


# Эффективность применения комбинированного средства 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)

**О.Н. Титова**, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, [titovaon@spb-gmu.ru](mailto:titovaon@spb-gmu.ru)

**Н.А. Кузубова**, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

**Д.Б. Склярва** , <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, [darya\\_sklyarova@mail.ru](mailto:darya_sklyarova@mail.ru)

**А.Л. Александров**, [disovspbmgmu02@mail.ru](mailto:disovspbmgmu02@mail.ru)

**Н.В. Егорова**, [natae@mail.ru](mailto:natae@mail.ru)

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

## Резюме

**Введение.** Перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) способствует усугублению респираторной симптоматики у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в т. ч. влияет на интенсивность и характер кашля. Гипертонический раствор (ГР) положительно влияет на реологические свойства мокроты и мукоцилиарный клиренс. Однако в доступной литературе отсутствуют исследования, посвященные использованию ГР у пациентов, перенесших COVID-19.

**Цель.** Оценить безопасность использования и влияние комбинированного средства 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия на интенсивность и продуктивный характер кашля у пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 больных ХОБЛ тяжелой степени, перенесших COVID-19, в период ремиссии. От получения отрицательного результата ПЦР на SARS-CoV-2 до этапа реабилитации проходило 2–3 нед. Длительность наблюдения пациентов составляла 10 дней. Больные были разделены на две группы: группа 1 (n = 25) – пациенты, получавшие комбинированное средство 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия в виде ингаляций через небулайзер в течение 5 дней дважды в сутки; группа 2 (n = 25) – пациенты, не получавшие данное средство. Проведены оценка выраженности кашля (шкала тяжести кашля; шкала одышки, кашля и мокроты), клинический и биохимический анализы крови, электрокардиограмма, спирометрия.

**Результаты.** У пациентов, получавших комбинированное средство 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия, выявлено достоверное уменьшение выраженности кашля, количества мокроты. Определена тенденция к уменьшению одышки и улучшению качества жизни. Серьезных нежелательных явлений выявлено не было.

**Выводы.** Применение 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия у пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, приводит к уменьшению интенсивности кашля и улучшению отхождения мокроты, что способствует уменьшению выраженности одышки и улучшению качества жизни. Использование средства безопасно и не приводит к клинически значимым нежелательным явлениям.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), новая коронавирусная инфекция, COVID-19, гипертонический раствор, гиалуроновая кислота


**Для цитирования:** Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярва Д.Б., Александров А.Л., Егорова Н.В. Эффективность применения комбинированного средства 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Медицинский совет.* 2021;(16):85–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-85-91>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The effectiveness of combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas in patients with chronic obstructive pulmonary disease who have suffered a new coronavirus infection

**Olga N. Titova**, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, [titovaon@spb-gmu.ru](mailto:titovaon@spb-gmu.ru)

**Natalia A. Kuzubova**, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

**Daria B. Sklyarova** , <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, [darya\\_sklyarova@mail.ru](mailto:darya_sklyarova@mail.ru)

**Albert L. Aleksandrov**, [disovspbmgmu02@mail.ru](mailto:disovspbmgmu02@mail.ru)

**Natalia V. Egorova**, [natae@mail.ru](mailto:natae@mail.ru)

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

**Abstract**

**Introduction.** New coronavirus infection (COVID-19) contributes to the aggravation of respiratory symptoms in patients with COPD, including affecting the intensity and nature of cough. Hypertonic solution (HS) has a positive effect on the rheological properties of sputum and mucociliary clearance. However, there are no studies in the available literature on the use of HS in patients who have undergone COVID-19.

**Goal.** To evaluate the effect of the combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas on the intensity and productive nature of cough in patients with COPD who have undergone a new coronavirus infection and the safety of its use in this cohort of patients.

**Materials and methods.** 50 patients with severe COPD in remission who suffered a new coronavirus infection were examined. The rehabilitation stage of treatment was carried out in the conditions of the pulmonology department. From the moment of receiving the last negative PCR result for SARS-CoV-2 to admission to the hospital for rehabilitation, it took from 2 to 3 weeks. The duration of follow-up of patients was 10 days. The patients were divided into two groups: group 1 (n = 25) – patients who received combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas 7% by inhalation through a nebulizer; group 2 (n = 25) – patients who did not receive combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas. The severity of cough was assessed (cough severity scale; shortness of breath, cough and sputum scale), clinical and biochemical blood tests, ECG, spirometry.

**Results.** In patients treated with combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas, a significant decrease in the severity of cough, the amount of sputum was revealed. The tendency to reduce shortness of breath and improve the quality of life is determined. No serious adverse events were detected when using the drug.

**Conclusions.** The use of the combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas in patients with COPD who have suffered a new coronavirus infection at the rehabilitation stage leads to a decrease in the intensity of cough and improved sputum discharge, which helps to reduce the severity of shortness of breath and improve the quality of life. The use of the drug is safe and does not lead to clinically significant adverse events.

**Keywords:** COPD, new coronavirus infection, COVID-19, hypertonic solution, hyaluronic acid

**For citation:** Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Aleksandrov A.L., Egorova N.V. The effectiveness of combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas in patients with chronic obstructive pulmonary disease who have suffered a new coronavirus infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-85-91>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением легочной функции и являющееся одной из ведущих причин смертности и заболеваемости во всем мире [1]. Поскольку повреждение дыхательных путей при ХОБЛ обычно сочетается с затруднением эвакуации мокроты, увеличивается вероятность присоединения вторичной инфекции, в т. ч. с высокой лекарственной резистентностью [2]. Кроме того, пациенты с ХОБЛ склонны к вирусным заболеваниям [3, 4]. Современные данные показывают, что у больных ХОБЛ повышена легочная экспрессия ACE2, рецептора SARS-CoV-2, обеспечивающего механизм, с помощью которого эти пациенты могут быть более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции COVID-19 [5]. Пациенты с ХОБЛ также демонстрируют признаки дисфункции клеток эндотелия и коагулопатии, которые могут предрасполагать к ухудшению течения и прогноза COVID-19 [6–8]. В настоящее время до конца неизвестно, способствуют ли ингаляционные глюкокортикостероиды, используемые пациентами с ХОБЛ, улучшению прогноза COVID-19 или связаны ли они с худшими клиническими исходами [9]. Хотя имеющиеся данные когортных исследований не свидетельствуют о том, что пациенты с ХОБЛ более подвержены заражению SARS-CoV-2, клинические исходы, включая необходимость искусственной вентиляции легких и смертность, по-видимому, хуже у больных ХОБЛ [10, 11]. Кроме того, перенесенный COVID-19 усугубляет имеющуюся респираторную симптоматику у пациентов с ХОБЛ.

Так, Y. He et al. показали, что кашель, отхаркивание, одышка и усталость чаще встречались у пациентов с ХОБЛ, чем без нее [12].

Хроническая инфекция дыхательных путей, прогрессирующая бронхиальная обструкция, персистирующее нейтрофильное воспаление способствуют развитию нарушений мукоцилиарного клиренса (МК) [13, 14]. Эффективность МК в значительной степени зависит от адекватной гидратации слизи. Эпителиальные клетки дыхательных путей способны поглощать и выделять ионы путем их активного транспорта, движение воды регулируется трансэпителиальными осмотическими градиентами [15]. Нарушение баланса между секрецией и всасыванием приводит к гиперконцентрации слизи. Гиперосмотические растворы способствуют гидратации слизи и улучшению МК [16, 17].

Первые публикации об улучшении МК на фоне использования гипертонического раствора (ГР) появились около 25 лет назад [18]. В дальнейшем было показано, что ГР положительно влияет на реологические свойства мокроты, способствуя ее отхождению [19]. Улучшение МК вследствие использования ГР может быть обусловлено уменьшением вязкости слизи [20], стимулированием кашля [21], увеличением гидратации поверхностей эпителиальных клеток [22] или ингибированием эпителиальных натриевых каналов [23].

В настоящее время 7%-й ГР рекомендован в качестве муколитической терапии для пациентов с муковисцидозом [24]. Кроме того, в литературе широко освещено использование ГР у пациентов с ХОБЛ как в период обо-

стрения заболевания, так и в период ремиссии. Было продемонстрировано увеличение объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) на фоне проведения ингаляций ГР у пациентов с обострением ХОБЛ (n = 83) [25]. Кроме того, показано, что ежедневное длительное (в течение 8 нед.) использование ингаляционного ГР вызывает значительное повышение проходимости бронхов, а также прогрессирующее уменьшение остаточного объема [26].

Однако использование 7%-го ГР может приводить к ряду нежелательных явлений (кашель, бронхоспазм, неприятный вкус), обусловленных раздражающим действием соли [27]. Введение в состав ГР гиалуроновой кислоты (ГК) – гликозамингликана, отвечающего за водный гомеостаз во внеклеточном матриксе, позволило значительно снизить частоту побочных эффектов ГР [28]. В различных *in vitro* и *in vivo* исследованиях были описаны позитивные эффекты ГК, обусловленные ее гидрофильностью и заключающиеся в увеличении гидратации мокроты, улучшении ее транспорта и уменьшении раздражения дыхательных путей [29, 30]. Было показано, что ГК защищает эпителий дыхательных путей от повреждений, вызванных бактериальными инфекциями, не только увлажняя его поверхность, но и способствуя активному заживлению раневых участков поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей [29].

При обострениях ХОБЛ наблюдается обратная значимая корреляция между уровнями гиалуронидазы и ОФВ1, что указывает на то, что увеличение деградации ГК может быть связано со степенью обструкции [31].

Е. Parakonstantinou et al. количественно определили содержание ГК, синтетазы ГК и гиалуронидазы в бронхоальвеолярном лаваже у больных ХОБЛ в состоянии ремиссии (n = 53) и во время обострения (n = 44) и сравнили эти уровни с таковыми у здоровых субъектов. Уровни ГК, синтетазы ГК и гиалуронидазы были значительно выше у пациентов с ХОБЛ как в стабильной фазе, так и во время обострений, по сравнению с группой контроля, что приводило к увеличению количества низкомолекулярных фрагментов ГК [32]. В другом исследовании было продемонстрировано, что концентрации гиалуронидазы-1 в сыворотке крови больных ХОБЛ повышались во время умеренных и тяжелых обострений, но снижались через 4 нед. после острой фазы [31]. Экспериментальные исследования показали, что низкомолекулярные фрагменты ГК стимулируют выработку металлоэластазы альвеолярными макрофагами [32]. Высокомолекулярные фрагменты обладают обратным эффектом. Лабораторные исследования показывают, что ГК связывается с эластичными волокнами, защищая их от эластолиза, возможно, путем образования электростатических или водородных связей между ними [33, 34]. Самоагрегирующаяся природа ГК также предполагает, что как экзогенная, так и нативная ГК могут объединяться с образованием крупных молекулярных комплексов.

Таким образом, и экспериментальные, и клинические исследования продемонстрировали защитный эффект ГК, замедляющий процесс ремоделирования дыхательных путей при ХОБЛ, обусловленный присоединением к эла-

стичным волокнам и защитой их от химического гидролиза эластина панкреатической и нейтрофильной эластазы без химического ингибирования эластаз [35].

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют исследования, посвященные использованию ГР у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

**Цель исследования:** 1) оценить влияние средства Ингасалин® на интенсивность кашля и его продуктивный характер у пациентов с ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19); 2) определить безопасность использования средства Ингасалин® у пациентов с ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 50 больных ХОБЛ тяжелой степени (ОФВ1  $\leq$  50% от должного, ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких)  $<$  0,70) бронхитического фенотипа, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в период ремиссии (66,06  $\pm$  9,97 лет). Лечение COVID-19 у больных проводилось стационарно и соответствовало стандарту действующих на тот момент временных методических рекомендаций лечения COVID-19 (противовирусные препараты, глюкокортикостероиды, антикоагулянты) [36]. Все обследованные пациенты проходили лечение в условиях инфекционного отделения, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, и проведения инвазивной вентиляции легких не требовалось. Все пациенты получали базовую терапию в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ (длительно действующие  $\beta$ 2-агонисты (ДДБА) + длительно действующие холинолитики (ДДХЛ) + ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС)) [37].

На фоне новой коронавирусной инфекции усилился кашель с мокротой, сохранявшийся после выписки из стационара.

Реабилитационный этап лечения проводили в условиях пульмонологического отделения Введенской больницы Санкт-Петербурга. В среднем с момента получения последнего отрицательного результата ПЦР на SARS-CoV-2 до поступления в стационар для реабилитации проходило от 2 до 3 нед. Длительность наблюдения пациентов составляла 10 дней.

Критериями исключения являлись: клинически значимая патология сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в течение 6 мес. до включения, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность III–IV ст.); диагностированные ранее внеоракальные причины кашля (аллергический ринит, гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь, применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, патология верхних дыхательных путей).

Реабилитационные мероприятия после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) включали проведение лечебной физкультуры, физиотерапевтического лечения, массажа.

Больные были разделены на 2 группы: группа 1 – 25 пациентов, получавших комбинированное средство 7%-го ГР хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия в виде ингаляций через небулайзер 2 раза в день в течение 5 дней дважды в сутки; группа 2 – 25 пациентов, которые не получали указанное средство.

Обследование включало в себя анализ жалоб и анамнеза, заполнение опросников выраженности кашля (шкала тяжести кашля; шкала одышки, кашля и мокроты (BCSS)), выраженности одышки mMRC (Modified Medical Research Council). Оценка отхождения мокроты проводилась по градации, использованной в шкале BCSS (от 0 до 4 баллов). Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью CAT-теста (COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) Assessment Test). Оценивались основные показатели жизнедеятельности (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), периферическая капиллярная оксигенация ( $SpO_2$ )), клинический и биохимический анализы крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза, билирубин, креатинин), спирометрия и электрокардиограмма (ЭКГ). Спирометрия проводилась на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких MasterScreen фирмы Erich Jaeger GmbH. Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и Н.А. Зильбером.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows 7.0. Предварительно оценивалось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибок было проведено с помощью описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые группы существенно не различались по возрасту, полу и стажу курения (табл. 1). В группе 1 было 60% мужчин (15) и 40% женщин (10); в группе 2 –

- **Таблица 1.** Характеристика пациентов исследуемых групп
- **Table 1.** Characteristics of patients in the study groups

Параметр	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 25)
Возраст, лет	65,32 ± 11,88	66,8 ± 8,06
Стаж курения, пачко-лет	40,2 ± 13,06	43,64 ± 12,14
% поражения ткани легких по КТ	53,52 ± 11,35	49,0 ± 13,78

68% мужчин (17) и 32% женщин (8). Объем поражения легких вследствие новой коронавирусной инфекции в группах статистически не различался (табл. 1).

У большинства пациентов имела место сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь), не являющаяся клинически значимой на момент обследования. В группе 1 гипертоническая болезнь была у 17 пациентов (68%), в группе 2 – у 20 (79%).

Исходно пациенты 1-й и 2-й групп существенно не различались по параметрам вентиляционной функции легких, прежде всего по ОФВ1 и ФЖЕЛ, и сатурации крови кислородом.

Все пациенты предъявляли жалобы на одышку, возникающую при физической нагрузке, и продуктивный кашель. Полученные баллы CAT-теста (25,12 ± 3,68 в группе 1 и 26,8 ± 4,45 в группе 2) соответствовали сильному влиянию ХОБЛ на качество жизни после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Достоверно значимых изменений показателей функции внешнего дыхания и сатурации крови кислородом через 10 дней после исходной оценки получено не было (табл. 2).

Однако у пациентов, получавших Ингасалин®, отмечалось достоверное уменьшение выраженности кашля на 68% (исходно – 6,48 ± 1,69, через 10 дней – 2,08 ± 0,79) (рис. 1) и количества мокроты на 79% (исходно – 2,92 ± 0,54, через 10 дней – 0,6 ± 0,63) (рис. 2).

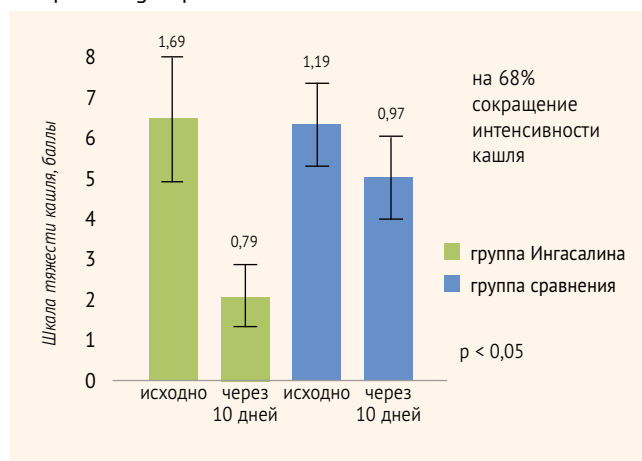
Кроме того, была выявлена тенденция к сокращению одышки и улучшению качества жизни (уменьшение баллов при оценке CAT-теста). Пациенты группы 2 продемонстрировали лишь тенденцию к уменьшению кашля и одышки, улучшению отхождения мокроты (рис. 3).

Клинически значимых изменений в лабораторных показателях (клинический анализ крови, биохимический анализ крови) и ЭКГ за период наблюдения получено не было.

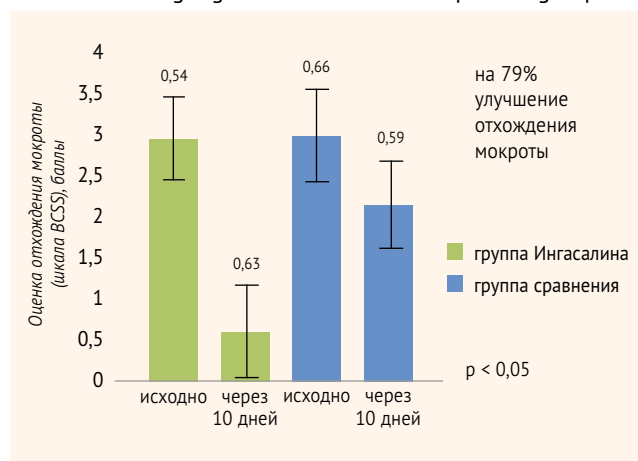
- **Таблица 2.** Показатели вентиляционной функции легких до и после лечения
- **Table 2.** Indicators of pulmonary ventilation before and after treatment

Параметр	Исходно		Через 10 дней	
	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 25)	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 25)
ФЖЕЛ	62,3 ± 13,1	60,6 ± 11,82	64,08 ± 13,73	62,91 ± 11,53
ОФВ1	37,34 ± 6,27	39,91 ± 6,08	39,16 ± 6,26	40,37 ± 6,13
ОФВ1/ФЖЕЛ	52,56 ± 9,21	53,08 ± 8,51	52,89 ± 9,3	54,28 ± 8,53
$SpO_2$ , %	93,02 ± 1,26	93,88 ± 1,47	95,08 ± 1,16	94,92 ± 1,26

- **Рисунок 1.** Динамика выраженности кашля у больных ХОБЛ на фоне применения средства Ингасалин® и в группе сравнения
- **Figure 1.** Dynamics of cough severity in patients with COPD against the background of Ingasalin® treatment and in the comparison group

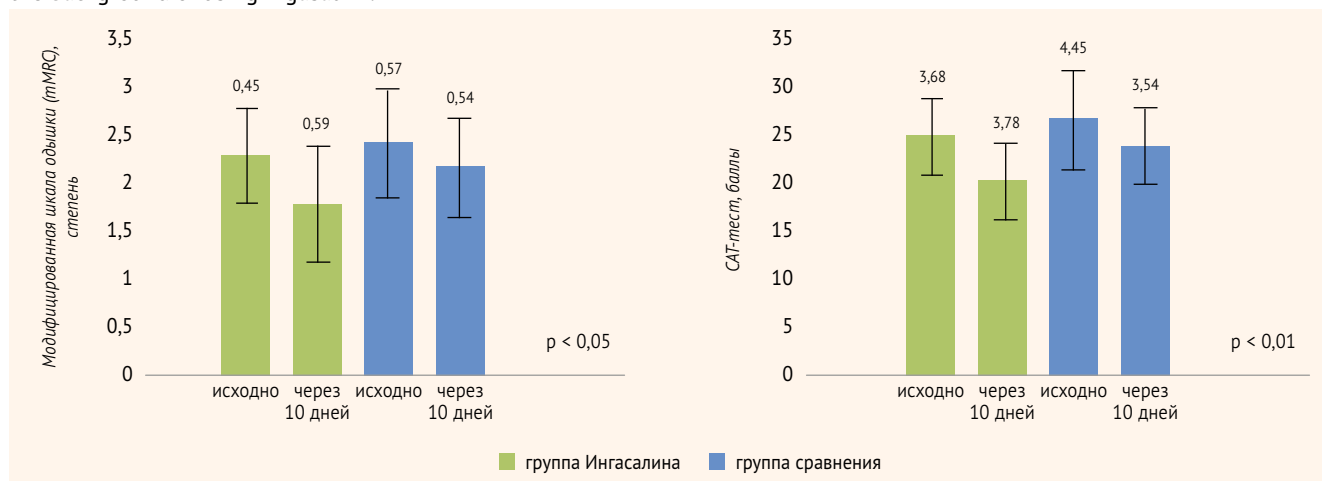


- **Рисунок 2.** Динамика количества мокроты у больных ХОБЛ на фоне применения средства Ингасалин® и в группе сравнения
- **Figure 2.** Dynamics of sputum production in patients with COPD after using Ingasalin® and in the comparison group



- **Рисунок 3.** Динамика клинических параметров (mMRC и CAT-тест) у больных ХОБЛ на фоне применения средства Ингасалин® и в группе сравнения

- **Figure 3.** Dynamics of clinical parameters (mMRC and CAT test) in patients with chronic obstructive pulmonary disease against the background of using Ingasalin®.



- **Таблица 3.** Частота нежелательных явлений среди пациентов, получавших Ингасалин®

- **Table 3.** Frequency of adverse events among patients treated with Ingasalin®


Нежелательное явление	Число пациентов, n (%)
Першение в горле после каждой ингаляции	1 (4%)
Приступообразный сухой кашель	1 (4%)
Тошнота	1 (4%)

При оценке безопасности средства Ингасалин® серьезных нежелательных явлений выявлено не было. За период наблюдения у трех пациентов (12%), получавших Ингасалин®, были отмечены следующие нежелательные явления: першение в горле после каждой ингаляции, продолжающееся до 5 мин, появление приступообразного сухого кашля после первой ингаляции (остальные 8 уже не вызывали респираторных жалоб), тошнота после первой ингаляции (табл. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение средства Ингасалин® у пациентов с ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), на этапе реабилитации приводит к уменьшению интенсивности кашля на 68% и улучшению отхождения мокроты на 79%, что способствует уменьшению выраженности одышки и улучшению качества жизни.

Использование средства Ингасалин® у пациентов с ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), безопасно и не приводит к нежелательным явлениям.

Ингасалин® может быть рекомендован к использованию у больных ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), для сокращения интенсивности кашля и улучшения выведения вязкой мокроты. 

Поступила / Received 18.08.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021  
Принята в печать / Accepted 24.09.2021

- Szalontai K., Gémes N., Furák J., Varga T., Neuperger P., Balog J.Á. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer. *J Clin Med*. 2021;10(13):2889. <https://doi.org/10.3390/jcm10132889>.
- Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R., Wilks M., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006;129(2):317–324. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.317>.
- George S.N., Garcha D.S., Mackay A.J., Patel A.R.C., Singh R., Sapsford R.J. et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2014;44(1):87–96. <https://doi.org/10.1183/09031936.00223113>.
- Bafadhel M., McKenna S., Terry S., Mistry V., Reid C., Haldar P. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662–671. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597oc>.
- Smith J.C., Sausville E.L., Girish V., Yuan M.L., Vasudevan A., John K.M., Sheltzer J.M. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell*. 2020;53(5):514.e3–529.e3. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>.
- Kasahara Y., Tuder R.M., Cool C.D., Lynch D.A., Flores S.C., Voelkel N.F. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt. 1):737–744. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2002117>.
- Minakata Y., Nakanishi M., Hirano T., Matsunaga K., Yamagata T., Ichinose M. Microvascular hyperpermeability in COPD airways. *Thorax*. 2005;60(10):882. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045765>.
- Vaidyula V.R., Criner G.J., Grabianowski C., Rao A.K. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res*. 2009;124(3):259–261. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.12.030>.
- Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001009. <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>.
- Bartoletti M., Giannella M., Scudeller L., Tedeschi S., Rinaldi M., Bussini L. et al. Predictors of severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: development and validation of a prediction model (PREDI-CO study). *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1545–1553. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.003>.
- Palmieri L., Vanacore N., Donfrancesco C., Lo Noce C., Canevelli M., Punzo O. et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Individuals Dying With COVID-19 by Age Group in Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(9):1796–1800. <https://doi.org/10.1093/geronl/aa146>.
- He Y., Xie M., Zhao J., Liu X. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Severe COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Med Sci Monit*. 2020;26:e927212. <https://doi.org/10.12659/msm.927212>.
- Петрова Д.В., Рудакова Д.М., Реуцкая Е.М., Петаева Е.М., Соснова О.Л., Михель С.Д. и др. Опыт применения ингаляционного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2016;4(4):65–69. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_4\\_2016\\_65.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_65.pdf).
- Симонова О.И., Горинова Ю.В. Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(6):631–634. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1662>.
- Симонова О.И., Горинова Ю.В., Бакрадзе М.Д. Эффективность ингаляций гипертонического раствора у детей с бронхитами и бронхиолитами. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(4):33–39. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1082>.
- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Кондратьева Е.И., Горинова Ю.В., Зоненко О.Г. и др. Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2018;(21):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X.2018-21-72-77>.
- Graeber S.Y., Zhou-Suckow Z., Schattner J., Hirtz S., Boucher R.C., Mall M.A. Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(3):410–417. <https://doi.org/10.1165/ajrccm.2013-0050oc>.
- Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A., Wong A.G., Bailey D.L., Bautovich G.J. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(10):900–903. <https://doi.org/10.1136/thx.52.10.900>.
- Henke M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(1):24–29. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2007.02.009>.
- King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):173–177. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9512074>.
- Rodwell L.T., Anderson S.D. Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(5):282–289. [https://doi.org/10.1002\(sici\)1099-0496\(199605\)21:5<3282::aid-ppu13%3E3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002(sici)1099-0496(199605)21:5<3282::aid-ppu13%3E3.0.co;2-p).
- Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241–250. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043891>.
- Goralski J.L., Wu D., Thelin W.R., Boucher R.C., Button B. The in vitro effect of nebulized hypertonic saline on human bronchial epithelium. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702652. <https://doi.org/10.1183/13993003.02652-2017>.
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1 Suppl):S23–S42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
- Gao P., Gibson P.G., Zhang J., He X., Hao Y., Li P., Liu H. The safety of sputum induction in adults with acute exacerbation of COPD. *Clin Respir J*. 2013;7(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699x.2012.00291.x>.
- Allegra L., Della Patrona S., Petrigli G. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(207):385–401. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1_17).
- Máiz Carro L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells*. 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
- Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A., Di Pasqua A., Ferri P., Sibiano M. et al. Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther*. 2010;27(11):870–878. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0076-8>.
- Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1169–1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.200205-449pp>.
- Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M., Liu M. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;225(1):65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1373.2000.22508.x>.
- Papakonstantinou E., Bonovolias I., Roth M., Tamm M., Schumann D., Baty F. et al. Serum levels of hyaluronic acid are associated with COPD severity and predict survival. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801183. <https://doi.org/10.1183/13993003.01183-2018>.
- Papakonstantinou E., Roth M., Klagas I., Karakiulakis G., Tamm M., Stolz D. COPD exacerbations are associated with proinflammatory degradation of hyaluronic acid. *Chest*. 2015;148(6):1497–1507. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0153>.
- Cantor J.O., Cerreta J.M., Ochoa M., Ma S., Chow T., Grunig G., Turino G.M. Aerosolized hyaluronan limits airspace enlargement in a mouse model of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema. *Exp Lung Res*. 2005;31(4):417–430. <https://doi.org/10.1080/01902140590918669>.
- Cantor J.O., Cerreta J.M., Ochoa M., Ma S., Liu M., Turino G.M. Therapeutic effects of hyaluronan on smoke-induced elastic fiber injury: Does delayed treatment affect efficacy? *Lung*. 2011;189(1):51–56. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9271-2>.
- Cantor J.O., Cerreta J.M., Armand G., Turino G.M. Aerosolized hyaluronic acid decreases alveolar injury induced by human neutrophil elastase. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;217(4):471–475. <https://doi.org/10.3181/00379727-217-44260>.
- Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). М.; 2021. 225 с. Режим доступа: [https://stopkoronavirus.pf/ai/doc/872/attach/Bmr\\_COVID-19\\_compressed.pdf](https://stopkoronavirus.pf/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf).
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2).

## References

- Szalontai K., Gémes N., Furák J., Varga T., Neuperger P., Balog J.Á. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer. *J Clin Med*. 2021;10(13):2889. <https://doi.org/10.3390/jcm10132889>.
- Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R., Wilks M., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006;129(2):317–324. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.317>.
- George S.N., Garcha D.S., Mackay A.J., Patel A.R.C., Singh R., Sapsford R.J. et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2014;44(1):87–96. <https://doi.org/10.1183/09031936.00223113>.
- Bafadhel M., McKenna S., Terry S., Mistry V., Reid C., Haldar P. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662–671. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597oc>.
- Smith J.C., Sausville E.L., Girish V., Yuan M.L., Vasudevan A., John K.M., Sheltzer J.M. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell*. 2020;53(5):514.e3–529.e3. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>.
- Kasahara Y., Tuder R.M., Cool C.D., Lynch D.A., Flores S.C., Voelkel N.F. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt. 1):737–744. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2002117>.
- Minakata Y., Nakanishi M., Hirano T., Matsunaga K., Yamagata T., Ichinose M. Microvascular hyperpermeability in COPD airways. *Thorax*. 2005;60(10):882. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045765>.
- Vaidyula V.R., Criner G.J., Grabianowski C., Rao A.K. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res*. 2009;124(3):259–261. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.12.030>.
- Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001009. <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>.

10. Bartoletti M., Giannella M., Scudeller L., Tedeschi S., Rinaldi M., Bussini L. et al. Predictors of severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: development and validation of a prediction model (PREDI-CO study). *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11):1545–1553. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.005>.
11. Palmieri L., Vanacore N., Donfrancesco C., Lo Noce C., Canevelli M., Punzo O. et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Individuals Dying With COVID-19 by Age Group in Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(9):1796–1800. <https://doi.org/10.1093/geron/glaa146>.
12. He Y., Xie M., Zhao J., Liu X. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Severe COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Med Sci Monit.* 2020;26:e927212. <https://doi.org/10.12659/msm.927212>.
13. Petrova D.V., Rudakova D.M., Reutskaya E.M., Petaeva E.M., Sosnova O.L., Michel S.D. et al. The use of inhaled hypertonic saline and hyaluronic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2016;4(4):65–69. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_4\\_2016\\_65.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_65.pdf).
14. Simonova O.I., Gorinova Yu.V. New form of hypertonic solution for nebulization therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2016;15(6):631–634. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1662>.
15. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Bakradze M.D. Efficiency of hypertonic solution inhalation in children with bronchitis and bronchiolitis. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(4):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1082>.
16. Krasovsky S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V., Kondratieva E.I., Gorinova Yu.V., Zonenko O.G. et al. Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0.1% hyaluronic acid in therapy of adults with cystic fibrosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;21(1):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-72-77>.
17. Graeber S.Y., Zhou-Suckow Z., Schatterny J., Hirtz S., Boucher R.C., Mall M.A. Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;49(3):410–417. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0050oc>.
18. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A., Wong A.G., Bailey D.L., Bautovich G.J. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(10):900–903. <https://doi.org/10.1136/thx.52.10.900>.
19. Henke M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(1):24–29. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2007.02.009>.
20. King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):173–177. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9512074>.
21. Rodwell L.T., Anderson S.D. Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21(5):282–289. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0496\(199605\)21:5%3C282::aid-ppul3%3E3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199605)21:5%3C282::aid-ppul3%3E3.0.co;2-p).
22. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med.* 2006;354(3):241–250. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043891>.
23. Goralski J.L., Wu D., Thelin W.R., Boucher R.C., Button B. The *in vitro* effect of nebulized hypertonic saline on human bronchial epithelium. *Eur Respir J.* 2018;51(5):1702652. <https://doi.org/10.1183/13993003.02652-2017>.
24. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13(1 Suppl.):S23–S42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
25. Gao P., Gibson P.G., Zhang J., He X., Hao Y., Li P., Liu H. The safety of sputum induction in adults with acute exacerbation of COPD. *Clin Respir J.* 2013;7(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699x.2012.00291.x>.
26. Allegra L., Della Patrona S., Petrigli G. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(207):385–401. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1_17).
27. Máiz Carro L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells.* 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
28. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A., Di Pasqua A., Ferri P., Siano M. et al. Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther.* 2010;27(11):870–878. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0076-8>.
29. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1169–1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.200205-449pp>.
30. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M., Liu M. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement *in vivo*. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;225(1):65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1373.2000.22508.x>.
31. Papakonstantinou E., Bonovolias I., Roth M., Tamm M., Schumann D., Baty F. et al. Serum levels of hyaluronic acid are associated with COPD severity and predict survival. *Eur Respir J.* 2019;53(3):1801183. <https://doi.org/10.1183/13993003.01183-2018>.
32. Papakonstantinou E., Roth M., Klagas I., Karakioulakis G., Tamm M., Stolz D. COPD exacerbations are associated with proinflammatory degradation of hyaluronic acid. *Chest.* 2015;148(6):1497–1507. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0153>.
33. Cantor J.O., Cerreta J.M., Ochoa M., Ma S., Chow T., Grunig G., Turino G.M. Aerosolized hyaluronan limits airspace enlargement in a mouse model of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema. *Exp Lung Res.* 2005;31(4):417–430. <https://doi.org/10.1080/01902140590918669>.
34. Cantor J.O., Cerreta J.M., Ochoa M., Ma S., Liu M., Turino G.M. Therapeutic effects of hyaluronan on smoke-induced elastic fiber injury: Does delayed treatment affect efficacy? *Lung.* 2011;189(1):51–56. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9271-2>.
35. Cantor J.O., Cerreta J.M., Armand G., Turino G.M. Aerosolized hyaluronic acid decreases alveolar injury induced by human neutrophil elastase. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217(4):471–475. <https://doi.org/10.3181/00379727-217-44260>.
36. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranova A.A., Baranova N.N. et al. *Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021).* Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: [https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr\\_COVID-19\\_compressed.pdf](https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf).
37. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. *Chronic obstructive pulmonary disease: clinical recommendations.* Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2).

### Информация об авторах:

**Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; [titovaon@spb-gmu.ru](mailto:titovaon@spb-gmu.ru)

**Кузубова Наталия Анатольевна**, д.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

**СклярOVA Дарья Борисовна**, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; [darya\\_skyarova@mail.ru](mailto:darya_skyarova@mail.ru)

**Александров Альберт Леонидович**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; [dissovsrbgmu02@mail.ru](mailto:dissovsrbgmu02@mail.ru)

**Егорова Наталья Владимировна**, научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; [natae@mail.ru](mailto:natae@mail.ru)

### Information about the authors:

**Olga N. Titova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; [titovaon@spb-gmu.ru](mailto:titovaon@spb-gmu.ru)

**Natalia A. Kuzubova**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

**Daria B. Sklyarova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; [darya\\_skyarova@mail.ru](mailto:darya_skyarova@mail.ru)

**Albert L. Aleksandrov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Pathology of the Respiratory System, Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; [dissovsrbgmu02@mail.ru](mailto:dissovsrbgmu02@mail.ru)

**Natalia V. Egorova**, Researcher of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; [natae@mail.ru](mailto:natae@mail.ru)