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристика включенных в исследование больных COVID-19 и здоровых лиц, а также больных БА и ХОБЛ из собранной ранее базы данных

Параметр	Больные COVID-19	Больные БА	Больные ХОБЛ	Здоровые лица
Мужчины, n (%)	55 (41%)	13 (44%)	15 (50%)	15 (50%)
Женщины, n (%)	79 (59%)	17 (56%)	15 (50%)	15 (50%)
Возраст, годы	35,8 (24,7; 58,6)	38,6 (29,1; 46,2)	44,9 (39,2; 55,0)	33,2 (21,4; 57,3)
Курильщики, n (%)	18 (13%)	1 (4%)	2 (5%)	4 (13%)
Время от момента появления кашля, дни	5 (1; 10)	-	-	-
Наличие повреждения легочной паренхимы по данным КТ	9 (7%)	-	-	-
Сопутствующие заболевания, n (%)				
Артериальная гипертензия	25 (19%)	14 (47%)	18 (60%)	2 (7%)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	12 (9%)	3 (10%)	5 (17%)	0
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	13 (10%)	1 (3%)	8 (27%)	1 (3%)
Отсутствуют сопутствующие заболевания	97 (72%)	-	-	28 (93%)
Предшествующая терапия, n (%)				
Антибактериальные средства	37	-	-	-
Противовирусные средства	76	-	-	-
Муколитики/отхаркивающие средства*	37	-	-	-

Примечание: * – Пациенты могли принимать эти препараты до начала исследования, однако их прием был прекращен по крайней мере за 2 дня до включения в исследование.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту, а также по наличию или отсутствию стажа курения.

У всех участников исследования было получено информированное добровольное согласие.

Пациентам из основной группы и первой группы сравнения была проведена СТФБГ. У больных COVID-19 регистрировали спонтанный кашель, у здоровых – кашель, индуцированный раствором лимонной кислоты в концентрации до 20 г/л [54, 116]. Полученные записи звуков кашля подвергались цифровой обработке в компьютерной программе Sound Forge 15 (MAGIX Software GmbH, Германия).

Далее был проведен сравнительный анализ звуков кашля больных COVID-19 со звуками кашля больных БА, ХОБЛ и индуцированного кашля здоровых лиц. На основе выявленных различий была разработана прогностическая модель в виде уравнения множественной регрессии, куда подставлялись данные спектрального анализа звуков кашля для определения вероятности наличия у субъекта COVID-19.

На 2-м этапе исследования производилась оценка эффективности терапии сухого кашля у больных COVID-19, при помощи СТФБГ, 6-балльной шкалы оценки выраженности дневного и ночного кашля и ВАШ.

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%).

Таким образом, включенные в исследование 134 больных COVID-19 были разделены на 2 группы. Основную группу составило 100 пациентов, согласившихся на лечение периферическим противокашлевым препаратом – леводропропизином,

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 [28]. В контрольную группу вошло 34 пациента, отказавшихся от терапии леводропропизином, либо имеющих противопоказания к приему препарата. Пациенты обеих групп получали этиопатогенетическое лечение COVID-19 в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [4].

За испытуемыми обеих групп проводилось наблюдение в течение 8 дней.

1-й день:

- 1) Сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр;
- 2) Оценка выраженности дневного кашля по 6-балльной шкале;
- 3) Оценка выраженности ночного кашля по 6-балльной шкале;
- 4) Оценка выраженности кашля по ВАШ;
- 5) Проведение СТФБГ пациентам из основной группы;
- 6) Назначение противокашлевой терапии (леводропропизин по 10 мл внутрь 3 раза в день с промежутками не менее 6 часов в течение 7 дней).

4-й день:

- 1) Сбор жалоб, объективный осмотр;
- 2) Оценка выраженности дневного кашля по 6-балльной шкале;
- 3) Оценка выраженности ночного кашля по 6-балльной шкале;
- 4) Оценка выраженности кашля по ВАШ;
- 5) Оценка наличия нежелательных побочных реакций.

8-й день:

- 1) Сбор жалоб, объективный осмотр;
- 2) Проведение СТФБГ пациентам из основной группы;
- 3) Оценка выраженности дневного кашля по 6-балльной шкале;
- 4) Оценка выраженности ночного кашля по 6-балльной шкале;

- 5) Оценка выраженности кашля по ВАШ;
- 6) Оценка наличия нежелательных побочных реакций;
- 7) Заключительная оценка исследования.

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 и записывать побочные эффекты. Под нежелательными побочными явлениями понимались любые клинически значимые проявления, возникшие на фоне проводимой терапии – новые жалобы, изменения объективного статуса и т.д.

Также на 1-й и 8-й дни исследования у пациентов из основной группы регистрировались показатели спектрального анализа звуков кашля. На 4-й день исследования СТФБГ не проводилось, так как предполагалось, что изменения спектральных характеристик спустя 4 дня лечения были незначительными.

Затем проводился сравнительный анализ полученных данных для того, чтобы оценить динамику изменений выраженности кашля и его спектральных характеристик на фоне основного лечения и терапии леводропропицином. Показатели спектрального анализа звуков кашля пациентов из основной группы на 8-й день исследования также сравнивались с показателями здоровых лиц.

2.2 Методы исследования

У всех пациентов осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр. Также проводились рутинные лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимия крови) и инструментальные (электрокардиография, КТ ОГК) методы обследования. Признаками поражения легочной ткани новой коронавирусной инфекцией по данным КТ являлись зоны уплотнения по типу «матового стекла» с/без участков консолидации, а также ретикулярные изменения.

Критерием включения в исследование считалось полное отсутствие или вовлечение в патологический процесс легочной паренхимы не более 25% [4].

Подтверждение наличия новой коронавирусной инфекции COVID-19 осуществлялось при помощи ПЦР-исследования мазков из носо- и ротоглотки [4].

Оценка выраженности кашля по визуальной аналоговой шкале

На 1-й, 4-й и 8-й дни исследования пациентам предлагалось отмечать интенсивность кашля на ВАШ. Длина шкалы составляла 10 см, где каждый см соответствовал 1 баллу. Затем измерялось расстояние от «0» до поставленной отметки. Соответственно, чем больше было полученное расстояние, тем субъективно тяжелее пациент переносил кашель. Бланк для заполнения представлен на рисунке 2.2. [13].

Поставьте крестик на линии, чтобы указать степень тяжести вашего кашля за дни болезни
(в первый, четвертый день приема препарата, а также в конце исследования (день 8))

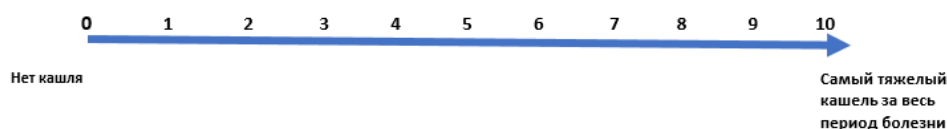


Рисунок 2.2 – ВАШ оценки интенсивности кашля

Оценка выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля

В течение 8 дней терапии противокашлевым препаратом (леводропропизин), а также в течение 8 дней у больных COVID-19 с сухим кашлем, отказавшихся от

противокашлевой терапии, либо имевших противопоказания к приему препарата, регистрировалась выраженность симптомов дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале. Оценивались только показатели 1-го, 4-го и 8-го дней, что соответствовало исходному значению, середине исследования и итоговому значению, полученному в конце исследования. Испытуемым выдавались специальные дневники (рисунок 2.3), где они ставили отметки, соответствующие следующим степеням интенсивности кашля за предыдущие 24 часа [13]:

Дневной кашель

- 0 баллов – нет кашля;
- 1 балл – единичные случаи кашля;
- 2 балла – редкий кашель в течение дня;
- 3 балла – частый кашель, который не мешает повседневным занятиям;
- 4 балла – частый кашель, мешающий повседневной активности;
- 5 баллов – сильный кашель, невозможность заниматься повседневными делами.

Ночной кашель

- 0 баллов – нет кашля;
- 1 балл – кашель, не вызывающий нарушения сна;
- 2 балла – нарушение сна из-за кашля, не более 2 эпизодов за ночь;
- 3 балла – нарушение сна из-за кашля, более 2 эпизодов за ночь;
- 4 балла – частое нарушение сна из-за кашля;
- 5 баллов – постоянный кашель, не позволяющий уснуть.

Пожалуйста, оцените силу и частоту дневного и ночного кашля, поставив отметку, соответствующую баллу интенсивности симптомов кашля.

Оцените дневной кашель вечером перед сном, а ночной кашель - на следующее утро.

День	Дата	Дневной кашель						Ночной кашель					
		Нет кашля	Единичные случаи кашля	Редкий кашель в течение дня	Частый кашель, который не мешает повседневным занятиям	Частый кашель, мешающий повседневной активности	Сильный кашель, невозможность заниматься повседневными делами	Нет кашля	Кашель, не вызывающий нарушения сна	Нарушение сна из-за кашля, не более 2 эпизодов за ночь	Нарушение сна из-за кашля, превышающего 2 эпизода за ночь	Частое нарушение сна из-за кашля	Постоянный кашель, не позволяющий уснуть по ночам
оценка		0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
<i>Пример</i>	<i>10.09.2020</i>				X					X			
День 1													
День 2													
День 3													
День 4													
День 5													
День 6													
День 7													
День 8													

Рисунок 2.3 – 6-балльная шкала оценки дневного и ночного кашля

Тест с лимонной кислотой у здоровых лиц

Провокация кашля у здоровых лиц осуществлялась с использованием растворов лимонной кислоты в концентрации 0,3125 г/л, 0,625 г/л, 1,25 г/л, 2,5 г/л, 5 г/л, 10 г/л, 20 г/л, которые ингалировались в дыхательные пути с помощью ультразвукового небулайзера «Муссон-1М». Ингаляция производилась в процессе медленного вдоха в течение 5 с после максимального выдоха. Наибольшая концентрация раствора лимонной кислоты составляла 20 г/л. Остальные растворы были приготовлены путем последовательного двукратного разведения физиологическим раствором до получения концентрации 0,3125 г/л. Тест начинался с ингаляции 0,9 % раствора натрия хлорида, затем растворов лимонной кислоты в возрастающей концентрации каждые 3 раза с 10 секундными интервалами. Тест прекращался при появлении кашля в ответ на введение раствора в минимальной концентрации [54].

Спектральный анализ звуков кашля

Спектральная туссофонобарография – неинвазивный метод регистрации и анализа звуков кашля, позволяющий определить его частотно-временные параметры.

Для проведения записи звуков кашля использовался микрофон со следующими характеристиками: чувствительность - 90 Дб, сопротивление - 300 Ом и полоса пропускания – 60 – 24 000 Гц.

Каждому испытуемому после усаживания за стол проводили инструктаж по правильному выполнению кашлевого маневра, где объясняли необходимость кашлять с определенной силой, благодаря чему у всех была бы примерно одинаковая амплитуда звука. Также необходимо было, чтобы микрофон располагался на одинаковом расстоянии от лица пациента, примерно 15-20 см, что обеспечивалось специальным кронштейном, зафиксированном на крышке стола. Для отфильтровывания лишнего шума использовались фильтры с полосой пропускания от 60 до 6000 Гц (48 dB/октава; Баттерворда) [31].

Больным COVID-19 регистрировали спонтанный кашель. Здоровым лицам проводили ингаляцию лимонной кислоты в концентрации до 20 г/л, после чего производилась регистрация кашля [116].

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. Данные больных БА и ХОБЛ были получены из ранее собранной базы данных. 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 у пациентов основной и контрольной групп.

Цифровая обработка полученных записей осуществлялась в компьютерной программе Sound Forge 15 (MAGIX Software GmbH, Германия), а также в специальном разработанном программном обеспечении [26, 27]. Если имелись кашлевые каскады, то они разделялись на отдельные кашлевые акты. Частота сэмплирования была нормализована до 48 кГц, громкость - до 6 Дб. Затем, каждый кашлевой акт был разделен на 3 фазы [27]:

- *1-я фаза.* Открытие голосовой щели.
- *2-я фаза.* Резкий толчкообразный выдох. Стремительный поток воздуха захватывает за собой частички пыли, слизи, бактерий и т.д.
- *3-я фаза (непостоянная).* Происходит закрытие голосовой щели. Характерный звук формируется из-за вибрации голосовых связок.

Переходы между фазами на аудиограмме характеризовались следующим (рисунок 2.4):

- 1) Между первой и второй фазой происходит снижение амплитуды звука на 50% и более в пределах 20 мс.
- 2) Между второй и третьей фазой происходит повышение амплитуды звука на 50% и более в пределах 20 мс.

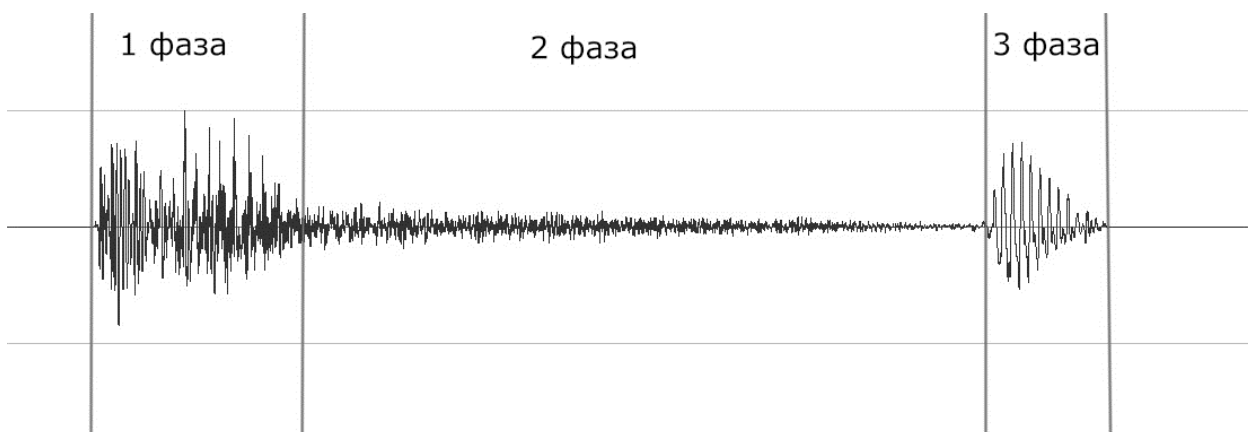


Рисунок 2.4 – Пример визуального разделения аудиограммы звуков кашля на фазы у больного Н.

Спектральный анализ звуков кашля производился при помощи алгоритма быстрого преобразования Фурье, являющийся эффективным методом для вычисления дискретного преобразования Фурье, которое используется для получения спектра частотного содержания сигнала [81]. Проводилась оценка следующих временно-частотных параметров кашля:

- продолжительность кашля (T) и каждой фазы по отдельности (T_1, T_2, T_3), мс;
- 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 (Q_1, Q_2, Q_3);
- частота максимальной энергии звука кашлевого акта полностью (F_{max}) и каждой фазы по отдельности ($F_{max1}, F_{max2}, F_{max3}$), Гц.

На рисунке 2.5 представлен пример результата СТФБГ, где визуально отображено распределение энергии звуков кашля по частотам и по времени.

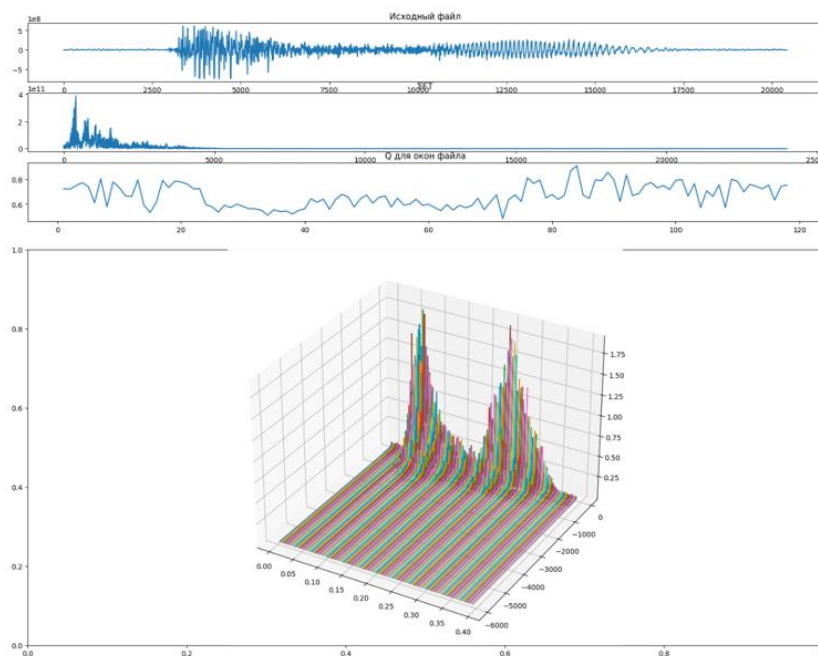


Рисунок 2.5 – СТФБГ звуков индуцированного трехфазного кашля здоровой женщины М., 29 лет

Методы статистического анализа

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 $p < 0,05$.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗВУКОВ КАШЛЯ БОЛЬНЫХ COVID-19

3.1 Результаты спектральной туссофонобарографии больных COVID-19

Была проведена СТФБГ 218 записей звуков кашля больных COVID-19. Оценивались продолжительность звука (T , мс), отношение энергии низких и средних частот к энергии высоких частот (Q), а также частота максимальной энергии звука (F_{max} , Гц). Спектральному анализу подвергались как целые кашлевые акты, так и их отдельные фазы.

Общая продолжительность кашля составила 342,5 (277,0; 394,0) мс, продолжительность первой фазы - 45,0 (36,0; 57,0); второй фазы – 227,5 (190; 274) мс; третьей фазы - 81,0 (61,0; 113,0).

Отношение энергии низких и средних частот к энергии высоких частот кашлевого акта полностью составила 0,3095 (0,223; 0,454), первой фазы - 0,392 (0,261; 0,564); второй фазы – 0,2035 (0,121; 0,313); третьей фазы - 0,736 (0,479; 1,174).

Частота максимальной энергии звука кашля полностью составила 463,0 (274,0; 761,0) Гц, первой фазы - 440,0 (284,0; 619,0); второй фазы – 851 (374; 1507) Гц; третьей фазы - 313,0 (240,0; 400,0).

3.2 Результаты сравнительного анализа спектральных характеристик кашля больных COVID-19, больных БА, больных ХОБЛ, индуцированного кашля здоровых лиц

Далее был проведен сравнительный анализ спектральных характеристик звуков кашля больных COVID-19 со спектральными характеристиками звуков индуцированного кашля здоровых лиц, а также кашля больных БА и больных ХОБЛ. Результаты сравнительного анализа представлены в таблицах 3.1 – 3.3.

Таблица 3.1 – Сравнительный анализ спектральных характеристик звуков кашля больных COVID-19 и индуцированного кашля здоровых лиц

Параметр	Больные COVID-19 (n=218)	Здоровые лица (n=60)	p
T, мс	342,5 (277,0; 394,0)*	400,5 (359,0; 457,0)	<0,0001
T1, мс	45,0 (36,0; 57,0)	45,5 (37,5; 54,0)	0,9112
T2, мс	227,5 (190,0; 274,0)*	264,0 (203,0; 326,5)	0,0095
T3, мс [#]	81,0 (61,0; 113,0)*	103,5 (72,0; 133,0)	0,0046
Q	0,3095 (0,223; 0,454)*	0,4535 (0,3725; 0,619)	<0,0001
Q1	0,392 (0,261; 0,564)*	0,4565 (0,329; 0,7415)	0,0183
Q2	0,2035 (0,121; 0,313)*	0,295 (0,2225; 0,414)	<0,0001
Q3 [#]	0,736 (0,479; 1,174)*	1,0065 (0,7745; 1,2115)	0,0005
Fmax, Гц	463,0 (274,0; 761,0)*	347,0 (253,0; 488,0)	0,0013
Fmax1, Гц	440,0 (284,0; 619,0)	397,5 (266,5; 555,0)	0,1862
Fmax2, Гц	851,0 (374,0; 1507,0)	711,0 (202,5; 1519,0)	0,0764
Fmax3, Гц [#]	313,0 (240,0; 400,0)	318,5 (226,0; 431,5)	0,6109

Примечание: здесь и далее T – общая продолжительность кашлевого акта; T1 – продолжительность 1-й фазы кашля; T2 – продолжительность 2-й фазы кашля; T3 – продолжительность 3-й фазы кашля; Q – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) всего кашлевого акта; Q1 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 1-й фазы кашля; Q2 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 2-й фазы кашля; Q3 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 3-й фазы кашля; Fmax – частота максимальной энергии всего звука кашлевого акта; Fmax1 – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля; Fmax2 – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля; Fmax3 – частота

максимальной энергии звука 3-й фазы кашля; n – количество записей звуков кашля; * - достоверные различия между показателями основной группы и группы сравнения ($p < 0,05$); # - третья фаза кашля присутствовала не во всех кашлевых актах, в группе больных COVID-19 было зарегистрировано 139 трехфазных кашля, в группе здоровых лиц – 52.

Таблица 3.2 – Сравнительный анализ спектральных характеристик звуков кашля больных COVID-19 и больных БА

Параметр	Больные COVID-19 (n=218)	Больные БА (n=52)	p
T, мс	342,5 (277,0; 394,0)*	495,5 (420,5; 605,0)	<0,0001
T1, мс	45,0 (36,0; 57,0)	46,5 (37,0; 58,0)	0,6086
T2, мс	227,5 (190,0; 274,0)*	363,0 (276,5; 465,5)	<0,0001
T3, мс [#]	81,0 (61,0; 113,0)	83,0 (70,0; 117,0)	0,4105
Q	0,3095 (0,223; 0,454)*	0,287 (0,172; 0,359)	0,0222
Q1	0,392 (0,261; 0,564)*	0,608 (0,428; 0,687)	0,0001
Q2	0,2035 (0,121; 0,313)	0,171 (0,126; 0,264)	0,4321
Q3 [#]	0,736 (0,479; 1,174)	0,567 (0,408; 1,102)	0,1826
Fmax, Гц	463,0 (274,0; 761,0)*	1163,0 (373,0; 1736,5)	<0,0001
Fmax1, Гц	440,0 (284,0; 619,0)	391,5 (297,0; 601,0)	0,6767
Fmax2, Гц	851,0 (374,0; 1507,0)*	1425,0 (966,0; 1889,5)	0,0005
Fmax3, Гц [#]	313,0 (240,0; 400,0)*	358,0 (310,0; 495,0)	0,0093

Примечание: # – третья фаза кашля присутствовала не во всех кашлевых актах, в группе больных COVID-19 было зарегистрировано 139 трехфазных кашля, в группе больных БА – 39.

Таблица 3.3 – Сравнительный анализ спектральных характеристик звуков кашля больных COVID-19 и больных ХОБЛ

Параметр	Больные COVID-19 (n=218)	Больные ХОБЛ (n=60)	p
T, мс	342,5 (277,0; 394,0)*	442,5 (367,5; 538,0)	<0,0001
T1, мс	45,0 (36,0; 57,0)	45,5 (36,0; 52,0)	0,3127
T2, мс	227,5 (190,0; 274,0)*	303,5 (246,5; 420,0)	<0,0001
T3, мс [#]	81,0 (61,0; 113,0)	71,0 (56,0; 99,0)	0,4444
Q	0,3095 (0,223; 0,454)*	0,428 (0,318; 0,546)	<0,0001

Продолжение таблицы 3.3

Параметр	Больные COVID-19 (n=218)	Больные ХОБЛ (n=60)	p
Q1	0,392 (0,261; 0,564)*	0,526 (0,406; 0,726)	0,0006
Q2	0,2035 (0,121; 0,313)*	0,341 (0,257; 0,451)	<0,0001
Q3 [#]	0,736 (0,479; 1,174)	0,711 (0,473; 0,909)	0,3834
Fmax, Гц	463,0 (274,0; 761,0)*	371,5 (327,5; 468,5)	0,0126
Fmax1, Гц	440,0 (284,0; 619,0)	334,5 (278,0; 570,5)	0,1219
Fmax2, Гц	851,0 (374,0; 1507,0)*	414,0 (287,0; 554,5)	<0,0001
Fmax3, Гц [#]	313,0 (240,0; 400,0)	338,0 (300,0; 399,0)	0,0686

Примечание: # – третья фаза кашля присутствовала не во всех кашлевых актах, в группе больных COVID-19 было зарегистрировано 139 трехфазных кашля, в группе больных ХОБЛ – 49.

3.2.1 Сравнительный анализ продолжительности звука кашля

Было выявлено, что общая продолжительность звука кашля (Т) больных COVID-19 оказалась достоверно меньше, чем у индуцированного кашля здоровых лиц (342,5 (277,0; 394,0) мс против 400,5 (359,0; 457,0) мс), кашля больных БА (342,5 (277,0; 394,0) мс против 495,5 (420,5; 605,0) мс) и больных ХОБЛ (342,5 (277,0; 394,0) мс против 442,5 (367,5; 538,0) мс).

Продолжительность первой фазы кашля (Т1) группы больных COVID-19 достоверно не отличалась от показателей здоровых лиц (45,0 (36,0; 57,0) мс против 45,5 (37,5; 54,0) мс), больных БА (45,0 (36,0; 57,0) мс против 46,5 (37,0; 58,0) мс) и больных ХОБЛ (45,0 (36,0; 57,0) мс против 45,5 (36,0; 52,0) мс).

Продолжительность второй фазы кашля (Т2) оказалась достоверно меньше у больных COVID-19 в сравнении с индуцированным кашлем здоровых лиц (227,5 (190,0; 274,0) мс против 264,0 (203,0; 326,5) мс), кашлем больных БА (227,5 (190,0; 274,0) мс против 363,0 (276,5; 465,5) мс) и больных ХОБЛ (227,5 (190,0; 274,0) мс против 303,5 (246,5; 420,0) мс)

Продолжительность третьей фазы (Т3) оказалась достоверно меньше у больных COVID-19 в сравнении с индуцированным кашлем здоровых лиц (81,0 (61,0; 113,0) мс против 103,5 (72,0; 133,0) мс). Достоверных различий между группами больных COVID-19 и больных БА (81,0 (61,0; 113,0) мс против 83,0 (70,0; 117,0) мс), а также между группами больных COVID-19 и больных ХОБЛ (81,0 (61,0; 113,0) мс против 71,0 (56,0; 99,0) мс) не наблюдалось.

Визуальное отображение сравнительного анализа продолжительности звука кашля представлено на рисунке 3.1.

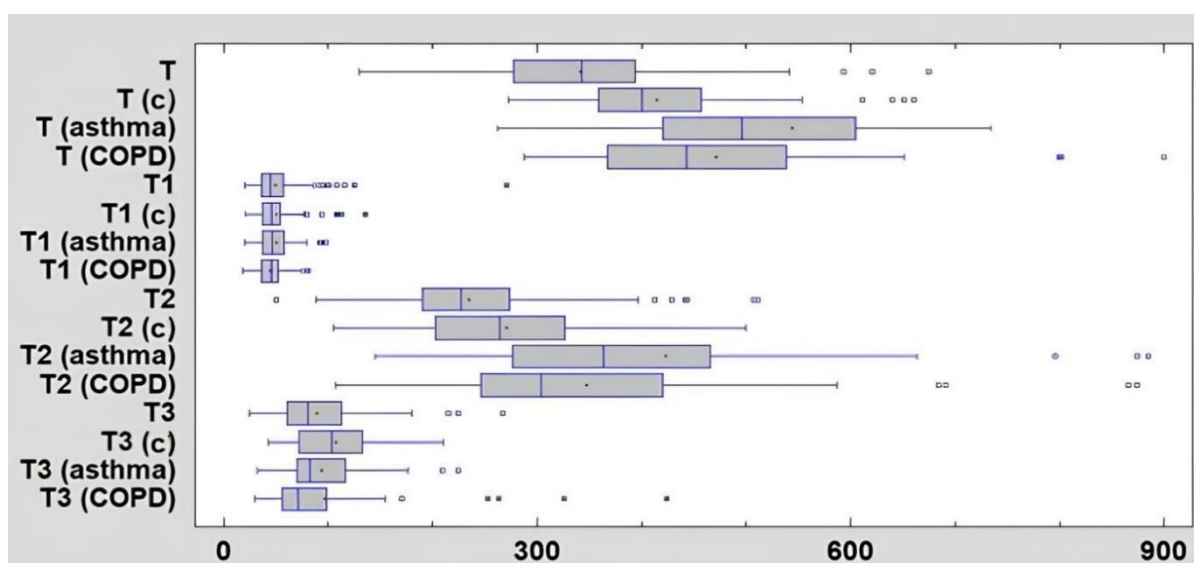


Рисунок 3.1 – Сравнительный анализ показателей продолжительности звука кашлевого акта в целом и каждой фазы в отдельности у больных COVID-19, у здоровых лиц, а также у больных БА и ХОБЛ

Примечание: по оси ординат: Т(с), Т(asthma), Т(COPD) – продолжительность звука кашлевого акта полностью в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; Т1(с), Т1(asthma), Т1(COPD) – продолжительность звука 1-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; Т2(с), Т2(asthma), Т2(COPD) – продолжительность звука 2-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; Т3(с), Т3(asthma), Т3(COPD) – продолжительность звука 3-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; по оси абсцисс: продолжительность звука (мс).

3.2.2 Сравнительный анализ коэффициентов Q

Коэффициент Q – это отношение энергии низких и средних частот (60– 600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц).

Коэффициент Q кашлевого акта полностью группы больных COVID-19 оказался достоверно ниже в сравнении с группой здоровых лиц (0,3095 (0,223; 0,454) против 0,4535 (0,3725; 0,619)) и группой больных ХОБЛ (0,3095 (0,223; 0,454) против 0,428 (0,318; 0,546)), но достоверно выше в сравнении с группой больных БА (0,3095 (0,223; 0,454) против 0,287 (0,172; 0,359)).

Коэффициент Q первой фазы кашля (Q1) больных COVID-19 оказался достоверно ниже в сравнении с группой здоровых лиц (0,392 (0,261; 0,564) против 0,4565 (0,329; 0,7415)), группой больных БА (0,392 (0,261; 0,564) против 0,608 (0,428; 0,687)) и группой больных ХОБЛ (0,392 (0,261; 0,564) против 0,526 (0,406; 0,726)).

Коэффициент Q второй фазы кашля (Q2) больных COVID-19 оказался достоверно ниже в сравнении с группой здоровых лиц (0,2035 (0,121; 0,313) против 0,295 (0,2225; 0,414)) и группой больных ХОБЛ (0,2035 (0,121; 0,313) против 0,341 (0,257; 0,451)), но достоверно выше в сравнении с группой больных БА (0,2035 (0,121; 0,313) против 0,171 (0,126; 0,264)).

Коэффициент Q третьей фазы кашля (Q3) больных COVID-19 оказался достоверно ниже в сравнении с группой здоровых лиц (0,736 (0,479; 1,174) против 1,0065 (0,7745; 1,2115)). Достоверных различий между группами больных COVID-19 и больных БА (0,736 (0,479; 1,174) против 0,567 (0,408; 1,102)), а также между группами больных COVID-19 и больных ХОБЛ (0,736 (0,479; 1,174) против 0,711 (0,473; 0,909)) не наблюдалось.

Визуальное отображение результатов сравнительного анализа коэффициентов Q представлено на рисунке 3.2.

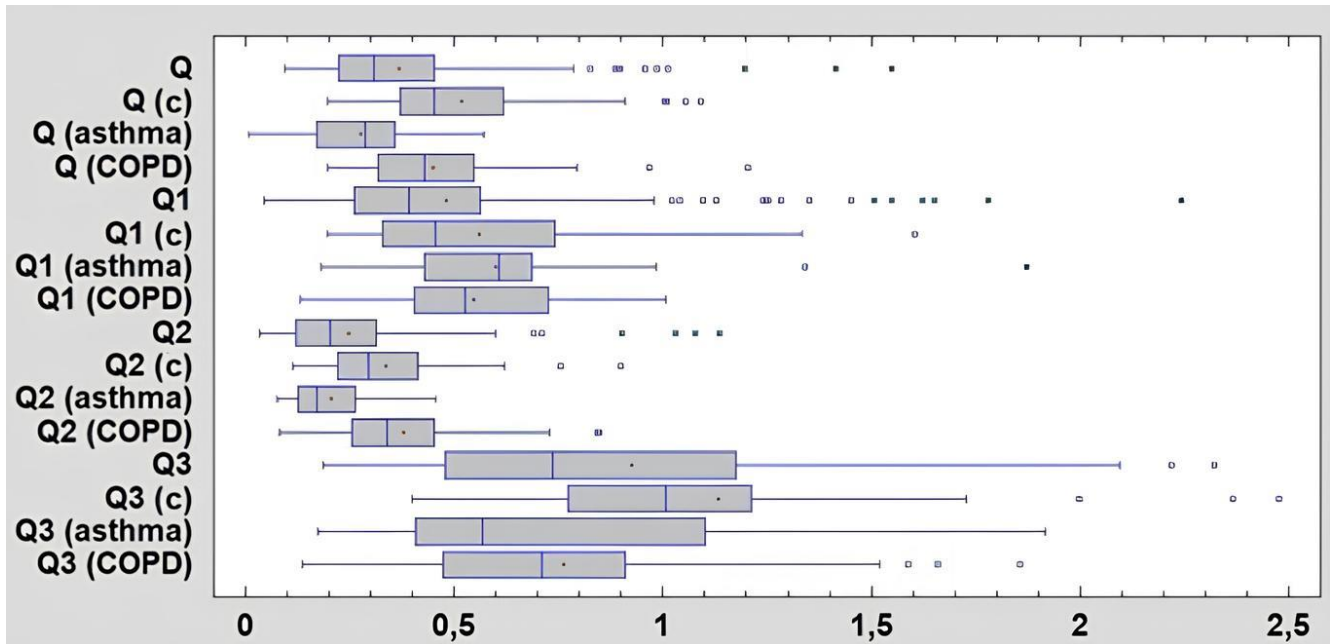


Рисунок 3.2 – Сравнительный анализ коэффициентов Q, Q1, Q2, Q3 у больных COVID-19, у здоровых лиц, а также у больных БА и ХОБЛ

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.

3.2.3 Сравнительный анализ частот максимальной энергии звука кашля

Частота максимальной энергии звука кашлевого акта в целом (Fmax) у больных COVID-19 была достоверно выше, чем у здоровых лиц (463,0 (274,0; 761,0) Гц против 347,0 (253,0; 488,0) Гц) и у больных ХОБЛ (463,0 (274,0; 761,0) Гц против 371,5 (327,5; 468,5) Гц), но достоверно ниже, чем у больных БА (463,0 (274,0; 761,0) Гц против 1163,0 (373,0; 1736,5) Гц).

Частота максимальной энергии звука первой фазы (Fmax1) больных COVID-19 достоверно не отличалась от показателей здоровых лиц (440,0 (284,0; 619,0) Гц против 397,5 (266,5; 555,0) Гц), больных БА (440,0 (284,0; 619,0) Гц против 391,5

(297,0; 601,0) Гц) и больных ХОБЛ (440,0 (284,0; 619,0) Гц против 334,5 (278,0; 570,5) Гц).

Частота максимальной энергии звука второй фазы (Fmax2) у больных COVID-19 была достоверно ниже, чем у больных БА (851,0 (374,0; 1507,0) Гц против 1425,0 (966,0; 1889,5) Гц) и достоверно выше, чем у больных ХОБЛ (851,0 (374,0; 1507,0) Гц против 414,0 (287,0; 554,5) Гц). Статистически значимых различий между данными показателями у больных COVID-19 и у здоровых лиц (851,0 (374,0; 1507,0) Гц против 711,0 (202,5; 1519,0) Гц) не наблюдалось.

Частота максимальной энергии звука третьей фазы (Fmax3) больных COVID-19 достоверно не отличалась от показателей здоровых лиц (313,0 (240,0; 400,0) Гц против 318,5 (226,0; 431,5) Гц), больных БА (313,0 (240,0; 400,0) Гц против 358,0 (310,0; 495,0) Гц) и больных ХОБЛ (313,0 (240,0; 400,0) Гц против 338,0 (300,0; 399,0) Гц).

Визуальное отображение результатов сравнительного анализа частот максимальной энергии звука кашля представлено на рисунке 3.3.

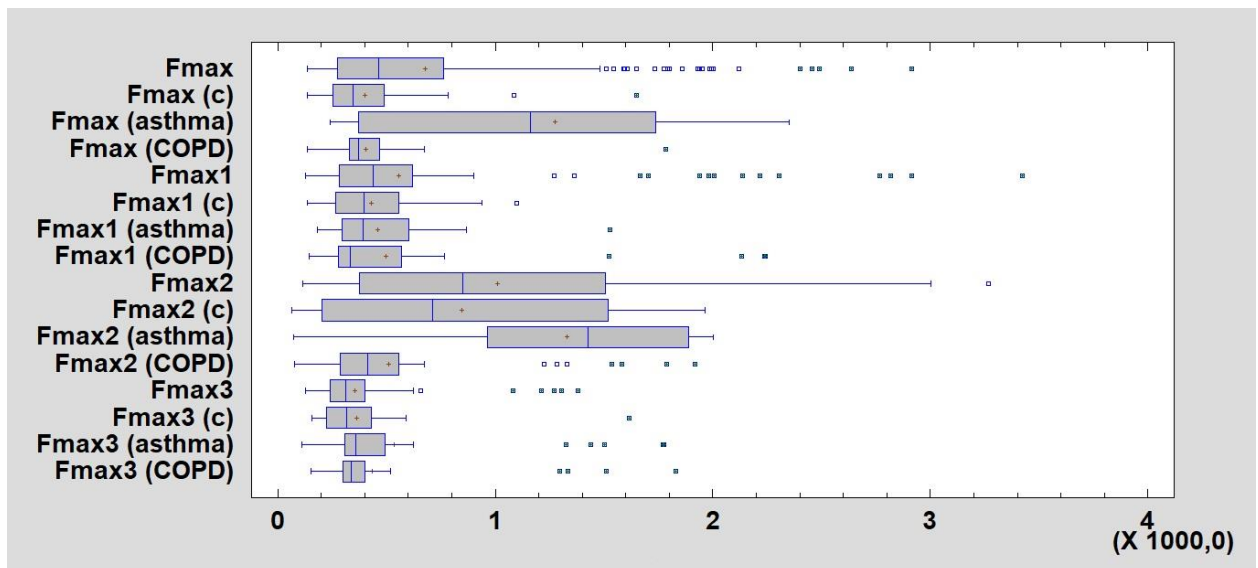


Рисунок 3.3 – Сравнительный анализ частот максимальной энергии звука кашлевого акта в целом и каждой фазы в отдельности у больных COVID-19, у здоровых лиц, а также у больных БА и ХОБЛ

Примечание: по оси ординат: $F_{\max}(c)$, $F_{\max}(\text{asthma})$, $F_{\max}(\text{COPD})$ – частота максимальной энергии звука кашлевого акта полностью в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; $F_{\max1}(c)$, $F_{\max1}(\text{asthma})$, $F_{\max1}(\text{COPD})$ – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; $F_{\max2}(c)$, $F_{\max2}(\text{asthma})$, $F_{\max2}(\text{COPD})$ – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля в группах здоровых лиц, больных БА и больных ХОБЛ соответственно; $F_{\max3}(c)$, $F_{\max3}(\text{asthma})$, $F_{\max3}(\text{COPD})$ – 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).

3.3 Прогностическая модель определения вероятности новой коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием спектрального анализа звуков кашля

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.

На основании сравнительного анализа спектральных характеристик звуков кашля было выявлено, что диагностически значимыми из них являются следующие показатели:

- Продолжительность звука кашлевого акта в целом (T) и каждой фазы в отдельности (T_1 , T_2 , T_3), мс;
- Отношение энергии низких и средних частот (60-600 Гц) к энергии высоких частот (600-6000 Гц) всего кашлевого акта (Q) и каждой фазы в отдельности (Q_1 , Q_2 , Q_3);
- Частота максимальной энергии звука всего кашлевого акта (F_{\max}) и каждой фазы в отдельности ($F_{\max1}$, $F_{\max2}$, $F_{\max3}$), Гц.

Выбор данных параметров, в первую очередь, основывался на принципах биомеханики кашлевого акта с формированием звука кашля, имеющего определенные особенности при различных заболеваниях дыхательной системы, в частности, при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

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 [24].

В таблице 3.2 представлены результаты верификации прогностической модели.

Таблица 3.2 – Результаты верификации прогностической модели.

Группы обследованных	Диагноз по модели	
	COVID-19	Здоровые
Больные COVID-19 (n=218)	214 (98,2%)	4 (1,8%)
Здоровые лица (n=60)	4 (6,7%)	56 (93,3%)

Примечание: n – количество записей кашля.

Далее проводилась оценка чувствительности, специфичности и точности данной методики.

Чувствительность метода определялась по следующей формуле:

$$Se = \frac{TP}{D_+} * 100\%$$

где TP – верно положительные случаи, D_+ - число пациентов с наличием заболевания.

$$Se = \frac{214}{218} * 100\% = 98,2\%$$

Специфичность метода определялась по следующей формуле:

$$Sp = \frac{TN}{D_-} * 100\%$$

где TN – верно отрицательные случаи, D- - здоровые пациенты.

$$Sp = \frac{56}{60} * 100\% = 93,3\%$$

Точность метода определялась по следующей формуле:

$$Ac = \frac{TP + TN}{D_+ + D_-} * 100\%$$

где TP – верно положительные случаи, TN – верно отрицательные случаи, D+ - число пациентов с наличием заболевания, D- - здоровые пациенты.

$$Ac = \frac{214 + 56}{218 + 60} * 100\% = \frac{270}{278} * 100\% = 97,1\%$$

Показатели чувствительности (98,2%), специфичности (93,3%) и точности (97,1%) оказались высокими, что позволяет применять данный метод экспресс-диагностики COVID-19 в клинической практике [24].

Возможность использования данной прогностической модели на практике иллюстрируется клиническими примерами.

Клинический пример 1

Больной М., 44 года. Предъявлял жалобы на сухой кашель, заложенность носа, выраженную слабость, утомляемость, повышение температуры тела до 37,8°C.

Anamnesis morbi. Заболел остро. Вышеописанные жалобы появились один день назад. Пять дней назад пациент контактировал с коллегой, у которого были симптомы ОРВИ. При повышении температуры выше 37,5°C принимал

парацетамол с положительным эффектом, однако через несколько часов температура поднималась вновь.

Anamnesis vitae. Рос и развивался без отклонений, соответственно возрасту. Период полового созревания протекал без особенностей. Работает поваром. Перенесенные заболевания – ветряная оспа в 11 лет. Оперативное вмешательство в 2013 году – аппендэктомия. Гемотрансфузий не было. Сопутствующие заболевания – хронический гастрит, ремиссия. Туберкулез, ВИЧ, венерические заболевания, гепатиты отрицает. От COVID-19 вакцинирован.

Вредные привычки – курит с 17 лет по 1 пачке в день.

Наследственный анамнез: Мать умерла от инфаркта миокарда в возрасте 72 лет, страдала гипертонической болезнью. У отца язвенная болезнь желудка, ГЭРБ, хронический гастрит.

Аллергологический анамнез: неотягощен.

Объективный осмотр. Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура тела - 37,5°C. Масса тела - 68 кг. Рост – 174 см. Индекс массы тела – 22,4 кг/м². Кожа сухая, обычной окраски, горячая на ощупь. Периферические л/у не увеличены. Слизистые оболочки зева умеренно гиперемированы. Склеры инъецированы сосудами. Носовое дыхание затруднено, выделений нет. АД – 130/80 мм.рт.ст. Пульс – 87 уд/мин, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧДД – 18 в мин. SpO₂ – 97%. При аускультации легких везикулярное дыхание, хрипов нет. При перкуссии легких ясный легочный звук. Отеков нет.

При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание и стул без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

СТФБГ: T – 400,3 мс; T1 – 45,0 мс; T2 – 247,1 мс; Q – 0,4532; Q1 – 0,4565; Q2 – 0,384; Fmax – 347,0 Гц; Fmax1 – 399,4 Гц; Fmax2 – 800,0 Гц.

На рисунке 3.4 представлен результат СТФБГ больного М., на котором визуально отображено распределение энергии звука кашля по частотам и времени. Наибольшее количество энергии приходится на первую фазу кашля, наименьшее – на вторую.

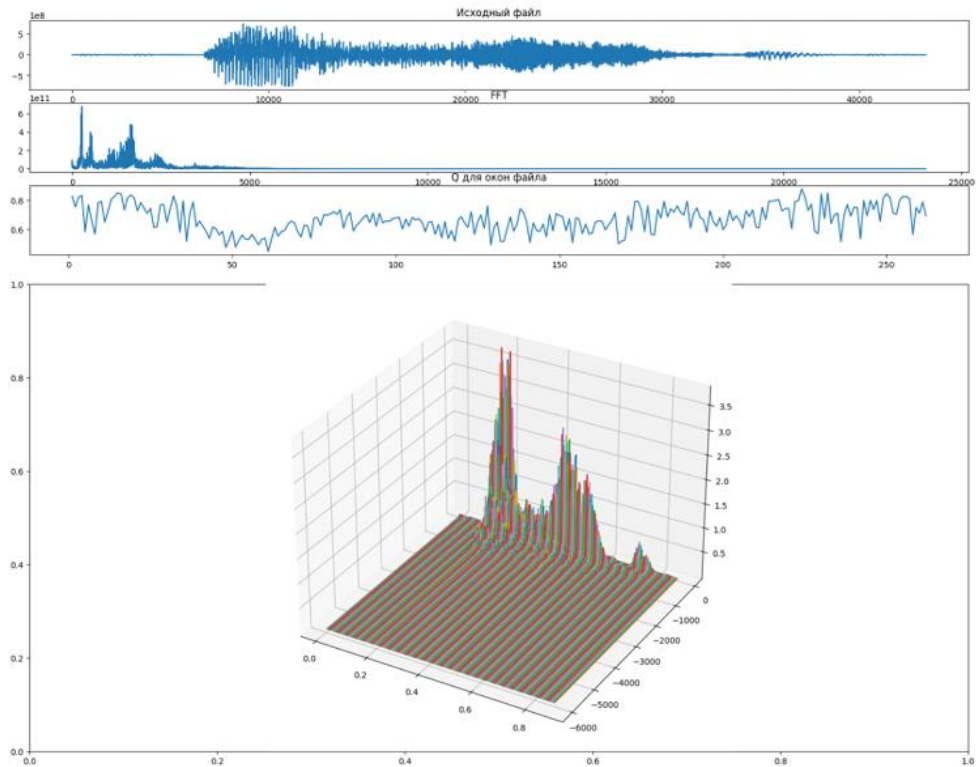


Рисунок 3.4 – Результат СТФБГ больного М., 44 года

На основании полученных данных было решено регрессионное уравнение:

$$Y = \frac{e^{reg}}{1 + e^{reg}} = 0,001672369$$

где $reg = -88,7576 - 0,519581*400,3 + 2,53078*45,0 + 0,730702*247,1 + 184,136*0,4532 + 20,9326*0,4565 - 91,6469*0,384 + 0,141838*347,0 - 0,0363499*399,4 + 0,00409225*800,0 - 0,0000720845*400,3^2 + 0,00159507*400,3*45,0 + 0,00194451*400,3*247,1 + 0,85427*400,3*0,4532 - 0,474393*400,3*0,4565 - 0,597649*400,3*0,384 - 0,000322988*400,3*347,0 + 0,000271569*400,3*399,4 - 0,0000125667*400,3*800,0 - 0,00227204*45,0^2 - 0,00467295*45,0*247,1 - 5,53114*45,0*0,4532 + 1,90685*45,0*0,4565 +$

$$\begin{aligned}
& 1,89723*45,0*0,384 - 0,000221993*45,0*347,0 - 0,000472206*45,0*399,4 - \\
& 0,000266677*45,0*800,0 - 0,00187947*247,1^2 - 1,39386*247,1*0,4532 + \\
& 0,317866*247,1*0,4565 + 0,894015*247,1*0,384 - 0,0000675111*247,1*347,0 - \\
& 0,000165248*247,1*399,4 - 0,0000421008*247,1*800,0 - 59,636*0,4532^2 + \\
& 240,242*0,4532*0,4565 + 59,7047*0,4532*0,384 - 0,135556*0,4532*347,0 + \\
& 0,0577676*0,4532*399,4 + 0,00293814*0,4532*800,0 - 28,8388*0,4565^2 - \\
& 257,268*0,4565*0,384 + 0,00585586*0,4565*347,0 - 0,03006*0,4565*399,4 + \\
& 0,00977002*0,4565*800,0 + 80,345*0,384^2 + 0,186628*0,384*347,0 - \\
& 0,036913*0,384*399,4 - 0,0184737*0,384*800,0 + 0,0000320108*347,0^2 - \\
& 0,0000551759*347,0*399,4 + 0,0000213366*347,0*800,0 + 0,000011152*399,4^2 + \\
& 0,00000588814*399,4*800,0 + 0,00000324033*800,0^2 = -6,391840135.
\end{aligned}$$

Полученное значение ($Y=0,001672369$) округлили до целого числа, получили 0, что означает низкую вероятность новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у данного пациента. По данным ПЦР-диагностики на SARS-CoV-2 результат также оказался отрицательным.

Общий анализ крови: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 145 г/л, лейкоциты – $8,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 4 %, сегментоядерные нейтрофилы – 64 %, эозинофилы – 1 %, моноциты – 4 %, лимфоциты – 27 %, СОЭ – 9 мм/ч, тромбоциты – $246 \times 10^9/л$.

Общий анализ мочи – без патологии.

КТ ОГК. Легкие без очагов и инфильтратов, прилежат к грудной стенке по всей поверхности. Пневматизация лёгких не изменена. Стенки крупных и мелких бронхов уплотнены, просветы сохранены на всём протяжении, не деформированы. Сердце расположено срединно, камеры не расширены. Увеличения внутригрудных лимфоузлов не выявлено. Свободной жидкости в плевральных полостях не выявлено. Костный скелет без деструктивных изменений. В клетчатке средостения

патологических объёмных образований не выявлено. Заключение: патологических изменений органов грудной полости нет.

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, а также результатов лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: «ОРВИ, легкое течение».

Лечение пациента осуществлялось амбулаторно. Пациент получал имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты по 90 мг 2 раза в день в течение 3 дней, затем по 90 мг 1 раз в день в течение еще 2 дней; леводропропизин по 10 мл 3 раза в день с промежутками между приемами не менее 6 часов в течение 5 дней; ксилометазолин интраназально 2-3 раза в день в течение 5 дней; полоскания горла бензидамином 2 раза в день в течение 5 дней.

На повторном приеме через 5 дней после лечения самочувствие пациента значительно улучшилось, жалоб не предъявлял.

Клинический пример 2

Больная Д., 67 лет. Предъявляла жалобы на выраженную слабость, утомляемость, непереносимость физических нагрузок, боль и першение в горле, сухой кашель, повышение температуры тела до 39,0°C.

Anamnesis morbi. Заболела остро. Два дня назад начала чувствовать сильную слабость, «не могла подняться с кровати». Позже присоединились боль и першение в горле, а также сухой кашель. Пила чай с малиной, однако эффекта не было.

Anamnesis vitae.

Росла и развивалась без отклонений, соответственно возрасту. Период полового созревания протекал без особенностей. Пенсионерка. Ранее работала учительницей в школе.

Перенесенные заболевания – ОРВИ, инфаркт миокарда (2019 год). Операций и гемотрансфузий не было. Сопутствующие заболевания – Гипертоническая болезнь III ст, риск 4 (очень высокий). ИБС: стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз. ХСН I, ФК 2, ХСНсФВ. Постоянно принимает телмисартан, бисопролол, ацетилсалициловую кислоту, индапамид, аторвастатин, верошпирон. Туберкулез, ВИЧ, венерические заболевания, гепатиты отрицает. От COVID-19 не вакцинирована. Вредные привычки отрицает.

Наследственный анамнез: Мать умерла от ОНМК, страдала гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. У отца была гипертоническая болезнь.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Объективный осмотр. Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура тела - 38,9°C. Масса тела - 76 кг. Рост – 164 см. Индекс массы тела – 28,3 кг/м². Кожа сухая, обычной окраски, горячая на ощупь. Периферические л/у не увеличены. Слизистые оболочки зева умеренно гиперемированы. Склеры инъецированы сосудами. Носовое дыхание свободное. АД – 125/75 мм.рт.ст. Пульс – 63 уд/мин, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧДД – 23 в мин. SpO₂ – 94%. При аускультации легких везикулярное дыхание, ослаблено в нижних отделах. Хрипы влажные, мелкопузырчатые, незвучные, в нижних отделах. При перкуссии легких – притупление в нижних отделах. Отеков нет.

При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание и стул без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

СТФБГ: T – 340,1 мс; T1 – 42,0 мс; T2 – 220,0 мс; Q – 0,309; Q1 – 0,391; Q2 – 0,203; Fmax – 450,0 Гц; Fmax1 – 339,0 Гц; Fmax2 – 847,0 Гц.

На рисунке 3.5 представлен результат СТФБГ больной Д. Наблюдается уменьшение продолжительности и повышение частотности звука по сравнению с СТФБГ больного М. (рисунок 3.4).

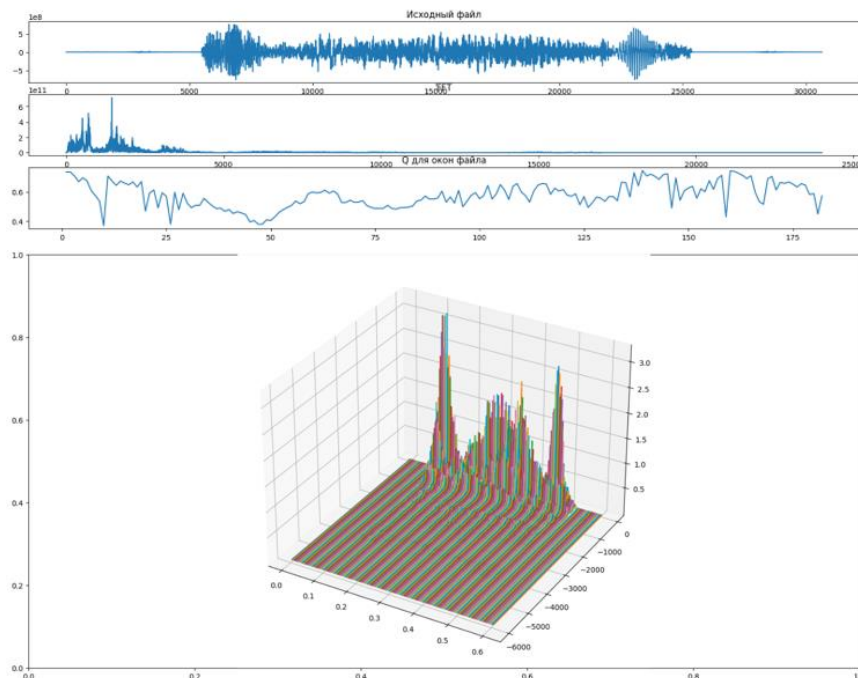


Рисунок 3.5 – Результат СТФБГ больной Д., 67 лет.

На основании полученных данных было решено регрессионное уравнение:

$$Y = \frac{e^{reg}}{1 + e^{reg}} = 0,997772444$$

где $reg = -88,7576 - 0,519581*340,1 + 2,53078*42,0 + 0,730702*220 + 184,136*0,309 + 20,9326*0,391 - 91,6469*0,203 + 0,141838*450,0 - 0,0363499*339,0 + 0,00409225*847,0 - 0,0000720845*340,1^2 + 0,00159507*340,1*42,0 + 0,00194451*340,1*220,0 + 0,85427*340,1*0,309 - 0,474393*340,1*0,391 - 0,597649*340,1*0,203 - 0,000322988*340,1*450,0 + 0,000271569*340,1*339,0 - 0,0000125667*340,1*847,0 - 0,00227204*42,0^2 - 0,00467295*42,0*220,0 - 5,53114*42,0*0,309 + 1,90685*42,0*0,391 + 1,89723*42,0*0,203 - 0,000221993*42,0*450,0 - 0,000472206*42,0*339,0 - 0,000266677*42,0*847,0 - 0,00187947*220,0^2 - 1,39386*220,0*0,309 + 0,317866*220,0*0,391 + 0,894015*220,0*0,203 - 0,0000675111*220,0*450,0 - 0,000165248*220,0*339,0 - 0,0000421008*220,0*847,0 - 59,636*0,309^2 + 240,242*0,309*0,391 +$

$$\begin{aligned}
& 59,7047*0,309*0,203 - 0,135556*0,309*450,0 + 0,0577676*0,309*339,0 + \\
& 0,00293814*0,309*847,0 - 28,8388*0,391^2 - 257,268*0,391*0,203 + \\
& 0,00585586*0,391*450,0 - 0,03006*0,391*339,0 + 0,00977002*0,391*847,0 + \\
& 80,345*0,203^2 + 0,186628*0,203*450,0 - 0,036913*0,203*339,0 - \\
& 0,0184737*0,203*847,0 + 0,0000320108*450,0^2 - 0,0000551759*450,0*339,0 + \\
& 0,0000213366*450,0*847,0 + 0,000011152*339,0^2 + 0,00000588814*339,0*847,0 + \\
& 0,00000324033*847,0^2 = 6,104620237.
\end{aligned}$$

Полученное значение ($Y=0,997772444$) округлили до целого числа, получили 1, что означает высокую вероятность новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у данной пациентки. По данным ПЦР-диагностики на SARS-CoV-2 результат также оказался положительным.

Общий анализ крови: эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 127 г/л, лейкоциты – $7,1 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 3 %, сегментоядерные нейтрофилы – 37 %, эозинофилы – 2 %, моноциты – 7 %, лимфоциты – 51 %, СОЭ – 22 мм/ч, тромбоциты – $160 \times 10^9/л$.

Общий анализ мочи – без патологии.

КТ ОГК. В паренхиме левого легкого в субплевральных отделах базальных сегментов определяются фокусы альвеолярной инфильтрации по типу «матового стекла» (поражение легочной паренхимы левого легкого – 8%). Корни легких, структуры средостения дифференцированы. Просвет трахеи и крупных бронхов прослеживаются, стенки бронхов не утолщены. Структуры средостения без дополнительных образований. Увеличения парааортальных, паратрахеальных, аксиллярных лимфоузлов не отмечено. Сердце расположено обычно. Жидкость в плевральных полостях и перикардальной полости не определяется. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Заключение: КТ-картина левосторонней полисегментарной интерстициальной вирусной пневмонии легкой степени тяжести (КТ-1).

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, а также результатов лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелое течение. ИБС. Стабильная стенокардия напряжения, ФК 3. Кардиосклероз диффузный и очаговый (2019 год). Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Гипертоническая болезнь III ст., контролируемая АГ, риск 4 (очень высокий), целевой уровень АД менее 130/80 мм.рт.ст. ХСН I, ФК 2, ХСНсФВ».

Так как пациентка пожилого возраста, имеет сопутствующие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, а также поражение легких по данным КТ ОГК было принято решение о госпитализации в ковидное отделение. Пациентка получала фавипиравир по 1600 мг внутривенно капельно 2 раза в день в 1-й день лечения, затем по 800 мг 2 раза в день со 2-го по 10-й дни лечения; левилимаб по 324 мг внутривенно однократно; дексаметазон 16 мг внутривенно капельно в течение первых 5 дней, затем по 12 мг на 6-й день, по 8 мг на 7-8 дни, по 4 мг на 9-10 дни с последующей отменой препарата; гепарин натрия по 5000 ЕД 2 раза в день в течение 7 дней; леводропропизин по 10 мл 3 раза в день с промежутками между приемами не менее 6 часов в течение 7 дней; при повышении температуры тела до 38°C и более – парацетамол 500-1000 мг внутривенно капельно.

Через 10 дней лечения самочувствие пациентки значительно улучшилось. Жалобы – общая слабость, повышенная утомляемость, периодический сухой кашель. ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 – отрицательно. Пациентка выписана с улучшением под амбулаторное наблюдение участковым терапевтом.

Клинический пример 3

Больной С., 58 лет. Предъявлял жалобы на общую слабость, незначительное першение в горле, периодический сухой кашель.

Anamnesis morbi. Жена убедила пациента посетить поликлинику, так как 8 дней назад он контактировал с родственником, у которого впоследствии был выявлен COVID-19.

Anamnesis vitae.

Рос и развивался без отклонений, соответственно возрасту. Период полового созревания протекал без особенностей. Работает строителем.

Перенесенные заболевания – ОРВИ. Операции – аппендэктомия (2004 год), холецистэктомия (2015 год). Гемотрансфузий не было. Сопутствующие заболевания – гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка, сахарный диабет тип 2. Постоянно принимает метформин. Туберкулез, ВИЧ, венерические заболевания, гепатиты отрицает. От COVID-19 не вакцинирован. Вредные привычки – курит в течение 15 лет по 10 сигарет в день (индекс курильщика – 7,5 пачка/лет), алкоголь употребляет редко, наркотики не употребляет.

Наследственный анамнез: Мать страдала гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Объективный осмотр. Состояние легкой степени тяжести. Сознание ясное. Температура тела - 36,9°C. Масса тела - 89 кг. Рост – 171 см. Индекс массы тела – 30,7 кг/м². Кожа чистая, обычной влажности, окраски. Периферические л/у не увеличены. Слизистые оболочки зева незначительно гиперемированы. Носовое дыхание свободное. АД – 130/85 мм.рт.ст. Пульс – 87 уд/мин, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧДД – 18 в мин. SpO₂ – 98%. При аускультации легких везикулярное дыхание, хрипов нет. При перкуссии легких ясный легочный звук. Отеков нет.

При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание и стул без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

СТФБГ: T – 354,0 мс; T1 – 76,0 мс; T2 – 278,0 мс; Q – 0,205; Q1 – 0,224; Q2 – 0,198; Fmax – 612,0 Гц; Fmax1 – 1705,0 Гц; Fmax2 – 557,0 Гц.

На рисунке 3.6 представлена СТФБГ больного С., на которой отмечаются изменения, подобные СТФБГ больной Д. (рисунок 3.5), а именно снижение продолжительности и повышение частотности звука кашля.

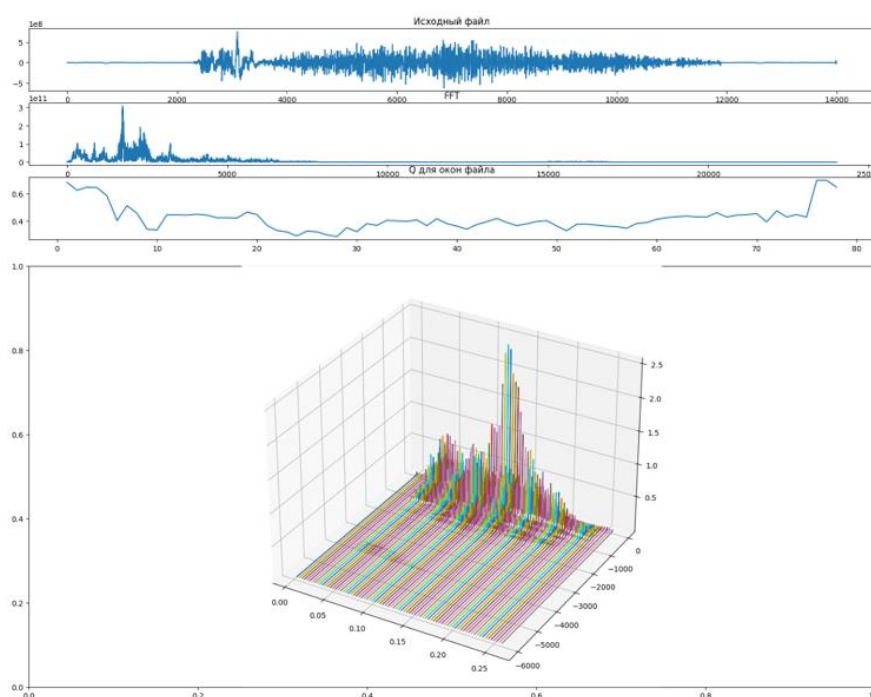


Рисунок 3.6 – 3D-спектрограмма звуков кашля больного С., 58 лет.

На основании полученных данных было решено регрессионное уравнение:

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

где $reg = 88,7576 - 0,519581 \cdot 354,0 + 2,53078 \cdot 76,0 + 0,730702 \cdot 278,0 + 184,136 \cdot 0,205 + 20,9326 \cdot 0,224 - 91,6469 \cdot 0,198 + 0,141838 \cdot 612,0 - 0,0363499 \cdot 1705,0 + 0,00409225 \cdot 557,0 - 0,0000720845 \cdot 354,0^2 + 0,00159507 \cdot 354,0 \cdot 76,0 + 0,00194451 \cdot 354,0 \cdot 278,0 + 0,85427 \cdot 354,0 \cdot 0,205 - 0,474393 \cdot 354,0 \cdot 0,224 -$

$$\begin{aligned}
& 0,597649*354,0*0,198 - 0,000322988*354,0*612,0 + 0,000271569*354,0*1705,0 - \\
& 0,0000125667*354,0*557,0 - 0,00227204*76,0^2 - 0,00467295*76,0*278,0 - \\
& 5,53114*76,0*0,205 + 1,90685*76,0*0,224 + 1,89723*76,0*0,198 - \\
& 0,000221993*76,0*612,0 - 0,000472206*76,0*1705,0 - 0,000266677*76,0*557,0 - \\
& 0,00187947*278,0^2 - 1,39386*278,0*0,205 + 0,317866*278,0*0,224 + \\
& 0,894015*278,0*0,198 - 0,0000675111*278,0*612,0 - 0,000165248*278,0*1705,0 - \\
& 0,0000421008*278,0*557,0 - 59,636*0,205^2 + 240,242*0,205*0,224 + \\
& 59,7047*0,205*0,198 - 0,135556*0,205*612,0 + 0,0577676*0,205*1705,0 + \\
& 0,00293814*0,205*557,0 - 28,8388*0,224^2 - 257,268*0,224*0,198 + \\
& 0,00585586*0,224*612,0 - 0,03006*0,224*1705,0 + 0,00977002*0,224*557,0 + \\
& 80,345*0,198^2 + 0,186628*0,198*612,0 - 0,036913*0,198*1705,0 - \\
& 0,0184737*0,198*557,0 + 0,0000320108*612,0^2 - 0,0000551759*612,0*1705,0 + \\
& 0,0000213366*612,0*557,0 + 0,000011152*1705,0^2 + 0,00000588814*1705,0*557,0 \\
& + 0,00000324033*557,0^2 = 183.17557854961
\end{aligned}$$

Полученное значение ($Y=1$) означает высокую вероятность новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у данного пациента, однако пациент отказался от дальнейшего обследования в связи с нормальным самочувствием.

Через 10 дней пациент вызвал скорую медицинскую помощь. Предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, сухой кашель, одышку в покое, дыхательный дискомфорт, повышение температуры тела до $39,6^{\circ}\text{C}$. При повторном объективном осмотре было выявлено: состояние тяжелое, сознание ясное. Температура тела - $39,4^{\circ}\text{C}$. АД – 80/45 мм.рт.ст. Пульс – 114 уд/мин, симметричный, ритмичный, слабого наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧДД – 28 в мин. SpO_2 – 84%. При аускультации легких ослабленное везикулярное дыхание, хрипы единичные сухие. При перкуссии легких притупление в нижних и средних отделах обоих легких. Отеков нет.

Общий анализ крови: эритроциты – $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты – $2,5 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 4 %, сегментоядерные

нейтрофилы – 22 %, эозинофилы – 1 %, моноциты – 5 %, лимфоциты – 68 %, СОЭ – 14 мм/ч, тромбоциты – $320 \times 10^9/\text{л}$.

Общий анализ мочи – без патологии.

ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 – положительная.

КТ ОГК. В нижних и средних отделах обоих легких визуализируются инфильтративные фокусы по типу «матового стекла» с четкими неровными контурами полиморфных размеров (до 2 см), на фоне которых прослеживаются сосудистые пучки и в некоторых – просветы бронхов. Объем поражения легочной паренхимы – 72%. Корни легких, структуры средостения дифференцированы. Просвет трахеи и крупных бронхов прослеживаются, стенки бронхов не утолщены. Структуры средостения без дополнительных образований. Увеличения парааортальных, паратрахеальных, аксиллярных лимфоузлов не отмечено. Сердце расположено обычно. Жидкость в плевральных полостях и перикардальной полости не определяется. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Заключение: КТ-картина двусторонней полисегментарной интерстициальной вирусной пневмонии тяжелой степени тяжести (КТ-3). Высокая вероятность COVID-19.

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, а также результатов лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, вызванная COVID-19, тяжелое течение. ОДН. ИТШ. Гипертоническая болезнь III ст., неконтролируемая АГ, риск 4 (очень высокий), целевой уровень АД менее 130/80 мм.рт.ст. Сахарный диабет тип 2. Язвенная болезнь желудка, вне обострения. Состояние после аппендэктомии (2004 год), холецистэктомии (2015 год)».

Пациент был госпитализирован в палату интенсивной терапии ковидного отделения. Получал фавипиравир по 1600 мг внутривенно капельно 2 раза в день в 1-й день лечения, затем по 800 мг 2 раза в день со 2-го по 10-й дни лечения;

левилимаб по 642 мг внутривенно однократно; дексаметазон 20 мг внутривенно капельно в течение первых 5 дней, затем по 16 мг на 6-7 день, по 12 мг на 7-8 дни, по 8 мг на 9-10 дни, по 4 мг на 11-12 дни с последующей отменой препарата; гепарин натрия по 5000 ЕД 2 раза в день в течение 7 дней; реамберин по 400 мл в день в течение 10 дней; леводропропизин по 10 мл 3 раза в день с промежутками между приемами не менее 6 часов в течение 7 дней; увлажненный O₂ через назальные канюли по 7-10 л/мин в течение первых 8 дней; при повышении температуры тела до 38°C и более – парацетамол 500-1000 мг внутривенно капельно.

Через 5 дней лечения пациент был переведен в общую палату ковидного отделения в связи со стабилизацией общего состояния. Через 14 дней лечения самочувствие пациента значительно улучшилось. Жалобы – общая слабость, повышенная утомляемость, периодический сухой кашель. ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 – отрицательно. КТ ОГК – КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ-1). Пациент выписан с улучшением под амбулаторное наблюдение участковым терапевтом.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
ЛЕВОДРОПРОПИЗИНОМ СУХОГО КАШЛЯ ПРИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
СПЕКТРАЛЬНОЙ ТУССОФОНОБАРОГРАФИИ

Во втором этапе исследования участвовало две группы пациентов. Основную группу составили 100 больных COVID-19, согласившихся на лечение сухого кашля леводропропизином. В контрольную группу вошло 34 больных COVID-19, отказавшихся от терапии леводропропизином, либо имевших противопоказания к его приему.

По основным физиологическим показателям (ЧДД, ЧСС, систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), температура тела, SpO₂) не было достоверных различий между группами как на 1-й день в момент включения в исследование, так и при динамическом наблюдении на 4-й и 8-й дни. Однако, у всех пациентов было выявлено статистически значимое снижение температуры тела до нормальных значений в динамике от 1-го к 8-му дню исследования (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Сравнительный анализ основных физиологических показателей основной группы и группы сравнения на 1-й, 4-й 8-й дни исследования

Параметр	V1		V2		V3	
	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)
SpO ₂ , %	98,0 [98,0; 99,0]	98,1 [97,9; 99,1]	98,0 [97,5; 99,0]	98,0 [97,6; 99,2]	98,0 [98,0; 99,0]	98,0 [98,0; 99,1]
ЧДД, в 1 мин.	16,0 [16,0; 17,0]	16,1 [15,8; 17,2]	16,0 [16,0; 17,0]	16,2 [16,0; 17,6]	16,0 [16,0; 16,5]	16,0 [16,0; 16,4]
Температура тела, °С	37,2 [36,6; 37,4]	37,1 [36,5; 37,6]	36,7 [36,6; 37,0] [#]	36,5 [36,6; 37,1] [#]	36,6 [36,6; 36,7] ^{##, ###}	36,6 [36,5; 36,6] ^{##, ###}
САД, мм. рт. ст.	120,0 [120,0; 130,0]	121,0 [119,0; 132,0]	120,0 [120,0; 129,0]	120,0 [119,0; 128,0]	120,0 [115,0; 125,5]	120,0 [120,0; 130,1]

Продолжение таблицы 4.1

Параметр	V1		V2		V3	
	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)
ДАД, мм. рт. ст.	70,0 [70,0; 80,0]	72,0 [70,2; 81,5]	75,0 [70,0; 80,0]	74,0 [70,0; 81,0]	70,0 [70,0; 80,0]	71,0 [70,2; 80,8]
ЧСС, в 1 мин.	74,0 [68,0; 80,5]	77,0 [66,0; 81,0]	74,0 [68,0; 80,0]	72,0 [69,0; 81,2]	74,0 [66,0; 79,0]	73,0 [65,0; 80,0]

Примечание: здесь и далее ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; V1 – 1-й день исследования; V2 – 4-й день исследования; V3 – 8-й день исследования; # – достоверные различия ($p < 0,05$) между показателями внутри основной группы или внутри группы сравнения на V1 и V2; ## – достоверные различия ($p < 0,05$) между показателями внутри основной группы или внутри группы сравнения на V1 и V3; ### – достоверные различия ($p < 0,05$) между показателями внутри основной группы или внутри группы сравнения на V2 и V3; N – количество испытуемых.

4.1 Динамика выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля и ВАШ у больных основной группы и группы сравнения

В таблице 4.2 представлены результаты анкетирования пациентов обеих групп по 6-балльной шкале оценки дневного кашля на 1-й, 4-й и 8-й дни исследования.

Таблица 4.2 – Результаты анкетирования пациентов основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп по 6-балльной шкале оценки дневного кашля на 1-й, 4-й и 8-й дни исследования

Баллы	V1		V2		V3	
	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)
Дневной кашель						
0 – кашель отсутствует	0	0	0	0	37(37%)	1(4%)*
1 – единичные случаи кашля	13(13%)	4(12%)	22(22%)	5(14%)*	35(35%)	5(16%)*
2 – редкий кашель в течение дня	27(27%)	9(28%)	50(50%)	11(32%)*	27(27%)	12(35%)*

Продолжение таблицы 4.2

Баллы	V1		V2		V3	
	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)
Дневной кашель						
3 - частый кашель, который не мешает повседневным занятиям	50(50%)	18(52%)	28(28%)	16(48%)*	1(1%)	14(40%)*
4 - частый кашель, мешающий повседневной активности	10(10%)	3(8%)	0	2(6%)*	0	2(5%)*
5 - сильный кашель, невозможность заниматься повседневными делами	0	0	0	0	0	0

Примечание: здесь и в таблице 4.3. * – достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

В таблице 4.3 представлены результаты анкетирования пациентов обеих групп по 6-балльной шкале оценки ночного кашля на 1-й, 4-й и 8-й дни исследования.

Таблица 4.3 – Результаты анкетирования пациентов основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп по 6-балльной шкале оценки ночного кашля на 1-й (V1), 4-й (V2) и 8-й (V3) дни исследования

Баллы	V1		V2		V3	
	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)
Ночной кашель						
0 – кашель отсутствует	35(35%)	13(39%)	54(54%)	17(49%)	92(92%)	20(58%)*
1 – кашель, не вызывающий нарушения сна	33(33%)	10(30%)	36(36%)	9(28%)	7(7%)	8(24%)*
2 – нарушение сна из-за кашля, не более 2 эпизодов за ночь	27(27%)	9(25%)	10(10%)	7(20%)*	1(1%)	5(16%)*

Продолжение таблицы 4.2

Баллы	V1		V2		V3	
	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)
Ночной кашель						
3 – нарушение сна из-за кашля, более 2 эпизодов за ночь	5(5%)	2(6%)	0	1(3%)*	0	1(2%)*
4 – частое нарушение сна из-за кашля	0	0	0	0	0	0
5 – постоянный кашель, не позволяющий уснуть	0	0	0	0	0	0

Динамика выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля и ВАШ у больных основной группы и контрольной группы (в баллах) представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Динамика выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля и ВАШ у больных основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп (в баллах).

Баллы	V1		V2		V3	
	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)	ОГ (N = 100)	КГ (N = 34)
Дневной кашель	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0] [#]	3,0 [2,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0] ^{##, ###}	2,0 [2,0; 3,0]
Ночной кашель	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0] [#]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0] ^{##, ###}	0,0 [0,0; 1,0] ^{##}
ВАШ	4,0 [2,0; 6,0]	4,0 [2,0; 5,0]	2,5 [2,0; 3,0] [#]	3,0 [2,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,0] ^{##, ###}	3,0 [2,0; 4,0]

Примечание: # – достоверные различия ($p < 0,05$) между показателями внутри основной или контрольной группы на V1 и V2; ## – достоверные различия ($p < 0,05$) между показателями внутри основной или контрольной группы на V1 и V3; ### – достоверные различия ($p < 0,05$) между показателями внутри основной или контрольной группы на V2 и V3.

На 1-й день исследования (V1) не наблюдалось статистически значимых различий в отношении результатов анкетирования пациентов из основной и контрольной группы по 6-балльной шкале оценки дневного ($p=0,9161$) и ночного ($p=0,8506$) кашля, а также по шкале ВАШ ($p=0,8910$).

V2 – 4-й день

На 4-й день (V2) не наблюдалось полного разрешения кашля, соответствующего «0 баллов» по 6-балльной шкале оценки выраженности дневного и ночного кашля, ни у одного пациента из обеих групп.

Дневной кашель

- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой дневной кашель в 1 балл (единичные случаи кашля), повысилась с 13% до 22%, пациентов из контрольной группы – с 12% до 14%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой дневной кашель в 2 балла (редкий кашель в течение дня), повысилась с 27% до 50%, из контрольной группы – с 28% до 32%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой дневной кашель в 3 балла (частый кашель, который не мешает повседневным занятиям), достоверно снизилась с 50% до 28%, из контрольной группы – с 52% до 48%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой дневной кашель в 4 балла (частый кашель, мешающий повседневной активности), снизилась с 10% до 0%, из контрольной группы – с 8% до 6%.
- Наблюдались статистически значимые различия между основной и контрольной группой по распределению результатов анкетирования ($p = 0,0136$).

- Различия между результатами анкетирования основной группы на 1-й и 4-й дни исследования ($p < 0,0001$) оказались статистически значимыми.
- Различия между результатами анкетирования контрольной группы на 1-й и 4-й дни исследования ($p=0,5592$) оказались статистически незначимыми, однако наблюдалась тенденция к снижению выраженности дневного кашля.

Ночной кашель

- Доля пациентов из основной группы, у которых ночной кашель полностью разрешился (0 баллов по 6-балльной шкале оценки ночного кашля), повысилась с 35% до 54%, пациентов из контрольной группы – с 39% до 49%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой ночной кашель в 1 балл (кашель, не вызывающий нарушения сна), повысилась с 33% до 36%, пациентов из контрольной группы – снизилась с 30% до 28%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой ночной кашель в 2 балла (нарушение сна из-за кашля, не более 2 эпизодов за ночь), снизилась с 27% до 10%, пациентов из контрольной группы – с 25% до 20%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой ночной кашель в 3 балла (нарушение сна из-за кашля, более 2 эпизодов за ночь), снизилась с 5% до 0%, пациентов из контрольной группы – с 6% до 3%.
- Статистически значимых различий между основной и контрольной группой по распределению результатов анкетирования не наблюдалось ($p=0,3970$).
- Различия между результатами анкетирования основной группы на 1-й и 4-й дни исследования ($p=0,0003$) оказались статистически значимыми.
- Различия между результатами анкетирования контрольной группы на 1-й и 4-й дни исследования ($p=0,1476$) оказались статистически незначимыми, однако наблюдалась тенденция к снижению выраженности ночного кашля.

V3 – 8-й день

Дневной кашель

- Доля пациентов из основной группы, у которых дневной кашель полностью разрешился (0 баллов по 6-балльной шкале оценки ночного кашля), повысилась с 0% до 37%, пациентов из контрольной группы – с 0% до 4%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой дневной кашель в 1 балл (единичные случаи кашля), повысилась с 22% до 35%, пациентов из контрольной группы – с 14% до 16%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой дневной кашель в 2 балла (редкий кашель в течение дня), снизилась с 50% до 27%, пациентов из контрольной группы – с 32% до 35%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой дневной кашель в 3 балла (частый кашель, который не мешает повседневным занятиям), снизилась с 28% до 1%, пациентов из контрольной группы – с 48% до 40%.
- Доля пациентов из контрольной группы, оценивших свой дневной кашель в 4 балла (частый кашель, мешающий повседневной активности), снизилась с 6% до 5%.
- Наблюдались статистически значимые различия между основной и контрольной группой по распределению результатов анкетирования ($p < 0,0001$).
- Различия между результатами анкетирования основной группы на 1-й и 8-й дни исследования ($p < 0,0001$), а также на 4-й и 8-й дни исследования ($p < 0,0001$) оказались статистически значимыми.
- Различия между результатами анкетирования контрольной группы на 1-й и 8-й дни исследования ($p=0,1458$), а также на 4-й и 8-й дни исследования ($p=0,3716$) оказались статистически незначимыми, однако наблюдалась тенденция к снижению выраженности дневного кашля.

Ночной кашель

- Доля пациентов из основной группы, у которых ночной кашель полностью разрешился (0 баллов по 6-балльной шкале оценки ночного кашля), повысилась с 54% до 92%, пациентов из контрольной группы – с 49% до 58%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой ночной кашель в 1 балла (кашель, не вызывающий нарушения сна), снизилась с 36% до 7%, пациентов из контрольной группы – с 28% до 24%.
- Доля пациентов из основной группы, оценивших свой ночной кашель в 2 балла (нарушение сна из-за кашля, не более 2 эпизодов за ночь), снизилась с 10% до 1%, пациентов из контрольной группы – с 20% до 16%.
- Доля пациентов из контрольной группы, оценивших свой ночной кашель в 3 балла (частый кашель, мешающий повседневной активности), снизилась с 3% до 2%.
- Наблюдались статистически значимые различия между основной и контрольной группой по распределению результатов анкетирования ($p < 0,0001$).
- Различия между результатами анкетирования основной группы на 1-й и 8-й дни исследования ($p < 0,0001$), а также на 4-й и 8-й дни исследования ($p < 0,0001$) оказались статистически значимыми.
- Различия между результатами анкетирования контрольной группы на 1-й и 8-й дни исследования ($p=0,0424$) оказались статистически значимыми, на 4-й и 8-й дни исследования ($p=0,5103$) - статистически незначимыми.

По ВАШ в основной группе наблюдались статистически значимые различия на 1-й и 4-й дни ($p < 0,0001$), на 1-й и 8-й дни ($p < 0,0001$), на 4-й и 8-й дни ($p < 0,0001$) исследования. В контрольной группе по ВАШ на 1-й и 4-й дни ($p=0,0657$), на 1-й и 8-й дни ($p=0,0815$), а также на 4-й и 8-й дни ($p=0,6980$) статистически значимых различий не наблюдалось.

На фоне лечения леводропропизином у больных основной группы наблюдалось достоверное снижение выраженности кашля как в дневное, так и в ночное время по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля и ВАШ. При этом у больных контрольной группы наблюдалась небольшая тенденция к уменьшению кашля, однако статистически значимых различий выраженности этого симптома как по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля, так и по ВАШ не отмечалось (рисунки 4.1 – 4.3).

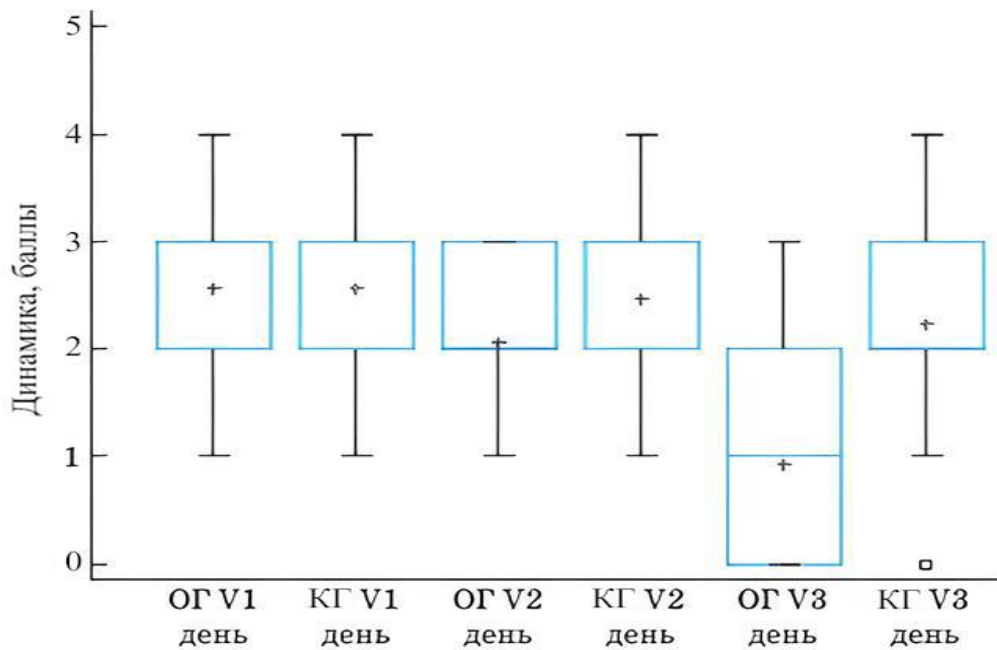


Рисунок 4.1 – Динамика выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного кашля в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ).

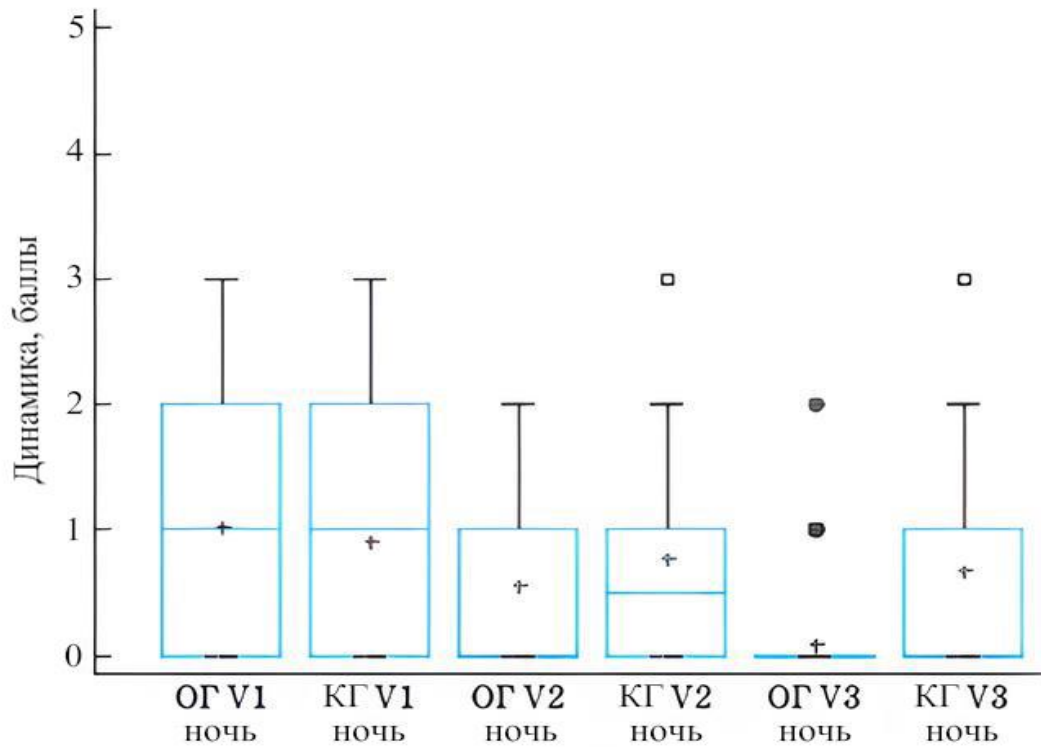


Рисунок 4.2 – Динамика выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки ночного кашля в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ).

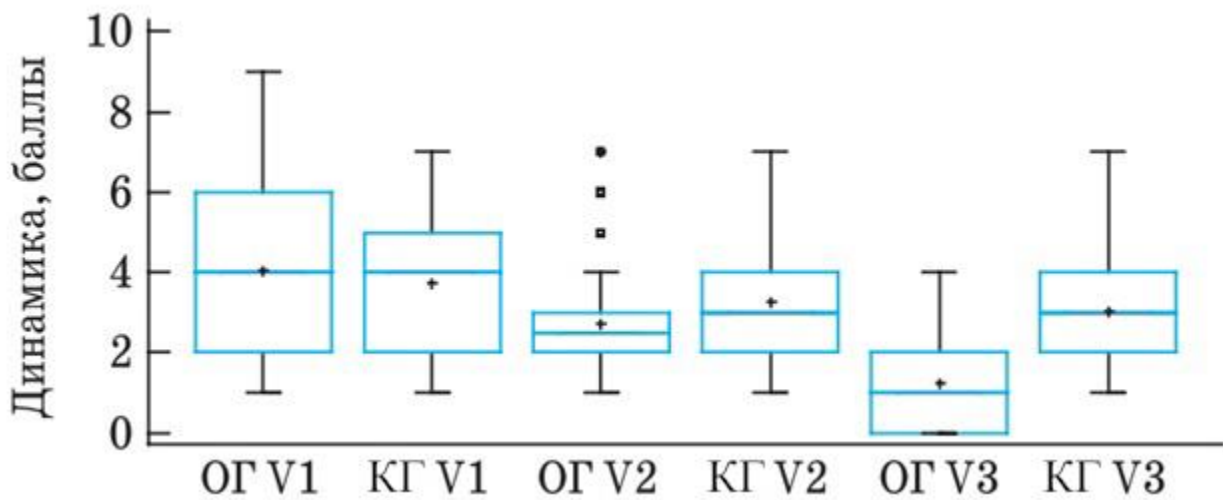


Рисунок 4.3 – Динамика интенсивности кашля по ВАШ в основной группе (ОГ) и контрольной группе (КГ).

В контрольной группе было достигнуто полное разрешение кашля (как дневного, так и ночного) только у 4% пациентов к 8-му дню исследования. Однако их доля значительно ниже, чем у пациентов из основной группы (полное разрешение дневного кашля – у 37%, ночного кашля – у 92%).

На фоне терапии леводропропиозином ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных побочных явлений.

4.2 Динамика изменений спектральных характеристик звука кашля у больных COVID-19 на фоне лечения леводропропиозином

Результаты сравнения показателей спектрального анализа звуков кашля больных COVID-19 из основной группы до (1-й день исследования) и после лечения (8-й день исследования) леводропропиозином представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Динамика изменений спектральных характеристик звука кашля у больных COVID-19, принимавших леводропропизин, на 1-й (V1) и 8-й (V3) дни исследования.

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
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.

Пациентам с разрешившимся к 8-му дню лечения кашлем (основная группа – 37%, группа сравнения – 4%) производились ингаляции лимонной кислоты (концентрация до 20 г/л) с целью провокации кашлевой реакции.

Продолжительность звука кашля в целом (Т) (360,5 (281,0; 415,0) мс против 410,5 (357,0; 489,5) мс) и отдельно 2-й (Т2) фазы (245,5 (212,5; 291,5) мс против 269,0 (217,0; 356,0) мс) достоверно увеличилась у больных COVID-19 на 8-й день лечения. В 1-й (Т1) (46,5 (34,5; 60,5) мс против 46,0 (39,0; 51,0) мс) и 3-й (Т3) (84,0 (69,0; 112,0) мс против 92,0 (69,0; 119,0) мс) фазах не было выявлено статистически значимых различий (рисунок 4.4).

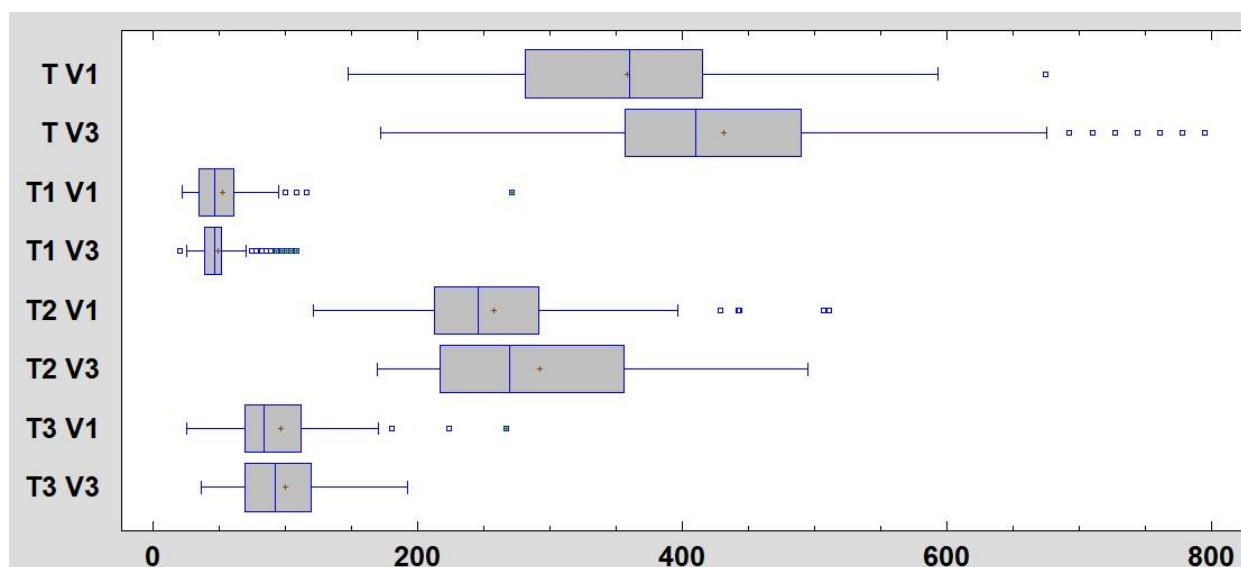


Рисунок 4.4 – Динамика изменения продолжительности звука кашля в целом и каждой фазы в отдельности на фоне лечения леводропропицином на 1-й (V1) и 8-й (V3) дни исследования

Примечание: по оси ординат: здесь и далее Т V1 – продолжительность звука кашля на 1-й день исследования; Т V3 – продолжительность звука кашля на 8-й день исследования; Т1 V1 – продолжительность звука 1-й фазы кашля на 1-й день исследования; Т1 V3 – продолжительность звука 1-й фазы кашля на 8-й день исследования; Т2 V1 – продолжительность звука 2-й фазы кашля на 1-й день исследования; Т2 V3 – продолжительность звука 2-й фазы кашля на 8-й день

исследования; T3 V1 – продолжительность звука 3-й фазы кашля на 1-й день исследования; T3 V3 – продолжительность звука 3-й фазы кашля на 8-й день исследования; по оси абсцисс: продолжительность звука (мс).

Коэффициент Q на 8-й день исследования был достоверно выше во всем кашлевом акте (Q) (0,2755 (0,218; 0,4305) против 0,441 (0,365; 0,5365)) и во 2-й (Q2) (0,1605 (0,105; 0,253) против 0,298 (0,236; 0,369)) и 3-й (Q3) (0,663 (0,477; 1,258) против 1,003 (0,859; 1,156)) фазах. В 1-й фазе (Q1) статистически значимых различий не наблюдалось (0,450 (0,305; 0,716) против 0,4565 (0,366; 0,617)) (рисунок 4.5).

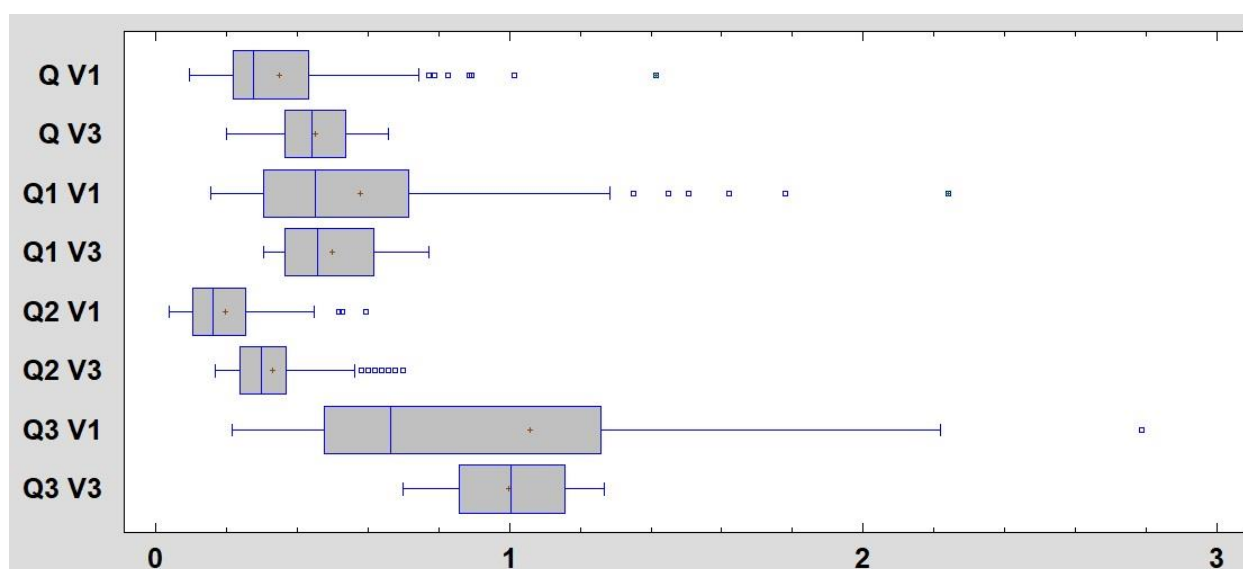


Рисунок 4.5 – Динамика изменения коэффициента Q звука кашля в целом и каждой фазы в отдельности на фоне лечения леводропропиозином на 1-й (V1) и 8-й (V3) дни исследования

Примечание: по оси ординат: здесь и далее Q V1 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) звука кашля на 1-й день исследования; Q V3 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) звука кашля на 8-й день исследования; Q1 V1 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) звука 1-й фазы кашля на 1-й день исследования; Q1 V3 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 1-й фазы кашля на 8-й день исследования; Q2 V1 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) звука 2-й фазы кашля на 1-й день исследования; Q2

V3 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) звука 2-й фазы кашля на 8-й день исследования; Q3 V1 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) звука 3-й фазы кашля на 1-й день исследования; Q3 V3 – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) звука 3-й фазы кашля на 8-й день исследования; по оси абсцисс: числовые показатели коэффициента Q.

Частота максимальной энергии звука кашля оказалась достоверно ниже во всем кашлевом акте (Fmax) (430,0 (238,5; 1205,5) Гц против 321,5 (263,0; 412,5) Гц) и в 1-й (Fmax1) (325,0 (238,0; 483,0) Гц против 461,5 (326,5; 547,5) Гц), 2-й (Fmax2) (1042,0 (491,5; 1575,0) Гц против 497,0 (348,5; 706,5) Гц) и 3-й (Fmax3) (232,5 (162,0; 317,0) Гц против 341,0 (260,0; 411,0) Гц) фазах на 8-й день исследования (рис. 4.6).

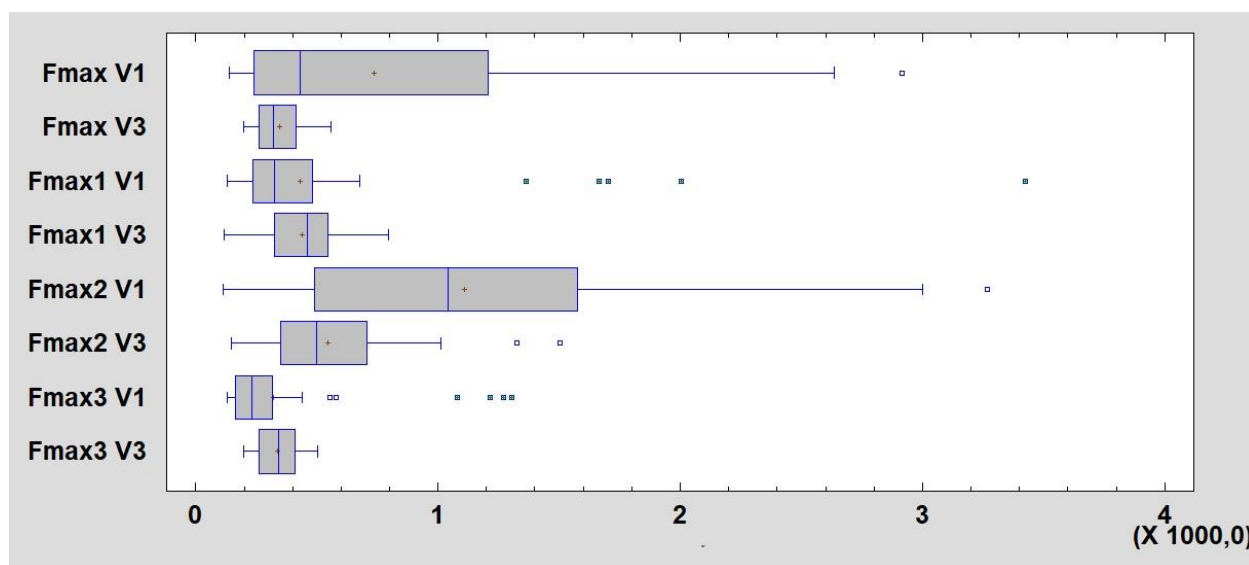


Рисунок 4.6 – Динамика изменения частоты максимальной энергии звука кашля в целом и каждой фазы в отдельности на фоне лечения леводропропизином на 1-й (V1) и 8-й (V3) дни исследования

Примечание: по оси ординат: здесь и далее Fmax V1 – частота максимальной энергии звука кашля на 1-й день исследования; Fmax V3 – частота максимальной энергии звука кашля на 8-й день исследования; Fmax1 V1 – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля на 1-й день исследования; Fmax1 V3 – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля на 8-й день исследования; Fmax2 V1 – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля на 1-й день исследования;

$F_{max2} V3$ – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля на 8-й день исследования; $F_{max3} V1$ – частота максимальной энергии звука 3-й фазы кашля на 1-й день исследования; $F_{max3} V3$ – частота максимальной энергии звука 3-й фазы кашля на 8-й день исследования; по оси абсцисс: числовые показатели частоты максимальной энергии звука кашля (Гц).

Далее спектральные характеристики звуков кашля больных COVID-19 из основной группы на 8-й день исследования сравнивали со спектральными характеристиками звуков индуцированного кашля здоровых лиц. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Сравнительный анализ спектральных характеристик кашля больных COVID-19, принимавших леводропропизин, на 8-й день исследования ($V3$) и индуцированного кашля 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
F_{max} , Гц	321,5 (263,0; 412,5)	347,0 (253,0; 488,0)	0,5189
F_{max1} , Гц	461,5 (326,5; 547,5)	397,5 (266,5; 555,0)	0,3811
F_{max2} , Гц	497,0 (348,5; 706,5)	711,0 (202,5; 1519,0)	0,1151
F_{max3} , 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.

Достоверных различий между больными COVID-19, получавшими лечение леводропропизином в течение 8 дней, и здоровыми лицами не было выявлено ни по одному показателю (рисунки 4.7 – 4.9).

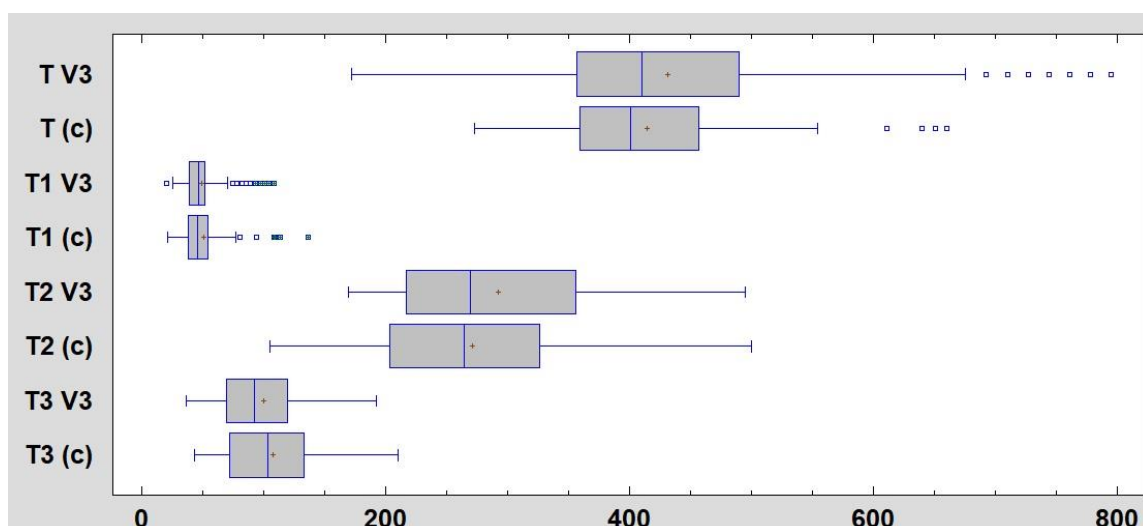


Рисунок 4.7 – Сравнительный анализ продолжительности звука кашлевого акта в целом и каждой фазы в отдельности больных COVID-19, принимавших леводропропизин, на 8-й день исследования и здоровых лиц

Примечание: T(c) – продолжительность звука кашля в группе сравнения; T1(c) – продолжительность звука 1-й фазы кашля в группе сравнения; T2(c) – продолжительность звука 2-й фазы кашля в группе сравнения; T3(c) – продолжительность звука 3-й фазы кашля в группе сравнения; по оси абсцисс: продолжительность звука (мс)

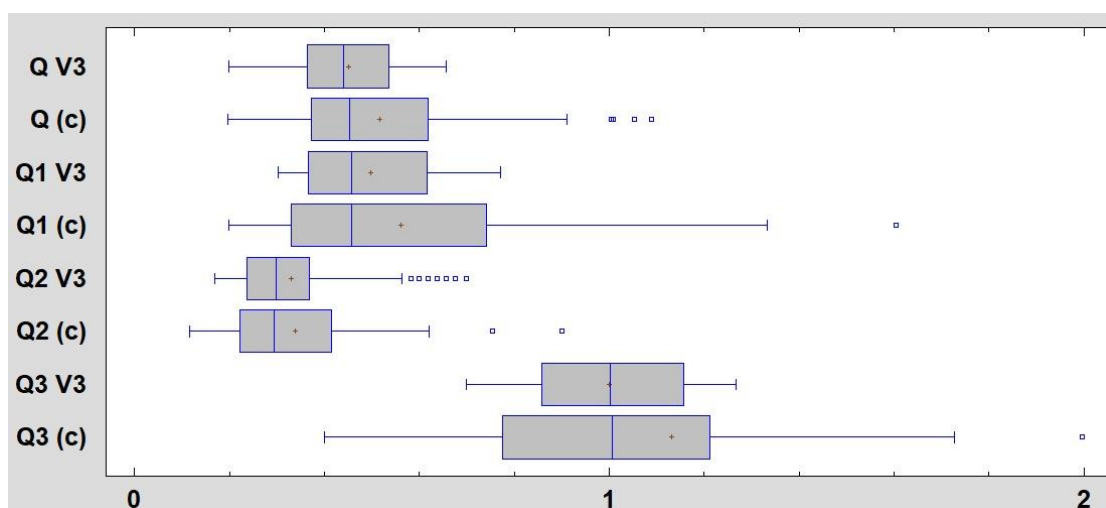


Рисунок 4.8 – Сравнительный анализ коэффициента Q кашлевого акта в целом и каждой фазы в отдельности больных COVID-19, принимавших леводропропизин, на 8-й день исследования и здоровых лиц

Примечание: по оси ординат: Q(c) – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) звука кашля в группе сравнения; Q1(c) – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к

энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 1-й фазы звука кашля в группе сравнения; $Q2(c)$ – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 2-й фазы звука кашля в группе сравнения; $Q3(c)$ – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) 3-й фазы звука кашля в группе сравнения; по оси абсцисс – числовые показатели коэффициента Q .

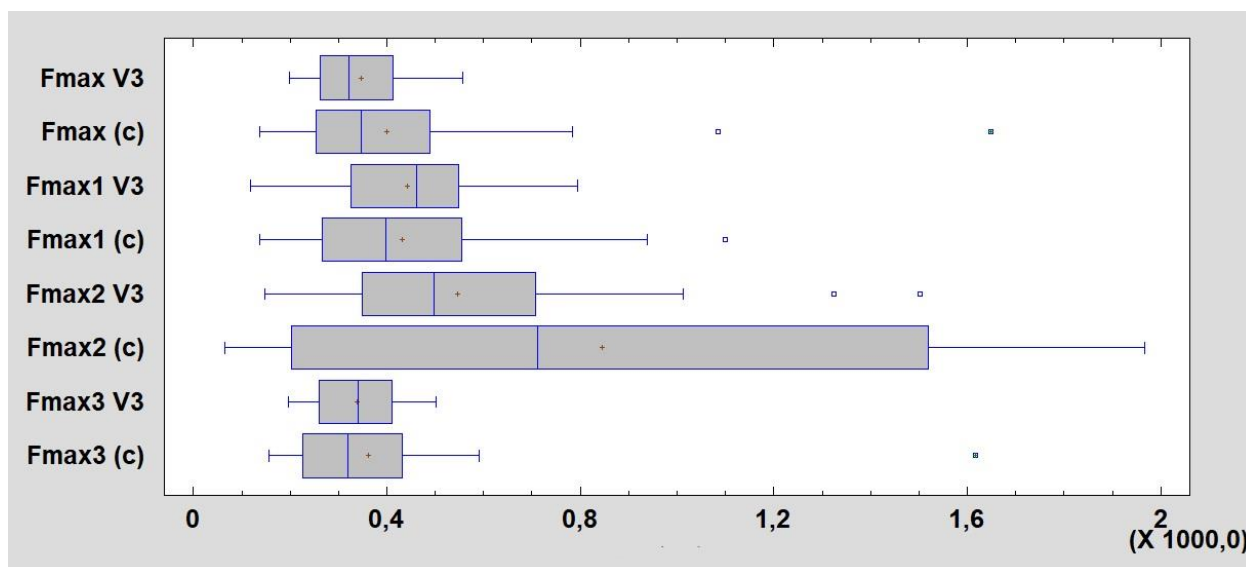


Рисунок 4.9 – Сравнительный анализ частоты максимальной энергии звука кашлевого акта в целом и каждой фазы в отдельности больных COVID-19, принимавших леводропропизин, на 8-й день исследования и здоровых лиц

Примечание: по оси ординат: $F_{max}(c)$ – частота максимальной энергии звука кашля в группе сравнения; $F_{max1}(c)$ – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля в группе сравнения; $F_{max2}(c)$ – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля в группе сравнения; $F_{max3}(c)$ – частота максимальной энергии звука 3-й фазы кашля в группе сравнения; по оси абсцисс: числовые показатели частоты максимальной энергии звуков кашля (Гц).

По результатам спектрального анализа звуков кашля больных COVID-19, принимавших леводропропизин, наблюдались статистические различия на 1-й и 8-й дни исследования. Также было выявлено, что спектральные характеристики звуков кашля больных COVID-19 на 8-й день достоверно не отличались от спектральных характеристик звуков индуцированного кашля здоровых лиц.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Кашель является одним из самых частых симптомов, сопровождающих заболевания дыхательной системы, в том числе новую коронавирусную инфекцию COVID-19, при которой кашель как симптом встречается в 58,1% случаев [44]. Длительный сухой кашель иногда сопровождает постковидный синдром, однако уступает по частоте выраженной утомляемости, одышке и ощущению дискомфорта в грудной клетке [22].

Возникновение кашля при COVID-19 связано с повреждением эпителиоцитов легких. При легком течении заболевания кашель сухой, однако при тяжелом течении инфекции он может приобретать продуктивный компонент, связанный с присоединением бактериальной инфекции [3].

При воздействии вируса SARS-CoV-2 на эпителиоциты дыхательных путей происходит активная выработка аутокоидов, в том числе провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые повышают чувствительность нервных окончаний, в особенности блуждающего нерва, раздражение которого обуславливает появление сухого кашля [50]. Для проникновения внутрь клетки SARS-CoV-2 использует АПФ-2, наибольшее представительство которых отмечается в альвеолярных эпителиальных клетках, особенно 2-го типа, находящихся в нижних дыхательных путях, чем обусловлено частое поражение легких при COVID-19. Более того, АПФ-2 участвует в регуляции брадикинина, который обладает выраженным провоспалительным действием, что также может быть причиной не только сухого кашля, но и других серьезных последствий заражения SARS-CoV-2 [115]. Следовательно, патогенез кашля при COVID-19 подобен таковому при интерстициальных заболеваниях легких, то есть обусловлен

возникновением гиперчувствительности С-волокон блуждающего нерва. Отличие заключается в том, что при COVID-19 не наблюдается гиперсекреция слизи [9].

Несвоевременная диагностика COVID-19 может привести к ряду серьезных последствий: увеличение риска тяжелого течения заболевания, так как пациент не получает адекватное лечение; распространение вируса, так как инфицированный человек может продолжать контактировать с другими людьми, не зная о своем заболевании; развитие жизнеугрожающих осложнений, таких как острая дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, септический шок и тромбоз эмболия.

Диагностика COVID-19 в настоящее время несовершенна, несмотря на высокую чувствительность и специфичность «золотого стандарта» диагностики ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2. Иногда встречаются ложноотрицательные результаты, что может быть связано с погрешностями в заборе и транспортировке материала, высокой зависимостью результата от сроков заболевания и др. Некоторые тест-системы не обладают достаточным порогом чувствительности для обнаружения РНК SARS-CoV-2 у бессимптомных носителей, в начале заболевания или у выздоравливающих пациентов [5].

Следовательно, быстрое определение вероятности COVID-19 позволит вовремя сконцентрировать внимание врачей на определенном контингенте лиц, провести более тщательную диагностику, обеспечить своевременную изоляцию зараженных для предотвращения распространения инфекции и назначить правильное лечение. Более того, таким образом будет предотвращено развитие жизнеугрожающих осложнений, особенно у полиморбидных пациентов и лиц с иммунодефицитами.

Звукам кашля при диагностике заболеваний органов дыхания в настоящее время не уделяется должного значения, хотя они несут ценную информацию о состоянии респираторного тракта. Впервые интерес к звукам кашля возник в 1950-х годах. Однако еще в 1937 году Coryllos P.N. предпринял одну из первых попыток

объективного изучения механики кашлевого рефлекса. Он измерял движения диафрагмы во время кашля, используя манометрическую регистрацию внутриплеврального давления через введенный пневмотораксный катетер [53]. На рубеже 1970-х и 1980-х годов также были опубликованы некоторые сообщения по анализу звуков кашля. Основным методом анализа дыхательных шумов является фонография, т. е. сигнал интенсивности звука отображается во временной области, часто одновременно с сигналом воздушного потока (фонопневмография) [101].

Одним из основных способов изучения звуков кашля является оценка полосы интенсивности на нескольких уровнях частот. С 1970-х годов для спектрального анализа звуков используется алгоритм быстрого преобразования Фурье, который представляет собой математический алгоритм, позволяющий распределить звуковой сигнал по частотам. Например, Korpas J. и Sadlonova-Korpasova J. установили, что диапазоны частот при кашле охватывают 50–3000 Гц; также они выявили, что у пациентов с ХОБЛ и БА частотные характеристики отличаются от таковых у здоровых лиц [88].

Иногда для анализа звуков кашля используются звуковые спектрограммы (сонограммы), в которых частота звука представлена как функция времени. Благодаря данной методике возможна визуализация звуковых явлений во время всего кашлевого акта. В частности, с помощью звуковой спектрографии можно легко различить хрипы между эпизодами кашля. Например, Peltola H. и соавт. опубликовали сонограммы звуков кашля при коклюше. Кашель четко визуализировался на сонограмме как непрерывные звуки, а после применения сальбутамола, продолжительность и частота звуковых сигналов достоверно снижалась [99, 100].

Провоторовым В. М. и Семенковой Г. Г. был разработан метод диагностики, основанный на спектральном анализе звуков кашля, под названием «спектральная туссофонобарография», который использовался в данном исследовании для определения спектральных характеристик звуков больных COVID-19.

При различных заболеваниях основные изменения наблюдаются при прохождении потока воздуха по дыхательным путям, затронутым патологическим процессом, то есть во время 2-й фазы. Rudraraju O. и соавт. описали особенности звуков кашля при различных состояниях дыхательных путей. При их обструкции после одного глубокого вдоха возникает 2-3 высокоинтенсивных кашлевых усилия, энергия во время которых постоянна, при этом нормализованная энергия максимальна в отличие от всех других патологических состояний. При расширении дыхательных путей (бронхоэктазии) разрушение слизистой оболочки дыхательных путей приводит к избыточному скоплению слизи. В этом случае за сильным приступом кашля, который обеспечивает приток воздуха и очищение дыхательных путей, следуют 1-2 слабых приступа. В первом приступе кашля энергия распределяется равномерно. При идиопатическом легочном фиброзе, при котором возникает рестрикция легких, связанная с повреждением и рубцеванием интерстиция, вдох в 1-й фазе не глубокий. Возникает несколько приступов кашля слабой интенсивности и высокой продолжительности, нормализованная энергия по сравнению с другими состояниями остается минимальной. При наличии экссудата в легких, как, например, при пневмонии, возникает многократный высокоинтенсивный кашель. Энергия звука максимальна в первом приступе, в последующих приступах она постепенно снижается, становясь минимальной в последнем [56].

Особенности спектральных характеристик звуков кашля больных COVID-19, а именно снижение продолжительности звука и преобладание энергии более высоких частот, вполне объяснимы в отношении показателей Q и Q_2 , отражающих прохождение воздуха под давлением по дыхательным путям. Возможно, бóльшая высокочастотность звука при COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами обусловлена наличием элементов бронхоспазма, отеком стенок нижних дыхательных путей, и/или избыточной продукцией слизи. Однако, данный феномен требует дальнейшего изучения.

Многие исследователи за рубежом также пытаются разработать методы экспресс-диагностики COVID-19, основываясь на звуках кашля.

Например, Nguyen L. H. и соавт. попытались разработать сервис самотестирования, который основывался на анализе нейронными сетями спектрограмм, полученных после преобразования записей звуков кашля. Авторы обнаружили, что особенности, извлеченные из форм волны и спектрограмм звуков кашля пациентов без COVID-19, оказались более разреженными. Напротив, в случае звуков кашля пациентов с COVID-19 – более плотными. Для извлечения признаков применялись нейронные сети: на первом этапе - EfficientNet-V2, на втором - CNN с 14 слоями из PANN. Предложенная структура Fruit-CoV может быть встроена в мобильные приложения для обнаружения COVID-19 самостоятельно в амбулаторных условиях. Недостатками данного алгоритма является то, что звуки кашля могут различаться в зависимости от пола, возраста и региона проживания. Также в исследовании не было стандартизированного метода регистрации кашля [78].

Despotovic V. и соавт. собрали аудиозаписи голоса, кашля и дыхания у больных COVID-19, после чего предприняли попытку обнаружения COVID-19 по характеру кашля с использованием стандартных наборов акустических признаков, признаков вейвлет-рассеяния, извлеченных из низкоуровневых представлений признаков. К сожалению, на данный момент дифференциальная диагностика COVID-19 от других заболеваний, сопровождающихся кашлевым синдромом, при помощи описанной методики является затруднительной [68].

В исследовании Laguarda J. и соавт. в диагностической системе на основе искусственного интеллекта применялось трансферное обучение использованием записанных звуков кашля. В частности, из звуков извлекались кепстральные коэффициенты мел-частоты (MFCC) для обучения классификатора на основе трех предварительно обученных модулей ResNet50 и слоя биомаркеров Пуассона.

Модель требует более глубокого обучения, точной настройки и валидации, чтобы повысить чувствительность определения COVID-19 [90].

Melek Manshourî N. и соавт. также предприняли попытку диагностики COVID-19 на основе методов выделения признаков и классификации при помощи спектральных показателей звуков кашля. В качестве эффективного метода извлечения признаков выбрана спектральная плотность мощности, основанная на кратковременном преобразовании Фурье и MFCC. Недостатком MFCC является то, что он не обеспечивает необходимую точность при анализе зашумленных аудиосигналов. Из всех методов классификации к обработанным сигналам был применен алгоритм метода опорных векторов с целью идентификации и классификации кашля COVID-19. Эффективность данного метода значительно снижается при использовании с большим и зашумленным набором данных. Кроме того, всегда необходимо соблюдать баланс между количеством признаков и количеством обучающих выборок данных, чтобы избежать неэффективности алгоритма метода опорных векторов [94].

Sharma G. и соавт. в своем исследовании представили аудиотекстурный анализ звуков кашля, дыхания и речи. Текстурный анализ звуков кашля и дыхания был проведен для следующих 5 классов: больной COVID-19 с кашлем; больной COVID-19 без кашля; пациент с кашлем, но без COVID-19; больной БА и здоровое лицо. Звуки речи были разделены всего на два класса: пациент с COVID-19 и пациент без COVID-19. За основу также брался спектральный анализ звуков, частотно-временные параметры были представлены в виде спектрограмм. Визуально было отмечено, что кашель при COVID-19 носит более постоянный характер, имеет шумоподобную текстуру, которая однородна во всех диапазонах частот, в то время как кашель, не связанный с COVID-19, сосредоточен в пределах нескольких частотных диапазонов. Для анализа текстурных характеристик изображения использовались локальные бинарные паттерны и функция Харалика [110].

Mouaward P. и соавт. использовали метод символической нелинейной динамики повторения для оценки и автоматической диагностики COVID-19, основываясь на записях кашля и устойчивых гласных «а». Авторы использовали графики повторения с достаточным количеством точек, и далее проводили их рекуррентный количественный анализ. Метод продемонстрировал высокую точность диагностики по звукам кашля и устойчивых гласных «а», 97% и 99% соответственно. Однако при увеличении охвата снижается точность методики [96].

Verde L. и соавт. в своем исследовании попытались диагностировать COVID-19 на основе акустического анализа голоса, что также является перспективным методом диагностики. Набор данных, взятый из базы данных Coswara (общедоступная база данных, доступная на платформе GitHub, созданная Индийским институтом науки в Бангалоре) состоял из образцов голоса 1027 человек, 77 человек с положительным результатом ПЦР-теста на COVID-19 (54 мужчины и 23 женщины) и 950 здоровых (721 мужчина и 229 женщин). Для каждого субъекта голосовые звуки трех гласных, «а», «е» и «о», были обработаны для извлечения подходящих признаков, используемых в качестве входных данных для анализируемых алгоритмов. Использование гласного звука было особенно эффективно для оценки качества голоса, поскольку позволило избежать каких-либо лингвистических артефактов из-за разных языков субъектов, участвующих в проекте. Оценивались следующие характеристики голоса: основная частота, дрожание и мерцание, отношение гармоник к шуму, MFCC, первая и вторая производные кепстрального коэффициента, спектральный центроид, спектральный спад. Все эксперименты были выполнены с использованием Waikato Environment for Knowledge Analysis. Для повышения точности диагностики COVID-19 требуется увеличение количества образцов здоровых лиц и больных COVID-19, что обеспечит более углубленное обучение нейронной сети. Более того, используемые записи были получены из готовых баз данных, собранных волонтерами при отсутствии стандартизированного метода регистрации образцов голоса [76].

Davidson C. и соавт. выявили различия акустических особенностей кашля в зависимости от тяжести пневмонии при COVID-19. В исследовании принимали участие 70 пациентов с COVID-19 в возрасте старше 18 лет, у которых симптомы заболевания присутствовали в течение 15 дней и менее. 8 пациентов были исключены из исследования из-за технических проблем с качеством записи. Остальные 62 были разделены на три группы по степени тяжести заболевания. Первую группу (n=31) составили пациенты без пневмонии, вторую группу (n=14) составили пациенты с пневмонией, но не нуждающиеся в дополнительном кислороде, третью группу (n=17) – пациенты с тяжело протекающей коронавирусной пневмонией. В данном исследовании одно экспираторное усилие было обозначено как «кашлевое усилие» (CE – cough effort), а кашлевой каскад состоял из двух или более CE после одного начального вдоха. Каждый CE был разделен на отдельные фазы кашля, подобно нашему исследованию. Однако, записи кашля включались в базу данных при наличии хотя бы двух CE, так как результаты одного отдельного CE могли оказаться случайными. Определялись следующие параметры звука кашля: продолжительность кашля, средняя частота, средняя спектральная частота, частота максимальной энергии кашля, частотная изменчивость, частота первого квартиля, частота третьего квартиля, межквартильный диапазон частоты, частота при 95% спектральной энергии, асимметрия, эксцесс. По результатам сравнительного анализа было выявлено, что 5 из перечисленных параметров сильно различались в зависимости от степени тяжести заболевания, а именно: частота максимальной энергии кашля и частотная изменчивость эпизода кашля, в целом; частотная изменчивость и частота при 95% спектральной энергии первой фазы; межквартильный диапазон частоты второй фазы. Авторы предположили, что выявленные различия отражают прогрессирующие патофизиологические изменения дыхательной системы у пациентов с COVID-19, что в дальнейшем может использоваться для оценки прогноза. Явными ограничениями данного исследования является использование индуцированного кашля у больных коронавирусной пневмонией, что обосновано

наличием длительных периодов без кашля, а также несбалансированность выборки, так как доля женщин составила 37% [73].

Большая часть из вышеперечисленных методы основана на использовании нейронных сетей, что требует дорогостоящего оборудования и длительного машинного обучения на огромном множестве записей кашля. В настоящее время до конца не известен принцип работы нейронных сетей, входные и выходные данные, из-за чего результат даже обученной нейронной сети может быть непредсказуемым. При использовании спектрального анализа звуков входные параметры заранее известны, алгоритм проведения методики понятен и структурирован, что позволяет выявить определенные закономерности изменений, в отличие от нейронных сетей, запоминающих результаты, похожие на исходные заданные значения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На 1-м этапе нашего исследования при помощи спектральной туссофонобарографии был выявлен паттерн звуков кашля больных COVID-19, после чего полученные результаты сравнивались с показателями индуцированного кашля здоровых лиц, кашля больных БА и ХОБЛ. Кашель больных COVID-19 характеризовался снижением продолжительности звука кашля и преобладанием энергии более высоких частот в сравнении с показателями здоровых лиц. Звуки кашля больных БА оказались более продолжительными и высокочастотными в сравнении со звуками кашля больных COVID-19. Звуки кашля больных ХОБЛ также были более продолжительными, однако в них преобладала энергия более низких частот в сравнении со звуками кашля больных COVID-19.

Для экспресс-диагностики COVID-19 при помощи звуков кашля нами была разработана прогностическая модель на основе уравнения множественной регрессии, куда подставлялись данные, полученные при помощи спектрального анализа. Показатели 3-й фазы не учитывались в уравнении, так как данная фаза являлась непостоянной и не определялась у 10-20% лиц вне зависимости от наличия или отсутствия у них COVID-19. Результат решения уравнения укладывался в диапазон от 0 до 1, а затем округлялся до целых значений. «0» означал низкую вероятность COVID-19, а «1» - высокую вероятность COVID-19.

На 2-м этапе нашего исследования оценивалась эффективность лечения сухого кашля при COVID-19 противокашлевыми средствами, в том числе с использованием спектрального анализа звуков кашля. В качестве препарата для противокашлевой терапии был выбран леводропропизин, обладающий высокими профилями эффективности и безопасности в отношении сухого кашля при ОРВИ, однако данные об эффективности данного препарата у больных COVID-19 отсутствуют.

Основная группа пациентов принимала леводропропизин по 10 мл 3 раза в день с промежутками не менее 6 часов в течение 7 дней, группа сравнения данный препарат не принимала. На 1-й, 4-й и 8-й дни исследования оценивались результаты анкетирования пациентов обеих групп по ВАШ и по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля. Было выявлено, что выраженность дневного и ночного кашля по данным опросников достоверно уменьшалась, вплоть до исчезновения кашлевого синдрома, у основной группы. У пациентов из контрольной группы также имелась некая тенденция к снижению выраженности кашля, однако данные изменения не были статистически значимыми. Скорее всего данный феномен был обусловлен самопроизвольным разрешением кашлевого синдрома под влиянием саногенетических механизмов и терапии основного заболевания. Ни у одного испытуемого не наблюдалось нежелательных побочных явлений.

Пациентам из основной группы на 1-й и 8-й дни проводили СТФБГ для определения динамики изменений спектральных характеристик звуков кашля на фоне лечения леводропропизином. На 8-й день продолжительность звука и коэффициент Q достоверно увеличились, а частота максимальной энергии звука уменьшилась. После этого был проведен сравнительный анализ полученных на 8-й день данных с показателями здоровых лиц. Статистически значимые различия отсутствовали, что означает высокую эффективность леводропропизина в качестве противокашлевого средства у больных COVID-19.

Спектральный анализ звуков кашля обладает рядом значительных преимуществ. Во-первых, он отличается высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет точно различать звуки кашля, характерные для различных заболеваний, таких как COVID-19, и использовать его для ранней диагностики. Во-вторых, этот метод прост в применении, так как не требует сложного и дорогостоящего оборудования. В-третьих, процедура записи звуков кашля абсолютно безопасна и неинвазивна, то есть не требует вмешательства в организм пациента. В-четвертых, анализ звуков кашля может быть выполнен достаточно быстро, что позволяет оперативно принимать решения о дальнейшем

лечении. Наконец, метод универсален и может быть использован для диагностики различных респираторных заболеваний, а не только COVID-19.

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 определенных 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БА – бронхиальная астма

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИТШ – инфекционно-токсический шок

КТ – компьютерная томография

МАНК – методы амплификации нуклеиновых кислот

ОГК – органы грудной клетки

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОТ-ПЦР - полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САД – систолическое артериальное давление

СТФБГ – спектральная туссофонобарография

ФК – функциональный класс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

CB-рецепторы – каннабиноидные рецепторы

CE – кашлевое усилие (cough effort)

LAMP – петлевая изотермическая амплификация (loop mediated isothermal amplification)

MFCC – кепстральные коэффициенты мел-частоты

P2X2/3-рецепторы – P2X2 пуринорецептор 3 (P2X2 purinoceptor 3)

P2X3-рецепторы – P2X пуринорецептор 3 (P2X purinoceptor 3)

SPEICH-C – оценка патологии речи и вмешательство при хроническом кашле (Speech Pathology Evaluation and Intervention for CHronic Cough)

TRPV1 – катионный канал с переходным рецепторным потенциалом ваниллоида 1 (transient receptor potential vanilloid 1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахимов А. Х. COVID-19 и его осложнения / А. Х. Абдурахимов, Л. Н. Хегай, Ш. К. Юсупова // Re-healthjournal. – 2021. – Том 4, № 12. – С. 61-74.
2. Биомаркеры легочного фиброза при COVID-19 и постковидном синдроме / М. К. Курбаналиев, Т. А. Поцелуева, Е. А. Лях [и др.]. – DOI 10.51793/OS.2022.25.10.003 // Лечащий Врач. – 2022. – Том 10, № 25. – С. 16-20.
3. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В. А. Цинзерлинг, М. А. Вашукова, М. В. Васильева [и др.]. – DOI 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11 // Журнал инфектологии. – 2020. – Том 12, № 2. – С. 5-11.
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2022. – 248 с. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf. – Текст : электронный.
5. Григорьева Т. Д. Проблемы ПЦР-диагностики COVID-19 / Т. Д. Григорьева, М. А. Белопольская. – DOI 10.22625/2072-6732-2022-14-3-55-60 // Журнал инфектологии. – 2022. – Том 14, № 3. – С. 55-60.
6. Даниляк И. Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение / И. Г. Даниляк // Пульмонология. – 2001. – № 3. – С. 33-37.
7. Данцев И. С. Кашель и ангионевротический отёк на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: генетические маркёры / И. С. Данцев, И. И. Синицина, Д. А. Сычёв // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 2. – С. 9-13.

8. Зайцев А. А. Кашель / А. А. Зайцев // Клиническая геронтология. – 2015. – Том 21, № 1-2. – С. 3-12.
9. Зайцев А. А. Кашель: проблемы и решения / А. А. Зайцев. – Текст : электронный // Практическая пульмонология. – 2020. – № 2. – С. 78-86. – URL: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2020_78.pdf (дата обращения: 06.08.2024).
10. Изотермическая петлевая амплификация - перспективный метод массовой диагностики COVID-19 / Ю. А. Макарова, К. А. Фомичева, А. И. Осипьянц [и др.]. – DOI 10.21519/0234-2758-2020-36-5-6-12 // Биотехнология. – 2020. – Том 36, № 5. – С. 6-12.
11. Кашель : методические рекомендации для врачей / А. А. Зайцев, С. В. Оковитый, Н. А. Мирошниченко, Е. В. Крюков. – Москва : Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, 2021. – 84 с. – ISBN 978-5-6045500-5-2.
12. Кашель : руководство для врачей общей практики / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2015. – 30 с. – URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashel_2015.pdf. – Текст : электронный.
13. Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова, Н. В. Резова. – DOI 10.26442/00403660.2019.03.0001111 // Терапевтический архив. – 2019. – Том 91, № 3. – С. 71-75.
14. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, Ф. Н. Палеев [и др.] – DOI 10.18087/cardio.2021.2.n1532 // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 2. – С. 4-14.

15. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений / А. Д. Макацария, Е. В. Слуханчук, В.О. Бицадзе [и др.]. – DOI 10.15690/vramn1368 // Вестник РАМН. – 2020. – Том 75, № 4. – С. 306-317.
16. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов / С. К. Терновой, Н. С. Серова, А. С. Беляев, К. А. Беляева. – DOI 10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15 // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Том 10, № 1. – С. 8-15.
17. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В. П. Баклаушев, С. В. Кулемзин, А. А. Горчаков [и др.]. – DOI 10.17816/clinpract26339 // Клиническая практика. – 2020. – Том 11, № 1. – С. 7-20.
18. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы / И. С. Долгополов, Г. Л. Менткевич, М. Ю. Рыков, Л. В. Чичановская. – DOI 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67 // Сеченовский вестник. – 2021. – Том 12, № 3. – С. 56-67.
19. 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.2022.4Supp.100-103 // Терапия. – 2022. – Том 8, № S4 (56). – С. 99-102.
20. Овсянников Е. С. Оценка продуктивности кашля у больных хронической обструктивной болезнью легких и вентральными грыжами с применением спектральной туссофонобарографии / Е. С. Овсянников, О. Н. Стасюк. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Том 7, № 1. – С. 99. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4236.pdf> (дата обращения: 06.08.2024).
21. Овчинников А. А. Патогенез и дифференциальная диагностика хронического кашля / А. А. Овчинников // Пульмонология. – 2002. – № 4. – С. 92-99.
22. Оковитый С. В. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии / С. В. Оковитый, Д. С. Суханов,

- А. А. Зайцев. – DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238 // Пульмонология. – 2022. – Том 32, № 2. – С. 232-238.
23. Орлова Н. В. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение / Н. В. Орлова – DOI 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131 // Медицинский Совет. – 2020. – № 17. – С. 124-131.
24. 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.
25. Попова Е. Кашель при интерстициальных заболеваниях легких / Е. Попова, И. Попова // Врач. – 2008. – № 2. – С. 12-15.
26. 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.
27. 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.
28. Регистрационное удостоверение № ЛП-005912. Лекарственный препарат «Левопронт». – Текст : электронный // Государственный реестр лекарственных средств : сайт. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=12d35a1b-be14-462e-807e-4cfcb1c78825 (дата обращения 06.08.2024).

29. Романов Ю. А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия / Ю. А. Романов // Кардиологический вестник. – 2022. – Том 17, № 1. – С. 21-28.
30. Семенкова Г. Г. Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии / Г. Г. Семенкова, В. В. Провоторов, Е. С. Овсянников. – DOI 10.18093/0869-0189-2006-6-56-61 // Пульмонология. – 2006. – № 6. – С. 56-61.
31. Спектральная туссофонобарография — метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой / Г. Г. Семенкова, В. М. Провоторов, В. В. Сычев [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 32-36.
32. Старостина Л. С. Сухой кашель: диагностика и лечение / Л. С. Старостина // Consilium Medicum. – 2019. – № 3. – С. 82-86.
33. Трисветова Е. Л. Постковидный синдром: клинические признаки, реабилитация / Е. Л. Трисветова. – DOI 10.34883/PI.2021.13.2.011 // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Том 13, № 2. – С. 268-279.
34. Фадеев П. А. Бронхиальная астма / П. А. Фадеев. – Москва : Мир и Образование, Оникс, 2010. – 160 с. – ISBN 978-5-94666-591-9.
35. Фролова Э. Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности / Э. Б. Фролова, М. Ф. Яушев // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6, № 2. – С. 87-93.
36. A Mobile Cough Strength Evaluation Device Using Cough Sounds / Y. Umayahara, Z. Soh, K. Sekikawa [et al.]. – DOI 10.3390/s18113810 // Sensors (Basel). – 2018. – Volume 18, № 11. – P. 3810.
37. A Review of Analytical Methods for Codeine Determination / R. Pratiwi, E. Noviana, R. Fauziati [et al.]. – DOI 10.3390/molecules26040800 // Molecules. – 2021. – Volume 26, № 4. – P. 800.

38. Al-Khassaweneh M. A signal processing approach for the diagnosis of asthma from cough sounds / M. Al-Khassaweneh, R. Bani Abdelrahman. – DOI 10.3109/03091902.2012.758322 // Journal of Medical Engineering & Technology. – 2013. – Volume 37, № 3. – P. 165-171.
39. Alteration of Smell and Taste in Asymptomatic and Symptomatic COVID-19 Patients in Sicily, Italy / M. R. Bianco, D. M. Modica, G. D. Drago [et al.]. – DOI 10.1177/0145561320981447 // Ear Nose Throat J. – 2021. – Volume 100, Supplement 2. – P. 182S-185S.
40. Bolser D. C. Influence of central antitussive drugs on the cough motor pattern / D. C. Bolser, J. A. Hey, R. W. Chapman. – DOI 10.1152/jappl.1999.86.3.1017 // Journal of Applied Physiology. – 1999. – Volume 96, № 3. – P. 1017-1024.
41. Brainstem respiratory networks and cough / R. Shannon, D. M. Baekey, K. F. Morris, B. G. Lindsey. – DOI 10.1016/j.pupt.2015.10.012 // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. – 1996. – Volume 9, № 5-6. – P. 343-347.
42. Burnham P. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis / P. Burnham, G. Stanford, R. Stewart. – DOI 10.1002/14651858.CD009595.pub3 // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – Volume 12, № 12. – P. CD009595.
43. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z. L. Shi. – DOI 10.1038/s41579-020-00459-7 // Nature Reviews Microbiology. – 2021. – Volume 19, № 3. – P. 141-154.
44. CHEST Expert Cough Panel. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report / B. J. Canning, A. B. Chang, D. C. Bolser [et al.]. – DOI 10.1378/chest.14-1481 // Chest. – 2014. – Volume 146, № 6. – P. 1633-1648.
45. CHEST Expert Cough Panel. Global Physiology and Pathophysiology of Cough: Part 1: Cough Phenomenology - CHEST Guideline and Expert Panel Report / K. K. Lee, P. W. Davenport, J. A. Smith [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2020.08.2086 // Chest. – 2021. – Volume 159, № 1. – P. 282-293.

46. CHEST Expert Cough Panel. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report / P. Gibson, G. Wang, L. McGarvey [et al.]. – DOI 10.1378/chest.15-1496 // Chest. – 2016. – Volume 149, № 1. – P. 27-44.
47. Chilamakuri R. COVID-19: Characteristics and Therapeutics / R. Chilamakuri, S. Agarwal. – DOI 10.3390/cells10020206 // Cells. – 2021. – Volume 10, № 2. – P. 206.
48. Chronic cough: new insights and future prospects / A. Morice, P. Dicpinigaitis, L. McGarvey, S. S. Birring. – DOI 10.1183/16000617.0127-2021 // European Respiratory Review. – 2021. – Volume 30, № 162. – P. 210127.
49. Chung K. F. Chronic cough as a neuropathic disorder / K. F. Chung, L. McGarvey, S. B. Mazzone. – DOI 10.1016/S2213-2600(13)70043-2 // Lancet Respiratory Medicine. – 2013. – Volume 1, № 5. – P. 414-422.
50. Chung K. F. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough / K. F. Chung, I. D. Pavord. – DOI 10.1016/S0140-6736(08)60595-4 // Lancet. – 2008. – Volume 371, № 9621. – P. 1364-1374.
51. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough / E. Hilton, P. Marsden, A. Thurston [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2015.03.011 // Respiratory Medicine. – 2015. – Volume 109, № 6. – P. 701-707.
52. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses / W. J. Song, C. R. M. Hui, J. H. Hull [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(21)00125-9 // Lancet Respir Med. – 2021. – Volume 9, № 5. – P. 533-544.
53. Coryllos P. N. Action of the diaphragm in cough: experimental and clinical study in the human / P. N. Coryllos // American Journal of the Medical Sciences. – 1937. – № 194. – P. 523-535.
54. Cough frequency and cough receptor sensitivity to citric acid challenge during a simulated ascent to extreme altitude / N. P. Mason, P. W. Barry, G. Despiou [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.99.13350899 // European Respiratory Journal. – 1999. – Volume 13, № 3. – P. 508-513.

55. Cough management: a practical approach / F. De Blasio, J. C. Virchow, M. Polverino [et al.]. – DOI 10.1186/1745-9974-7-7 // Cough. – 2011. – Volume 7, № 1. – P. 7.
56. Cough sound analysis and objective correlation with spirometry and clinical diagnosis / G. Rudraraju, S. Palreddy, B. Mamidgi, [et al.]. – DOI 10.1016/j.imu.2020.100319 // Informatics in Medicine Unlocked. – 2020. – № 19. – P. 100319.
57. Cough sound analysis can rapidly diagnose childhood pneumonia / U. R. Abeyratne, V. Swarnkar, A. Setyati, R. Triasih. – DOI 10.1007/s10439-013-0836-0 // Annals of Biomedical Engineering. – 2013. – Volume 41, № 11. – P. 2448-2462.
58. Cough sound analysis for diagnosing croup in pediatric patients using biologically inspired features / R. V. Sharan, U. R. Abeyratne, V. R. Swarnkar, P. Porter. – DOI 10.1109/EMBC.2017.8037875 // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2017. – № 2017. – P. 4578-4581.
59. Cough Syncope / V. Waldmann, N. Combes, K. Narayanan [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjmed.2017.01.050 // American Journal of Medicine. – 2017. – Volume 130, № 7. – P. e295-e296.
60. COVID-19 and liver disease / J. F. Dufour, T. Marjot, C. Becchetti, H. Tilg. – DOI 10.1136/gutjnl-2021-326792 // Gut. – 2022. – Volume 71, № 11. – P. 2350-2362.
61. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin [et al.] // Le Infezioni in Medicina. – 2021. – Volume 29, № 1. – P. 20-36.
62. COVID-19 Coronavirus pandemic: Coronavirus Statistics. – Worldometer : website. – USA. – URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/?%3D%3D> (дата обращения 06.08.2024).

63. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far / M. Khan, S. F. Adil, H. Z. Alkhatlan [et al.]. – DOI 10.3390/molecules26010039 // *Molecules*. – 2020. – Volume 26, № 1. – P. 39.
64. COVID-19-associated diarrhea / K. Megyeri, Á. Dernovics, Z. I. I. Al-Luhaibi, A. Rosztóczy. – DOI 10.3748/wjg.v27.i23.3208 // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Volume 27, № 23. – P. 3208-3222.
65. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 / N. R. Smilowitz, D. Kunichoff, M. Garshick [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa1103 // *European Heart Journal*. – 2021. – Volume 42, № 23. – P. 2270-2279.
66. D-dimer and COVID-19 / M. Oudkerk, H. R. Büller, D. Kuijpers [et al.]. – DOI 10.1148/radiol.2020209025 // *Radiology*. – 2020. – Volume 297, № 3. – P. E343-E344.
67. Decker M. D. Pertussis (Whooping Cough) / M. D. Decker, K. M. Edwards. – DOI 10.1093/infdis/jiaa469 // *Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Volume 224, № 12. – P. S310-S320.
68. Detection of COVID-19 from voice, cough and breathing patterns: Dataset and preliminary results / V. Despotovic, M. Ismael, M. Cornil [et al.]. – DOI 10.1016/j.combiomed.2021 // *Computers in Biology and Medicine*. – 2021. – № 138. – P. 104944.
69. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens / W. Wang, Y. Xu, R. Gao [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.3786 // *JAMA*. – 2020. – Volume 323, № 18. – P. 1843-1844.
70. Diagnosis of Pneumonia by Cough Sounds Analyzed with Statistical Features and AI / Y. Chung, J. Jin, H. I. Jo [et al.]. – DOI 10.3390/s21217036 // *Sensors (Basel)*. – 2021. – Volume 21, № 21. – P. 7036.
71. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression / H. Zhan, H. Chen, C. Liu [et al.]. – DOI 10.1177/10760296211010976 // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2021. – № 27. – P. 10760296211010976.

72. Dicipinigaitis P. V. Cough syncope / P. V. Dicipinigaitis, L. Lim, C. Farmakidis. – DOI 10.1016/j.rmed.2013.10.020 // *Respiratory Medicine*. – 2014. – Volume 108, № 2. – P. 244-251.
73. Differences in acoustic features of cough by pneumonia severity in patients with COVID-19: a cross-sectional study / C. Davidson, O. A. Caguana, M. Lozano-García [et al.]. – DOI 10.1183/23120541.00247-2022 // *ERJ Open Research*. – 2023. – Volume 9, № 3. – P. 00247-2022.
74. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy / A. E. Vertigan, D. G. Theodoros, P. G. Gibson, A. L. Winkworth. – DOI 10.1136/thx.2006.064337 // *Thorax*. – 2006. – Volume 61, № 12. – P. 1065-1069.
75. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children / A. H. Morice, E. Millqvist, K. Bieksiene [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.01136-2019 // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Volume 55, № 1. – P. 1901136.
76. Exploring the Use of Artificial Intelligence Techniques to Detect the Presence of Coronavirus Covid-19 Through Speech and Voice Analysis / L. Verde, G. De Pietro, A. Ghoneim [et al.]. – DOI 10.1109/ACCESS.2021.3075571 // *IEEE Access*. – 2021. – № 9. – P. 65750-65757.
77. Fatigue estimation using voice analysis / H. P. Greeley, J. Berg, E. Friets [et al.]. – DOI 10.3758/bf03193033 // *Behavior Research Methods*. – 2007. – Volume 39, № 3. – P. 610-619.
78. Fruit-CoV: An efficient vision-based framework for speedy detection and diagnosis of SARS-CoV-2 infections through recorded cough sounds / L. H. Nguyen, N. T. Pham, V. H. Do [et al.]. – DOI 10.1016/j.eswa.2022.119212 // *Expert Systems With Applications*. – 2023. – № 213. – P. 119212.
79. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough / P. Kardos, Q. T. Dinh, K. H.

- Fuchs [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2020.105939 // *Respir Med.* - 2020. - № 170. - P. 105939.
80. Gill C. Neurologic Complications of COVID-19 / C. Gill, T. A. Cho. – DOI 10.1212/CON.0000000000001272 // *Continuum (Minneap Minn).* - 2023. – Volume 29, № 3. – P. 946-965.
81. Heideman M. Gauss and the history of the fast fourier transform / M. Heideman, D. Johnson, C. Burrus. – DOI 10.1109/MASSP.1984.1162257 // *IEEE ASSP Magazine.* – 1984. – Volume 1, № 4. – P. 14-21.
82. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome / C. Drosten, S. Günther, W. Preiser [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa030747 // *New England Journal of Medicine.* – 2003. – Volume 348, № 20. – P. 1967-1976.
83. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis / Y. Cao, X. Liu, L. Xiong, K. Cai. – DOI 10.1002/jmv.25822 // *Journal of Medical Virology.* – 2020. – Volume 92, № 9. – P. 1449-1459.
84. Inhibition of citric acid- and capsaicin-induced cough by novel TRPV-1 antagonist, V112220, in guinea-pig / S. Y. Leung, A. Niimi, A. S. Williams [et al.]. – DOI 10.1186/1745-9974-3-10 // *Cough.* – 2007. – № 3. – P. 10.
85. Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation / H. J. Patel, M. A. Birrell, N. Crispino [et al.]. – DOI 10.1038/sj.bjp.0705435 // *British Journal of Pharmacology.* – 2003. – Volume 140, № 2. – P. 261-268.
86. Irwin R. S. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / R. S. Irwin, W. B. Glomb, A. B. Chang. – DOI 10.1378/chest.129.1_Supplement.174S // *Chest.* – 2006. – Volume 129, Supplement 1. – P. 174S-179S.

87. Korpás J. Analysis of the cough sound: an overview / J. Korpás, J. Sadlonová, M. Vrabc. – DOI 10.1006/pulp.1996.0034 // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. – 1996. – Volume 9, № 5-6. – P. 261-268.
88. Korpas J. Cough sound registration in men / J. Korpas, J. Sadlonova-Korpasova // Folia Medica Martiniana. – 1984. – Volume 10, №. 1. – P. 167-193.
89. Kosasih K. High frequency analysis of cough sounds in pediatric patients with respiratory diseases / K. Kosasih, U. R. Abeyratne, V. Swarnkar. – DOI 10.1109/EMBC.2012.6347277 // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2012. – № 2012. – P. 5654-5657.
90. Laguarda J. COVID-19 Artificial Intelligence Diagnosis Using Only Cough Recordings / J. Laguarda, F. Hueto, B. Subirana. – DOI 10.1109/OJEMB.2020.3026928 // IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology. – 2020. – № 1. – P. 275-281.
91. Lang B. H. A systematic review and meta-analysis on acoustic voice parameters after uncomplicated thyroidectomy / B. H. Lang, C. K. Wong, E. P. Ma. – DOI 10.1002/lary.25452 // Laryngoscope. – 2016. – Volume 126, № 2. – P. 528-537.
92. Liu Y. C. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history / Y. C. Liu, R. L. Kuo, S. R. Shih. – DOI 10.1016/j.bj.2020.04.007 // Biomedical Journal. – 2020. – Volume 43, № 4. – P. 328-333.
93. Liver injury in COVID-19: A minireview / W. S. Hu, F. Y. Jiang, W. Shu [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v28.i47.6716 // World Journal of Gastroenterology. – 2022. – Volume 28, № 47. – P. 6716-6731.
94. MelekManshuri N. Identifying COVID-19 by using spectral analysis of cough recordings: a distinctive classification study / N. MelekManshuri. – DOI 10.1007/s11571-021-09695-w // CognNeurodynamics. – 2022. – Volume 16, № 1. – P. 239-253.
95. Morice A. H. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults / A. H. Morice, L. McGarvey, I. Pavord. –

- DOI 10.1136/thx.2006.065144 // *Thorax*. – 2006. – Volume 61, Supplement 1. – P. i1-24.
96. Mouawad P. Robust Detection of COVID-19 in Cough Sounds: Using Recurrence Dynamics and Variable Markov Model / P. Mouawad, T. Dubnov, S. Dubnov. – DOI 10.1007/s42979-020-00422-6 // *SN Computer Science*. – 2021. – Volume 2, № 1. – P. 34.
97. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis / B. J. Tarrant, C. Le Maitre, L. Romero [et al.]. – DOI 10.1111/resp.13047 // *Respirology*. – 2017. – Volume 22, № 6. – P. 1084-1092.
98. Neurophenotypes in Airway Diseases. Insights from Translational Cough Studies / M. G. Belvisi, M. A. Birrell, S. Khalid [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201508-1602OC // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – Volume 193, № 12. – P. 1364-1372.
99. Peltola H. Efficacy of salbutamol in treatment of infant pertussis demonstrated by sound spectrum analysis / H. Peltola, K. Michelsson. – DOI 10.1016/s0140-6736(82)91570-7 // *Lancet*. – 1982. – Volume 1, №. 8267. – P. 310-312.
100. Peltola H. Sonography (sound spectrography) as a measurement of larynx spasm in severe adenovirus infection and pertussis of infants / H. Peltola, A. Rinne. – DOI 10.1007/BF01641682 // *Infection*. – 1984. – Volume 12, № 2. – P. 102-103.
101. Piirilä P. Objective assessment of cough / P. Piirilä, A. R. Sovijärvi. – DOI 10.1183/09031936.95.08111949 // *European Respiratory Journal*. – 1995. – Volume 8, №. 11. – P. 1949-1956.
102. Post-COVID-19 Syndrome / J. D. Pierce, Q. Shen, S. A. Cintron, J. B. Hiebert. – DOI 10.1097/NNR.0000000000000565 // *Nursing Research*. – 2022. – Volume 71, № 2. – P. 164-174.
103. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise / A. Jimeno-Almazán, J. G. Pallarés, Á. Buendía-Romero [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph18105329 // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Volume 18, № 10. – P. 5329.

104. Procalcitonin levels in COVID-19 patients / R. Hu, C. Han, S. Pei [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051 // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2020. – Volume 56, № 2. – P. 106051.
105. Production of reflex cough by brainstem respiratory networks / R. Shannon, D. M. Baekey, K. F. Morris [et al.]. – DOI 10.1016/j.pupt.2004.09.022 // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. – 2004. – Volume 17, № 6. – P. 369-376.
106. Productive Cough in Children and Adolescents - View from Primary Health Care System / E. Begic, Z. Begic, A. Dobraca, E. Hasanbegovic. – DOI 10.5455/medarh.2017.71.66-68 // Medical Archives. – 2017. – Volume 71, № 1. – P. 66-68.
107. Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging / S. B. Mazzone, L. McLennan, A. E. McGovern [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200612-1856OC // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2007. – Volume 176, № 4. – P. 327-332.
108. Rubin B. K. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications / B. K. Rubin // Respiratory Care. – 2007. – Volume 52, № 7. – P. 859-865.
109. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coro-navirus 2 infection: A cross-sectional study / A. Giacomelli, L. Pezzati, F. Conti [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa330 // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Volume 71, № 15. – P. 889-890.
110. Sharma G. Audio texture analysis of COVID-19 cough, breath, and speech sounds / G. Sharma, K. Umapathy, S. Krishnan. – DOI 10.1016/j.bspc.2022.103703 // Biomedical Signal Processing and Control. – 2022. – № 76. – P. 103703.
111. Smith D. K. Croup: Diagnosis and Management / D. K. Smith, A. J. McDermott, J. F. Sullivan // American Family Physician. – 2018. – Volume 97, № 9. – P. 575-580.
112. Smith J. Cough and its importance in COPD / J. Smith, A. Woodcock. – DOI 10.2147/copd.2006.1.3.305 // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2006. – Volume 1, № 3. – P. 305-314.

113. Sreepadmanabh M. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development / M. Sreepadmanabh, A. K. Sahu, A. Chande. – DOI 10.1007/s12038-020-00114-6 // Journal of Biosciences. – 2020. – Volume 45, № 1. – P. 148.
114. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside / S. J. Bonvini, M. A. Birrell, J. A. Smith, M. G. Belvisi. – DOI 10.1007/s00210-014-1082-1 // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2015. – Volume 388, № 4. – P. 401-420.
115. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? / R. Dalan, S. R. Bornstein, A. El-Armouche [et al.]. – DOI 10.1055/a-1155-0501 // Hormone and Metabolic Research. – 2020. – Volume 52, № 5. – P. 257-263.
116. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study / A. H. Morice, M. M. Kitt, A. P. Ford [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.00439-2019 // European Respiratory Journal. – 2019. – Volume 54, № 1. – P. 1900439.
117. Toop L. J. A portable system for the spectral analysis of cough sounds in asthma / L. J. Toop, K. P. Dawson, C. W. Thorpe. – DOI 10.3109/02770909009073356 // Journal of Asthma. – 1990. – Volume 27, № 6. – P. 393-397.
118. Udem B. J. Targeting primary afferent nerves for novel antitussive therapy / B. J. Udem, M. J. Carr. – DOI 10.1378/chest.09-1960 // Chest. – 2010. – Volume 137, № 1. – P. 177-184.
119. Vertigan A. E. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers / A. E. Vertigan, P. G. Gibson. – DOI 10.1016/j.jvoice.2010.07.009 // Journal of Voice. – 2011. – Volume 25, № 5. – P. 596-601.
120. Vertigan A. E. The role of speech pathology in the management of patients with chronic refractory cough / A. E. Vertigan, P. G. Gibson. – DOI 10.1007/s00408-011-9333-0 // Lung. – 2012. – Volume 190, № 1. – P. 35-40.

121. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs) / J. Widdicombe. – DOI 10.1002/ar.a.10003 // *Anatomical Record - Part A : Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. – 2023. – Volume 270, № 1. – P. 2-10.
122. Yadollahi A. Formant analysis of breath and snore sounds / A. Yadollahi, Z. Moussavi. – DOI 10.1109/IEMBS.2009.5335292 // *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. – 2009. – № 2009. – P. 2563-2566.
123. Yong S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments / S. J. Yong. – DOI 10.1080/23744235.2021.1924397 // *Infectious Diseases*. – 2021. – Volume 53, № 10. – P. 737-754.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Патент на изобретение RU 2776535 C1



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022665037

Cough_Neural_Server -2.3

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Будневский Андрей Валериевич (RU), Овсянников Евгений Сергеевич (RU), Авдеев Сергей Николаевич (RU), Резова Надежда Викторовна (RU), Алексеева Надежда Геннадиевна (RU), Фейгельман Софья Николаевна (RU), Чопоров Олег Николаевич (RU), Кургалин Сергей Дмитриевич (RU), Максимов Алексей Владимирович (RU)*

Заявка № 2022663632

Дата поступления 21 июля 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 09 августа 2022 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 68b80077e14e40f0a94eedbd24145d5c7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 20.03.2022 по 26.05.2023

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022665391

Спектральный анализ кашля – 1.3

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Будневский Андрей Валериевич (RU), Овсянников Евгений Сергеевич (RU), Авдеев Сергей Николаевич (RU), Резова Надежда Викторовна (RU), Алексеева Надежда Геннадиевна (RU), Фейгельман Софья Николаевна (RU), Чопоров Олег Николаевич (RU), Кургалин Сергей Дмитриевич (RU), Максимов Алексей Владимирович (RU)*

Заявка № 2022664688

Дата поступления 05 августа 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 15 августа 2022 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 68b80077e14e40f0a94e6bd24145d5c7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 2.03.2022 по 26.05.2023

Ю.С. Зубов

ПРИЛОЖЕНИЕ 5 Акт внедрения - БУЗ ВО «ВГКБСМП №1»

СОГЛАСОВАНО

Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Будневский А.В.

«10» 08 2022 г.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач БУЗ ВО «ВГКБСМП №1»

Лютиков Ю.В.

«10» 08

2022 г.



АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Диагностическое значение спектрального анализа звуков кашля у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)»

(название работы)

автор: соискатель степени кандидата медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Фейгельман Софья Николаевна

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: заведующей пульмонологического отделения БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» - Шегиды Ю.В.

(должность, Ф.И.О.)

и членов комиссии: врача-пульмонолога – Багмутовой М.В., врача-пульмонолога – Ермаковой И.В.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе пульмонологического отделения поликлиники БУЗ ВО «ВГКБСМП №1»

Получен от внедрения эффект: улучшение качества диагностики заболеваний, проявляющихся кашлем, объективная оценка эффективности терапии, индивидуальный подбор препаратов, снижение сроков госпитализации и временной нетрудоспособности

(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 3 (Шегиды Ю.В., Багмутова М.В., Ермакова И.В.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

/ Шегиды Ю.В.

Члены комиссии:

/ Багмутова М.В.

/ Ермакова И.В.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6 Акт внедрения – БУЗ ВО «ВГКБ №11»

СОГЛАСОВАНО

Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им.
Н.Н. Бурденко Минздрава России

Будневский А.В.

« 28 » 10 2024 г.

УТВЕРЖДАЮ

Зам. главного врача по обслуживанию
взрослого населения БУЗ ВО «Воронежская
городская клиническая больница № 11»

Слюсарев Е.А.

« 29 » 10 2024 г.
(МП)

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Диагностическое значение спектрального анализа звуков кашля у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)»
(название работы)автор ассистент кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Фейгельман Софья
Николаевна

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: заведующей отделением клинико-экспертной работы Холодович И.А.

(должность, Ф.И.О)

и членов комиссии: заведующей терапевтическим отделением №1 Пьянковой О.А., заведующей терапевтическим отделением №2 Фуфаевой О.В.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе терапевтического отделения №1, терапевтического отделения №2 медицинского учрежденияПолучен от внедрения эффект улучшение качества диагностики заболеваний, проявляющихся кашлем, объективная оценка эффективности терапии, индивидуальный подбор лекарственных препаратов, снижение сроков госпитализации и временной нетрудоспособности.

(конкретные результаты внедрения)



Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 3 (Холодович И.А., Пьянкова О.А., Фуфаева О.В.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

 Холодович И.А.

Члены комиссии:

 / Пьянкова О.А.
 / Фуфаева О.В.