

Гипоксемия без одышки при COVID-19

Д.В. Фан, <https://orcid.org/0000-0002-7425-0091>, fan_d_v@staff.sechenov.ru

Г.В. Неклюдова, <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>, nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

З.Г.-М. Берикханов, <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>, berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru

С.Н. Авдеев, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

У пациентов с COVID-19 одышка может не являться основным симптомом заболевания. Имеется множество сообщений о том, что часть больных с гипоксемией при COVID-19 не предъявляли жалобы на одышку. На сегодняшний день нет единого мнения о клинической значимости гипоксемии без одышки. Ряд исследований указывают, что пациенты с гипоксемией без одышки не защищены от развития неблагоприятного исхода COVID-19. Неясно, является ли гипоксемия с одышкой и без одышки двумя отдельными фенотипами COVID-19 или двумя фазами болезни. На данный момент нет единого мнения по терминологии данного состояния, его определению и механизмам формирования. До настоящего времени не установлено, ассоциирована ли гипоксемия без одышки с благоприятным исходом заболевания или нет. Остается нерешенным вопрос, улучшает ли отсутствие дыхательного ответа на гипоксию прогноз заболевания у таких пациентов. Осуществлен анализ представленных на текущий момент данных литературы о механизмах развития гипоксемии и связанных с ними проявлениях одышки при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. «Немая гипоксемия» может наблюдаться как при начальных проявлениях дыхательной недостаточности, так и при выраженном прогрессировании заболевания. Клиническая значимость «немой гипоксемии» состоит в том, что снижение физиологических реакций и отсутствие одышки позволяют пациентам чувствовать себя нормально, таким образом, отрицая тяжесть своего состояния и маскируя истинную тяжесть течения болезни. Кроме того, у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом следует ожидать угнетение дыхательной функции в ответ на гипоксию и развитие «немой гипоксемии» с быстрой декомпенсацией. Следует пересмотреть свое отношение к пациентам с бессимптомным носительством вируса и проводить комплексное наблюдение за такими больными с обязательными пульсоксиметрией или определением газового состава артериальной крови.

Ключевые слова: гипоксия, дыхательная недостаточность, SARS-CoV-2, немая гипоксия, газовый состав артериальной крови

Для цитирования: Фан ДВ, Неклюдова ГВ, Берикханов ЗГ-М, Авдеев СН. Гипоксемия без одышки при COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(20):172–179. <https://doi.org/10.21518/ms2023-282>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypoxemia without dyspnea in COVID-19

Devid V. Fan, <https://orcid.org/0000-0002-7425-0091>, fan_d_v@staff.sechenov.ru

Galina V. Nekludova, <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>, nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

Zelimkhan G.-M. Berikkhanov, <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>, berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru

Sergey N. Avdeev, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Dyspnea may not be a major symptom of the disease. There are many reports that some patients with COVID-19 did not complain of dyspnea. There is no consensus on the clinical significance of hypoxemia without dyspnea. Several studies suggest that patients with hypoxemia without dyspnea are not protected against the development of adverse COVID-19 outcomes. It is unclear whether hypoxemia with and without dyspnea are two distinct COVID-19 phenotypes or two phases of the disease. There is currently no consensus on the terminology of this condition, its definition, and its mechanisms of formation. It has not been established whether hypoxemia without dyspnea is associated with a favorable outcome of the disease or not. The question of the absence of respiratory response to hypoxia improves the prognosis in such patients remains unresolved. Analysis of currently available data on the mechanisms of hypoxemia development and related manifestations of dyspnea in SARS-CoV-2 virus infection. "Silent hypoxemia" can be observed both in the initial manifestations of respiratory failure and in progression of the disease. Clinical significance of "silent hypoxemia" is that the decrease in physiologic responses and the absence of dyspnea allow patients to feel normal, thus denying the severity of their condition and masking the true severity of the disease. In addition, in elderly patients and patients with diabetes mellitus, suppression of respiratory function in response to hypoxia and the development of "silent hypoxemia" with rapid decompensation should be expected. The attitude to patients with "asymptomatic carriage" of the virus should be reconsidered and comprehensive monitoring of such patients with mandatory pulse oximetry or arterial blood gas test composition should be carried out.

Keywords: hypoxia, respiratory failure, SARS-CoV-2, silent hypoxemia, gaseous composition of arterial blood

For citation: Fan DV, Nekludova GV, Berikkhanov ZG-M, Avdeev SN. Hypoxemia without dyspnea in COVID-19. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(20):172–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-282>.

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

ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) большинство исследований было посвящено вопросам быстрой диагностики и совершенствованию методов лечения этой инфекции. Было обнаружено, что заболевание, вызванное SARS-CoV-2, связано не только с поражением дыхательной системы. Для него характерен широкий спектр проявлений и осложнений, которые нередко сохраняются и после окончания госпитального периода [1–3]. В основе этих проявлений лежит значительное повышение уровня эндогенных биологически активных веществ (БАВ), продуцируемых в ответ на вызванное вирусом воспаление. Повышенная продукция этих БАВ вызывает изменения и различные нарушения в клетках тканей-мишеней [3, 4]. Эти нарушения выходят за пределы защитных возможностей врожденного иммунитета, и развивается системный ответ организма [3]. При этом существенно повышается уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами, иммунными клетками и сосудистой сетью [4]. Развивающийся цитокиновый шторм стимулирует ряд биохимических реакций, вызывая повреждение легочной ткани [5], что сопровождается выработкой ряда маркеров тканевого повреждения [6, 7].

Со стороны органов дыхания основными проявлениями заболевания являются: пневмония, поражение сосудов легких, в т. ч. тромбоэмболия легочной артерии, острая дыхательная недостаточность [5–11]. Комплекс развивающихся морфофункциональных нарушений приводит к изменению газового состава артериальной крови, отражением чего может являться одышка.

Одышка является комплексным состоянием, в формирование которого вовлечены различные периферические и центральные механизмы. Предполагается, что спектр и тяжесть клинических проявлений одышки зависят от стадии заболевания, выраженности респираторных хеморефлексов, индивидуальной чувствительности пациента к гипоксии, а также могут быть обусловлены пока установленными на сегодняшний день наследственными факторами. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что особенностью гипоксемии, развивающейся на фоне повреждения легких в результате новой коронавирусной инфекции, является отсутствие в ряде случаев одышки, причем частота таких случаев в различных исследованиях варьирует в достаточно широком диапазоне.

На сегодняшний день нет единого мнения о клинической значимости гипоксемии без одышки. Однако ряд исследований указывают на то, что пациенты

с гипоксемией без одышки, так же как и больные с гипоксемией и одышкой, не защищены от развития неблагоприятного исхода COVID-19, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии, интубацию и смерть. Неясно, является ли гипоксемия с одышкой и без одышки двумя отдельными фенотипами COVID-19 или двумя фазами болезни.

Поэтому неудивительно, что данный вопрос активно обсуждается в литературе, посвященной новой коронавирусной инфекции. К сожалению, на данный момент нет единого мнения по терминологии данного состояния, его определению и механизмам формирования.

Таким образом, актуальным является обобщение знаний, посвященных особенностям одышки при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), выработке консенсуса и определения приоритетных направлений дальнейших исследований фенотипов гипоксемии.

Цель настоящей работы – анализ представленных на сегодня литературных данных о механизмах развития гипоксемии и связанных с ними проявлениях одышки при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ, ВЫЗВАННОМ ВИРУСОМ SARS-COV-2

Поскольку в основе механизмов развития гипоксемии лежат структурные изменения легких, вызванные SARS-CoV-2, то целесообразно начать рассмотрение данного вопроса с анализа механизмов поражения легких.

При воздействии на легочную паренхиму вируса SARS-CoV-2 запускается механизм реакции на повреждение – диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) [12]. ДАП характеризуется двухфазностью. Первая фаза – отечная, или экссудативная, протекает в первые 7 сут. и представляет собой типичное асептическое воспаление в месте повреждения. Повреждение альвеолярного эпителия приводит к апоптозу альвеолярных клеток типа I (АТI) и дегенерации альвеолярных клеток II (АТI и АТII – клетки, образующие монослой альвеолярного эпителия) [13]. Стоит напомнить, что в нормальных условиях клетки АТII секретируют сурфактант, покрывающий эпителиальную выстилку. Оба типа клеток тесно взаимосвязаны между собой, контролируя перенос ионов и жидкости через эпителий [14]. Клетки эндотелия капилляров связаны межклеточными связями и контролируют поступление клеток воспаления и жидкости в интерстициальное пространство [15]. При воздействии SARS-CoV-2 на паренхиму легких нарушается целостность альвеолярно-капиллярного барьера, постепенно нарастает интерстициальный отек, альвеолы начинают заполняться

обогащенной белками, в особенности фибрином, жидкостью. С течением времени начинают формироваться гиалиновые мембраны [14] – главный патогномичный маркер ДАП. Они представляют собой плотные структуры, состоящие из некротизированных клеток, разрушенного сурфактанта и различных плазменных протеинов, в т. ч. фибрина, выступающих стенки поврежденных альвеол и препятствующих газообмену [12].

Патогенез ДАП при инфицировании SARS-CoV-2 в первую очередь связан с воздействием вируса на сосуды [16]. Васкулопатия при COVID-19 обусловлена эндотелиальной активацией, массивным повреждением эндотелия сосудов и последующим аномальным васкулогенезом [17].

Эндотелиальная активация – провоспалительное и прокоагулянтное состояние, при котором происходит массивный выброс ингибиторов противовоспалительных цитокинов и фибринолитических факторов, значительно увеличивается проницаемость стенки сосудов и создаются условия для микротромбозов [17]. У пациентов, умерших от COVID-19, сосудистые повреждения в виде распространенного капиллярита и микротромбозов при ДАП подтверждены результатами ряда патоморфологических исследований [14, 16].

Другой особенностью воздействия вируса SARS-CoV-2 на легкие, способствующей развитию ДАП, является массивная неконтролируемая активация иммунной системы у части пациентов. Это приводит к дисрегуляции синтеза цитокинов и избыточному их высвобождению (развитию цитокинового шторма), формированию гипervоспалительного ответа и полиорганной недостаточности [18]. Персистирующий избыточный воспалительный ответ обуславливает развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). На гистологическом уровне он характеризуется дальнейшим повреждением легочной ткани, эндотелия и микроциркуляторного русла за счет скопления токсичных продуктов клеточного распада, местной цитотоксической активности цитокинов, патологической иммунной реакции [16, 18]. Тяжелый ОРДС проявляется распространенным повреждением легочной ткани, фокусами внутриальвеолярных геморрагий, некроза и скопления некротического детрита в бронхиолах и альвеолах.

Если не происходит развития гипervоспалительного ответа и тяжелого ОРДС, то примерно с восьмых суток начинается организуемая, или пролиферативная, фаза ДАП. Отмечается гиперплазия альвеолоцитов II типа, миграция в поврежденные альвеолы фибробластов, моноцитов и макрофагов. Течение этой фазы зависит от объема и тяжести повреждения легочной паренхимы. Обратимость повреждения зависит от целостности альвеолярно-капиллярного барьера. При вовлечении в патологический процесс всех его компонентов наблюдается развитие организуемой пневмонии (внутриальвеолярного фиброза, окруженного гиперплазированными альвеолоцитами II типа, прорастающего в межальвеолярные перегородки и значительно деформирующего легочную архитектуру). В других случаях возможно полное восстановление легочной ткани или формирование остаточных негрубых участков фиброза [13, 19, 20].

Необходимо отметить, что в реальных условиях отсутствует четкое временное разграничение фаз ДАП. Можно говорить лишь о преобладании того или иного патологического процесса в определенный временной промежуток.

Данные, полученные на основании результатов транскриптозного анализа, в частности изучения коэкспрессии в 130 000 транскриптах клеток легких человека, показали, что в патогенезе изменений при COVID-19 непосредственно участвуют три системы: каликреин-кининовая, ренин-ангиотензиновая и система гемостаза [11]. В физиологических условиях в регуляции функционирования этих систем участвует ангиотензинпревращающий фермент 2 человека (hACE2-R). При поражении легких SARS-CoV-2 у тяжелобольных пациентов развивается летальная триада: дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность и коагулопатия. Избыточная экспрессия hACE2-R во время инфекции способствует нарушению регуляции этих систем, вызывая острый воспалительный отек легких (кинин-каликреиновая система), сердечно-сосудистые нарушения (ренин-ангиотензиновая система) и тромбоэмболические осложнения (система свертывания крови) [11].

Сложные патоморфологические изменения, вызванные SARS-CoV-2, приводят к изменению газового состава артериальной крови и, как следствие, к одному из важных проявлений болезни – одышке.

ГИПОКСЕМИЯ И ОДЫШКА

Развитие гипоксемии при COVID-19 объясняется следующими физиологическими принципами газообмена. В первую очередь артериальная гипоксемия при инфекции SARS-CoV-2 вызвана несоответствием вентиляции перфузии. Описанный выше спектр патофизиологических нарушений (интерстициальный и альвеолярный отек, потеря сурфактанта, повышение отрицательного инспираторного внутригрудного давления при увеличении дыхательного объема и т. д.) приводит к альвеолярному коллапсу, при этом сохраняется кровоток в легочных капиллярах в неентилируемых альвеолах. Высокий уровень кровотока в легочных капиллярах в неаэрируемых альвеолах легких, по-видимому, объясняется относительной недостаточностью механизма гипоксической легочной вазоконстрикции при инфекции SARS-CoV-2. Данный феномен был продемонстрирован с помощью двухэнергетической КТ [15]. Таким образом, значительная часть сердечного выброса перфузирует неаэрированную легочную ткань, что приводит к внутрилегочному шунтированию [21]. Эти нарушения являются причиной значительного увеличения альвеолярно-артериального градиента по парциальному давлению кислорода (P(A-a)O₂), которое не может быть полностью скорректировано повышением концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Уникальность физиологии шунта заключается в том, что усиленная вентиляция снижает содержание углекислого газа в большей степени, чем увеличивает оксигенацию, и, таким образом, «смягчает» ощущение одышки.

Различные проявления ангиопатии, гиперкоагуляция, вентиляция мертвого пространства приводят к усугублению вентиляционно-перфузионного дисбаланса. То есть внутрилегочный шунт и несоответствие вентиляции/перфузии являются основными нарушениями газообмена, вызывающими гипоксемию при COVID-19, как и при других вирусных пневмониях, бактериальных пневмониях и ОРДС, однако при инфекции SARS-CoV-2 повреждение эндотелия и образование микро- и макроэмболов более выражено.

Дополнительным механизмом повышения градиента $P(A-a)O_2$ при COVID-19 может являться ограничение диффузии [22], особенно это актуально, учитывая повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны и отсутствие или снижение гипоксической вазоконстрикции, однако надо отметить, что этот механизм не оказывает существенного влияния на гипоксемию при ОРДС.

Общепризнанным и клинически доказанным является тот факт, что гипоксемия, тахипноэ/гиперпноэ являются предикторами клинического ухудшения и смертности [23, 24]. Поэтому важно своевременно выявлять гипоксемию или ее «клинические маски», например одышку.

Одышка, определяемая как субъективное ощущение дискомфорта при дыхании, представляет собой определенный комплекс ощущений различной интенсивности, испытываемых пациентом. Эти ощущения необходимо отличать от объективных признаков дыхательной недостаточности, таких как тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Наиболее заметным субъективным проявлением тяжелой одышки является ощущение нехватки воздуха [15]. Установлено, что восприятие двигательного сигнала дыхательными мышцами также может восприниматься как одышка. Это ощущение сопровождается выраженным дискомфортом и возникает в тех случаях, когда активность и глубина дыхания (воспринимаемая рецепторами растяжения) не обеспечивают потребностей организма в потреблении кислорода и выделении углекислого газа. Область мозга, контролирующая дыхание, посылает эфферентный сигнал, копия которого поступает в сенсорную кору. Такой гипотетический обмен между центрами моторной и сенсорной коры с передачей сигнала из ствола в кору головного мозга называется «сопутствующим разрядом» [15].

В обзоре M. Polkey et al. [25] одышка у пациентов была рассмотрена в составе симптомокомплекса с точки зрения постковидного синдрома. У 30% пациентов присутствует одышка, при этом первопричина развития одышки остается неясной. Поэтому целью работы B. Regmi et al. [26] было оценить мышечную силу диафрагмы у пациентов после COVID-19 и взаимосвязь с необъяснимой одышкой при физической нагрузке. Авторы пришли к выводу, что слабость дыхательных мышц коррелирует со стойкой одышкой у пациентов после COVID-19. Аналогичные результаты приведены в исследовании J. Spiesshoefer et al. [27]. Авторы также определяли взаимосвязь функциональной активности диафрагмы и появления одышки при физической нагрузке после развития ОРДС. Это первая работа, где показано наличие дисфункции диафрагмы у пациентов с ОРДС после

COVID-19. Кроме того, выявлена дисфункция диафрагмы и ее прямая корреляция с одышкой при физической нагрузке через 1 год после ОРДС, вызванного COVID-19. Патология диафрагмы была выявлена при изучении патоморфологических препаратов умерших в отделении реанимации и интенсивной терапии пациентов [28]. Как известно, дисфункция диафрагмы – одно из проявлений при респираторных заболеваниях. Однако именно при COVID-19 у пациентов, которым не проводилась ИВЛ, наблюдается истончение диафрагмы [29]. Слабость дыхательных мышц также может возникать в результате дисфункции нервов, а неврит диафрагмального нерва является осложнением COVID-19 [30].

Таким образом, прослеживается четкая корреляция дисфункции диафрагмы с одышкой у пациентов после COVID-19, что требует дальнейших рандомизированных исследований в этом направлении.

Несмотря на обширное повреждение легких и гипоксемию, которые наблюдаются у части пациентов с COVID-19, одышка может не являться одним из основных симптомов заболевания. Имеется множество сообщений о том, что часть больных с гипоксемией на фоне повреждений легких при COVID-19 не предъявляли жалобы на одышку.

Нет единого мнения о том, как называть данное состояние. В литературе можно встретить такие термины, как «тихая», «апатичная», «счастливая» или «немая» гипоксия или гипоксемия, чтобы описать отсутствие у пациентов с признаками респираторного дистресса жалоб или ощущений, связанных с гипоксией [31–33]. По мнению ряда авторов, наиболее уместным представляется использование термина *silent hypoxaemia* («немая гипоксемия») [33]. Мы также считаем, что данный термин лучше других подходит для описания данного состояния.

Данные о распространенности «немой гипоксемии» при COVID-19 весьма разнородны. В литературе можно встретить указания на частоту данного феномена от 3 до 57% и более. Это объясняется тем, что нет единого определения «немой гипоксемии», используются разные пороговые значения SpO_2 , одни исследования, в которых уровень гипоксемии определялся с помощью PaO_2 , немногочисленны, а другие имеют разный дизайн.

Гипоксемия сама по себе обычно не сопровождается одышкой, особенно если величина парциального напряжения углекислого газа (PCO_2) остается в пределах нормальных или близких к таковым значений. Как правило, для того чтобы одышка развивалась при гипоксемии любой степени, необходим вторичный стимул, например активация легочных афферентных нейронов и/или хеморецепторов CO_2 [34, 35].

Гипотеза «сопутствующего разряда» предполагает нарушение связи между контролем дыхания и респираторными ощущениями, когда из-за биомеханических нарушений в грудной клетке или в легких на эфферентный сигнал не возникает ожидаемого ответа [36].

Вторичные регуляторные факторы, в частности цитокины, могут независимо индуцировать либо подавлять одышку в зависимости от особенностей

взаимодействия конкретного цитокина с различными клетками-мишенями [37].

У пациентов с когнитивными нарушениями могут отсутствовать субъективные проявления гипоксемии [38, 39]. Спутанность сознания, которая нередко наблюдается при COVID-19, и тяжелая гипоксия головного мозга также могут блокировать ощущение одышки.

Помимо этого, при COVID-19 не исключена роль нарушений респираторного контроля и/или механизмов дыхательной чувствительности. В качестве возможного дополнительного механизма рассматривается прямое проникновение вируса в дыхательные центры центральной нервной системы (ЦНС) [40, 41]. Однако до настоящего времени не определены конкретные области, которые поражает вирус [42–45]. Значительный интерес представляют результаты анатомических исследований по определению степени поражения вирусом ключевых областей, контролирующих дыхание и респираторную чувствительность (сенсорные рецепторы блуждающего нерва, периферические хеморецепторы и нейроны ствола мозга, важные для формирования ритма и паттерна дыхания) [41, 44]. В частности, установлено, что родственные коронавирусы – SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-related COronaVirus) – поражают дыхательные нейроны ствола головного мозга, причиной смерти таких пациентов становится дыхательная недостаточность [45].

Нейроинвазивная гипотеза отсутствия одышки при гипоксемии подтверждается достаточно частым сочетанием «немой гипоксемии» с наличием головной боли у больных COVID-19. Показано, что ствол мозга [46, 47], особенно ядро одиночного пути (nucleus tractus solitarius), участвует в патогенезе обоих патологических процессов. Этот центр играет роль в модуляции боли за счет активации тригемино-васкулярной системы [46] и участвует в контроле афферентных вегетативных сигналов, идущих от каротидного тела, блуждающего и языко-глоточного нервов, вызывая уменьшение ощущения одышки [32].

Инфекционное поражение периферических хеморецепторов каротидных телец также может приводить к нарушению хеморефлекторного ответа на гипоксию, что в свою очередь усугубляет развитие выраженной гипоксемии. Однако на сегодняшний день однозначно не установлено, экспрессируются ли в каротидных тельцах белки, которые требуются для проникновения SARS-CoV-2 в клетку: ангиотензин-

превращающий фермент 2 (hACE2-R), трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPRSS2), сериновая протеаза, которая расщепляет вирусный белок S [40]. В некоторых работах экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 в каротидных тельцах была подтверждена с помощью иммуноблотинга [42].

О поражении вирусом ЦНС и периферической нервной системы также свидетельствует вызванная COVID-19 потеря обоняния (рис.) [48–50].

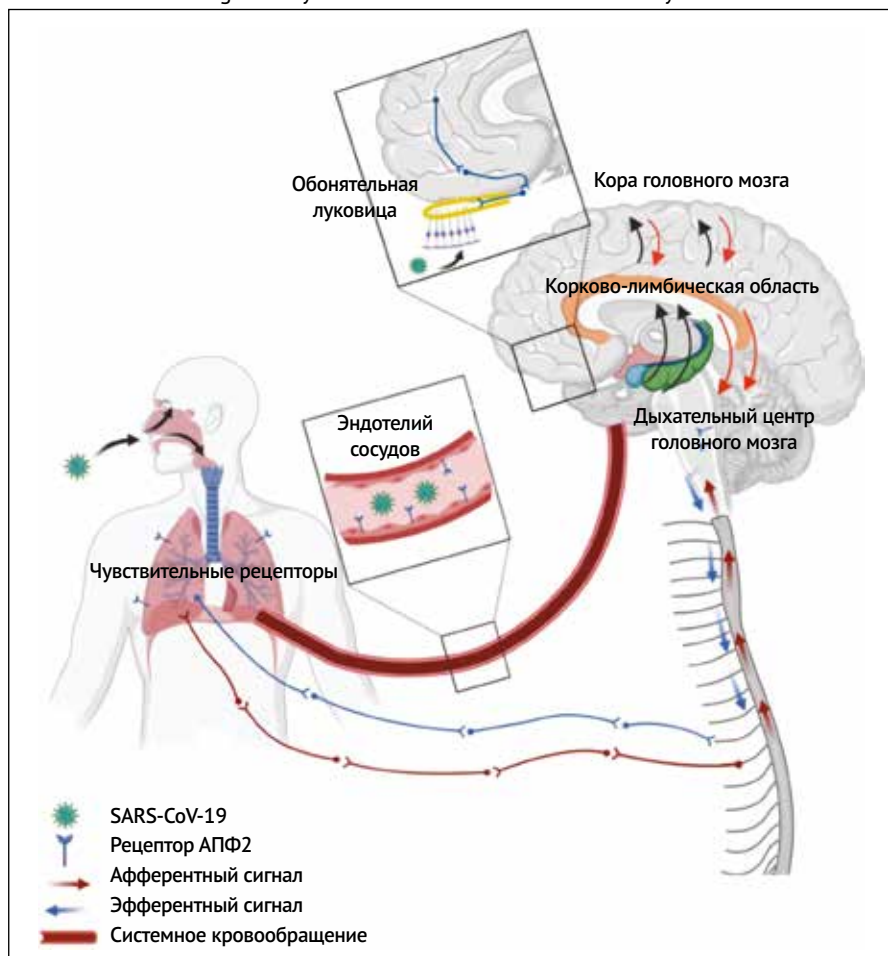
КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ «НЕМОЙ ГИПОКСЕМИИ» ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Наличие гипоксемии без одышки у некоторых пациентов с COVID-19 требует решения вопроса о том, является ли отсутствие одышки «парадоксальным» наблюдением либо же логичным следствием сочетания изменений газового состава крови, параметров вентиляции или индивидуальных особенностей [34, 35].

У некоторых пациентов по мере прогрессирования патологических изменений, вызванных инфекцией SARS-CoV-2, «немая гипоксемия» трансформируется в гипоксемию с одышкой. При сохранении гипоксемии в течение

● **Рисунок.** Структура нейробиологической модели пути проникновения SARS-CoV-2 через системный кровоток и обонятельную луковицу в мозг

● **Figure.** The structure of the neurobiological model of the path of penetration of SARS-CoV-2 through the systemic circulation and the olfactory bulb to the brain



нескольких часов должна происходить активация дыхательного центра («дыхательная акклиматизация») за счет повышения хемочувствительности каротидных телец и более активной реакции со стороны ЦНС на входящую сенсорную информацию. Активация ЦНС должна сопровождаться увеличением дыхательной активности и учащением импульсов от каротидных хеморецепторов на повышение уровня CO_2 [51]. Прогрессирование воспаления в легочной ткани, повышение давления в легочных сосудах и интерстиции, стимуляция легочных рецепторов нервных волокон группы C, снижение эластичности легочной ткани усиливают дыхательный ответ с развитием тахипноэ. По-видимому, конкретная последовательность событий при прогрессировании патологического процесса может различаться у разных пациентов, что является одной из причин значительной вариабельности клинических проявлений и характера течения заболевания. Учитывая индивидуальную вариабельность тяжести течения COVID-19, можно предположить, что различия в реакции на вирус и существование разных вариантов течения заболевания могут объясняться и генетическими факторами. Поэтому будущие исследования могут касаться вопроса генетических особенностей хемочувствительности и реакции на вирус.

Патофизиологический анализ возможных нарушений газового состава крови [34] свидетельствует о том, что «немая гипоксемия» – это обычное явление при низком парциальном напряжении кислорода в артериальной крови (PaO_2) в отсутствие повышения парциального напряжения углекислого газа (PaCO_2). Действительно, в исследовании M. Busana et al. у пациентов с COVID-19 уровни PaCO_2 были одинаковыми у больных с одышкой и «немой гипоксемией», несмотря на то, что частота дыхания была значительно ниже у пациентов без одышки [52].

Явление «немой гипоксемии» встречается в авиационной медицине, а также у лиц, занимающихся дайвингом, у которых после длительной задержки дыхания регистрируется выраженное снижение PaO_2 при близких к нормальным значениям PaCO_2 за счет предварительной гипервентиляции [53]. Экстраполяция этих данных в определенной степени позволяет объяснить отсутствие жалоб или каких-либо субъективных ощущений у некоторых пациентов с COVID-19 даже при глубокой гипоксемии.

Предметом отдельного внимания специалистов является прямое влияние гипоксемии на ключевые структуры нервной системы, участвующие в реализации дыхательной чувствительности. Низкий уровень PO_2 в мозговом кровотоке и низкий уровень кислорода в тканях мозга может дополнительно приводить к снижению активности и/или повреждению нейронов, снижению когнитивной функции, разобщению дыхательной активности и дыхательной чувствительности. Поэтому крайне важным представляется оценка дыхательного ответа на выраженность патологических изменений, на изменения газового состава артериальной крови.

Помимо дыхательного ответа следует оценивать компенсаторные физиологические реакции сердечно-

сосудистой системы в ответ на гипоксию. Неадекватно низкая частота дыхания и отсутствие тахикардии предполагают возможность изменений чувствительности к хеморефлексу у пациентов с «немой гипоксией» [31–33].

Таким образом, «немая гипоксемия» имеет гетерогенную значимость при COVID-19, т.е. может наблюдаться как при начальных проявлениях дыхательной недостаточности, так и при выраженном прогрессировании заболевания. Важно отметить, что клиническая значимость «немой гипоксемии» состоит в том, что снижение физиологических реакций и отсутствие ощущения одышки позволяет пациентам чувствовать себя нормально, не предъявляя жалоб, таким образом, маскируя истинную тяжесть течения болезни и отрицая тяжесть своего состояния.

Возможно, комплексный анализ газового состава артериальной крови, реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем в ответ на выраженность патологического процесса позволит оценить важность этого феномена в каждом конкретном случае и принять соответствующее клиническое решение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание феномена «немой гипоксемии» должно базироваться на фундаментальных положениях физиологии дыхания, в т.ч. представлений о принципах газообмена, сенсорной обратной связи, центральной нервной регуляции дыхания и респираторной чувствительности. Кроме того, важно учитывать индивидуальную вариабельность ощущения одышки для обеспечения максимально персонализированного подхода к лечению.

До настоящего времени не установлено, ассоциирована ли «немая гипоксемия» с благоприятным исходом заболевания. Остается нерешенным вопрос о том, улучшает ли отсутствие дыхательной реакции прогноз заболевания у таких пациентов, поскольку чрезмерная дыхательная реакция может способствовать дополнительному повреждению легочной ткани. С другой стороны, гипоксемия является независимым фактором увеличения смертности при COVID-19. Кроме того, у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом, которые составляют значительную часть больных с тяжелым течением COVID-19, следует ожидать угнетение дыхательного центра в ответ на гипоксию и развитие «немой гипоксемии» с быстрой декомпенсацией. Поэтому, учитывая все вышесказанное, актуальным является своевременное выявление данного феномена. Следует пересмотреть свое отношение к пациентам с «бессимптомным носительством» вируса и проводить комплексное наблюдение за такими больными с обязательным проведением пульсоксиметрии или определением газового состава артериальной крови [54, 55]. Учитывая общность патологических процессов, это может быть актуальным при ведении больных с различными вирусными поражениями легких.



Поступила / Received 08.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2023
Принята в печать / Accepted 24.08.2023

Список литературы / References

- Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, Chan VKY, Chui CSL, Cowling BJ et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2190–2199. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1825914>.
- Vitiello A, Ferrara F. Pharmacological agents to therapeutic treatment of cardiac injury caused by COVID-19. *Life Sci.* 2020;262:118510. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118510>.
- Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):293. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>.
- Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2021;13(4):700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>.
- Grosse C, Grosse A, Salzer HJF, Dünser MW, Motz R, Langer R. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovasc Pathol.* 2020;49:107263. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107263>.
- Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2060–2072. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.070>.
- Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2020;10:124. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00741-0>.
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020;75(11):1009–1016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>.
- Korkmaz B, Lesner A, Marchand-Adam S, Moss C, Jenne DE. Lung Protection by Cathepsin C Inhibition: A New Hope for COVID-19 and ARDS? *J Med Chem.* 2020;63(22):13258–13265. <https://doi.org/10.1021/acscimedchem.0c00776>.
- Cobos-Siles M, Cubero-Morais P, Arroyo-Jiménez I, Rey-Hernández M, Hernández-Gómez L, Vargas-Parra DJ et al. Cause-specific death in hospitalized individuals infected with SARS-CoV-2: more than just acute respiratory failure or thromboembolic events. *Intern Emerg Med.* 2020;15(8):1533–1544. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02485-y>.
- Sidarta-Oliveira D, Jara CP, Ferruzzi AI, Skaf MS, Velander WH, Araujo EP et al. SARS-CoV-2 receptor is co-expressed with elements of the kinin-kallikrein, renin-angiotensin and coagulation systems in alveolar cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):19522. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76488-2>.
- Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics.* 2013;33(7):1951–1975. <https://doi.org/10.1148/rq.337130057>.
- Al-Khawaga S, Abdelalim EM. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: an emerging therapeutic option for COVID-19 patients. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):437. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01963-6>.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8(8):959–970. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>.
- Dupont A, Rauch A, Staessens S, Moussa M, Rosa M, Corseaux D et al. Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(5):1760–1773. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315595>.
- Ruhl L, Pink I, Kühne JF, Beushausen K, Keil J, Christoph S et al. Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):418. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00819-6>.
- Henderson LA, Canna SW, Schultert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059–1063. <https://doi.org/10.1002/art.41285>.
- Kokosi MA, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPPI. *Respirology.* 2016;21(4):600–614. <https://doi.org/10.1111/rsp.12693>.
- Obadina ET, Torrealba JM, Kanne JP. Acute pulmonary injury: high-resolution CT and histopathological spectrum. *Br J Radiol.* 2013;86(1027):20120614. <https://doi.org/10.1259/bjr.20120614>.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099–1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
- Hopkins SR. Exercise induced arterial hypoxemia: the role of ventilation-perfusion inequality and pulmonary diffusion limitation. *Adv Exp Med Biol.* 2006;588:17–30. https://doi.org/10.1007/978-0-387-34817-9_3.
- Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1138–1147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>.
- Woyke S, Rauch S, Ströhle M, Gatterer H. Modulation of Hb-O₂ affinity to improve hypoxemia in COVID-19 patients. *Clin Nutr.* 2021;40(1):38–39. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.036>.
- Polkey MI. Diaphragm Dysfunction as a Contributor to Breathlessness after COVID-19 Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(8):964–965. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0105ED>.
- Regmi B, Friedrich J, Jörn B, Senol M, Giannoni A, Boentert M et al. Diaphragm Muscle Weakness Might Explain Exertional Dyspnea 15 Months after Hospitalization for COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(8):1012–1021. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1243OC>.
- Spieshoefer J, Friedrich J, Regmi B, Geppert J, Jörn B, Kersten A et al. Diaphragm dysfunction as a potential determinant of dyspnea on exertion in patients 1 year after COVID-19-related ARDS. *Respir Res.* 2022;23(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02100-y>.
- Shi Z, de Vries HJ, Vlaar API, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA et al. Diaphragm Pathology in Critically Ill Patients With COVID-19 and Postmortem Findings From 3 Medical Centers. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):122–124. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6278>.
- Hadda V, Raja A, Suri TM, Khan MA, Mittal S, Madan K et al. Temporal evolution of diaphragm thickness and diaphragm excursion among subjects hospitalized with COVID-19: A prospective observational study. *Respir Med Res.* 2023;83:100960. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100960>.
- Law SM, Scott K, Alkarn A, Mahjoub A, Mallik AK, Roditi G et al. COVID-19 associated phrenic nerve mononeuritis: a case series. *Thorax.* 2022;77(8):834–838. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218257>.
- Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>.
- González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res.* 2020;30(4):331–333. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00715-z>.
- Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356–360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>.
- Moosavi SH, Golestani E, Binks AP, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J Appl Physiol (1985).* 2003;94(1):141–154. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00594.2002>.
- Nakano T, Iwazaki M, Sasao G, Nagai A, Ebihara A, Iwamoto T et al. Hypobaric hypoxia is not a direct dyspnoegenic factor in healthy individuals at rest. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;218:28–31. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2015.07.009>.
- Banzett RB, Lansing RW, Reid MB, Adams L, Brown R. 'Air hunger' arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir Physiol.* 1989;76(1):53–67. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(89\)90017-0](https://doi.org/10.1016/0034-5687(89)90017-0).
- Galeas-Pena M, McLaughlin N, Pociask D. The role of the innate immune system on pulmonary infections. *Biol Chem.* 2019;400(4):443–456. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0304>.
- McMorris T, Hale BJ, Barwood M, Costello J, Corbett J. Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt. A):225–232. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.019>.
- Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit Care.* 2020;32(3):667–671. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
- Manganelli F, Vargas M, Iovino A, Iacovazzo C, Santoro L, Servillo G. Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19. *Neural Sci.* 2020;41(7):1663–1665. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04487-2>.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699–702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>.
- Li K, Wohlford-Lenen C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ

- Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213(5):712–722. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>.
46. Hsieh YH, Litvin DG, Zaylor AR, Nethery DE, Dick TE, Jacono FJ. Brainstem inflammation modulates the ventilatory pattern and its variability after acute lung injury in rodents. *J Physiol.* 2020;598(13):2791–2811. <https://doi.org/10.1113/JP279177>.
 47. Caronna E, Ballvé A, Llauredó A, Gallardo VJ, Ariron DM, Lallana S et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1410–1421. <https://doi.org/10.1177/0333102420965157>.
 48. Harper RM, Kumar R, Macey PM, Harper RK, Ogren JA. Impaired neural structure and function contributing to autonomic symptoms in congenital central hypoventilation syndrome. *Front Neurosci.* 2015;9:415. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00415>.
 49. Esser RW, Stoeckel MC, Kirsten A, Watz H, Taube K, Lehmann K et al. Brain Activation during Perception and Anticipation of Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Physiol.* 2017;8:617. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00617>.
 50. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;198:106217. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106217>.
 51. Pamerter ME, Powell FL. Time Domains of the Hypoxic Ventilatory Response and Their Molecular Basis. *Compr Physiol.* 2016;6(3):1345–1385. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150026>.
 52. Busana M, Gasperetti A, Giosa L, Forleo GB, Schiavone M, Mitacchione G et al. Prevalence and outcome of silent hypoxemia in COVID-19. *Minerva Anestesiol.* 2021;87(3):325–333. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.21.15245-9>.
 53. Jounieaux V, Rodenstein DO, Mahjoub Y. On Happy Hypoxia and on Sadly Ignored “Acute Vascular Distress Syndrome” in Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(11):1598–1599. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2521LE>.
 54. Friedman J, Calderón-Villarreal A, Bojorquez I, Vera Hernández C, Schriger DL, Tovar Hirashima E. Excess Out-of-Hospital Mortality and Declining Oxygen Saturation: The Sentinel Role of Emergency Medical Services Data in the COVID-19 Crisis in Tijuana, Mexico. *Ann Emerg Med.* 2020;76(4):413–426. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.07.035>.
 55. Пальман АД, Андреев ДА, Сучкова СА. Немая гипоксемия у пациента с тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией. *Сеченовский вестник.* 2020;11(2):87–91. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>.
Palman AD, Andreev DA, Suchkova SA. Silent hypoxemia in a patient with severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(2):87–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Фан, Г.В. Неклюдова
 Написание текста – Д.В. Фан, Г.В. Неклюдова, З.Г.-М. Берикханов
 Сбор и обработка материала – Д.В. Фан, З.Г.-М. Берикханов
 Обзор литературы – Д.В. Фан, З.Г.-М. Берикханов
 Перевод на английский язык – З.Г.-М. Берикханов
 Анализ материала – Д.В. Фан, Г.В. Неклюдова, С.Н. Авдеев
 Редактирование – Д.В. Фан, З.Г.-М. Берикханов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.В. Неклюдова, С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Devid V. Fan, Galina V. Nekludova
 Text development – Devid V. Fan, Galina V. Nekludova, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov
 Literature review – Devid V. Fan, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov
 Translation into English – Zelimkhan G.-M. Berikkhanov
 Material analysis – Devid V. Fan, Galina V. Nekludova, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov, Sergey N. Avdeev
 Editing – Devid V. Fan, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov
 Approval of the final version of the article – Galina V. Nekludova, Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

Фан Девид Викторович, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; fan_d_v@staff.sechenov.ru

Неклюдова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

Information about authors:

Devid V. Fan, Postgraduate Student of the Department of Pulmonology of Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; fan_d_v@staff.sechenov.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology of Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

Zelimkhan G.-M. Berikkhanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2 of Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru

Sergey N. Avdeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology of Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; avdeev_s_n@staff.sechenov.ru