

НАО «Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова»

УДК 616.24-036.12-073.756.8

На правах рукописи

ФИЛИППЕНКО ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**«Оценка количественных и качественных характеристик хронической
обструктивной болезни легких с использованием мультиспиральной
компьютерной томографии высокого разрешения»**

8D10103 - «Медицина»

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:

д.м.н., профессор Жолдыбай Ж.Ж.

д.м.н., профессор Касенова С.Л.

Зарубежный консультант:

Associate Professor, MD Marianna Zagurovskaya

Республика Казахстан
г. Алматы, 2025 г.

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (обзор литературы)	12
1.1 Эпидемиологические особенности хронической обструктивной болезни легких	12
1.2 Факторы риска и патогенез синдрома бронхиальной обструкции при хронической обструктивной болезни легких	14
1.3 Исследование функции внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких	17
1.4 Современные возможности лучевых методов исследования в диагностике хронической обструктивной болезни легких	19
1.5 Мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения в диагностике хронической обструктивной болезни легких в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией	28
2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Дизайн исследования	32
2.2 Материал исследования	35
2.3 Методы исследования	40
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	44
3.1 Результаты оценки количественных и качественных характеристик хронической обструктивной болезни легких с использованием мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения	44
3.2 Результаты применения компьютер-ассистированной диагностики в интегральной оценке тяжести хронической обструктивной болезни легких	62
3.3 Результаты исследования сочетания хронической обструктивной болезни легких и COVID-19 ассоциированной пневмонии	79
4 ОБСУЖДЕНИЕ	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	102
ПРИЛОЖЕНИЯ	117

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы:

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-275/2020 об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности»;

2. Клинический протокол диагностики и лечения «Хронической обструктивной болезни легких» одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 16 сентября 2022 года, протокол №169;

3. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, принята на 18-ой генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применены следующие термины с соответствующими определениями:

Волюметрия - метод измерения объема

Гиперинфляция легких - повышение воздушности легочной ткани

Денситометрия - измерение плотности

Морфометрия - количественная оценка параметров

Объемный рендеринг - техника, используемая для получения плоского изображения трехмерного дискретного набора данных

Симптом «булыжная мостовая» - одновременное утолщение междольковых и внутридольковых перегородок внутри участка уплотнения легочной ткани по типу «матовое стекло»

Симптом «воздушная бронхограмма» - наличие воздуха в просвете бронха на фоне консолидации

Симптом «воздушная ловушка» - задержка воздуха в дистальных отделах легочной ткани при сканировании в конце глубокого выдоха

Симптом «матовое стекло» - незначительное повышение плотности легочной ткани при сохранении видимости стенок сосудов и бронхов в зоне патологических изменений

Симптом «мозаичная перфузия» - чередование в легком участков повышенной, неизменной и пониженной плотности

Симптом «обратное гало» - ограниченный участок уплотнения легочной ткани по типу «матовое стекло», окруженный полностью или частично полосой (линией) консолидации

Симптом «перстня» - сочетание двух поперечных сечений, расширенного бронха и неизменной легочной артерии

Спирометрия - неинвазивный метод исследования функции внешнего дыхания

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией - метод амплификации специфического фрагмента рибонуклеиновой кислоты

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

CAT	- COPD Assessment Test
COPD	- chronic obstructive pulmonary disease
COVID-19	- коронавирусная инфекция 2019 года (Coronavirus Disease 2019)
GOLD	- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HU	- Hounsfield Units
mMRC	- modified Medical Research Council Dyspnea Scale
SARS-CoV-2	- коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2)
SpO ₂	- уровень насыщения артериальной крови кислородом
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
Ао	- аорта
АПФ-2	- ангиотензинпревращающий фермент 2
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АФК	- активные формы кислорода
ВВП	- валовый внутренний продукт
ДИ	- доверительный интервал
КТ	- компьютерная томография
КТВР	- компьютерная томография высокого разрешения
КТ ОГК	- компьютерная томография органов грудной клетки
ЛА	- легочная артерия
ЛА/Ао	- соотношение легочная артерия/аорта
МСКТ ВР	- мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения
МСКТ ВР ОГК	- мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки
ОГК	- органы грудной клетки
ОР	- относительный риск
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ	- отношение шансов
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой, как в Казахстане, так и в мире из-за высоких показателей заболеваемости и смертности среди населения трудоспособного возраста. Согласно данным Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), ХОБЛ является одной из трех ведущих причин смертности в мире, при этом 90% приходится на страны с низким и средним уровнем валового внутреннего продукта (ВВП) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в странах с высоким ВВП более 70% случаев ХОБЛ связаны с табакокурением, в то время как в странах с низким и средним ВВП наряду с курением важным фактором риска является загрязнение воздуха [2].

Казахстан относится к странам с высокой заболеваемостью (720,61 случаев на 100 тыс. населения) и смертностью (68,18 случаев на 100 тыс. населения) от ХОБЛ, вызванной загрязнением окружающей среды (7,6-47,11 случаев на 100 тыс. населения) [3,4]. В 2018 году на территориях трех стран Содружества Независимых Государств (Азербайджан, Казахстан, Украина) проведено исследование «Chronic Obstructive REspiratory diseases in CIS countries». Результаты исследования в Казахстане продемонстрировали распространенность ХОБЛ: ранее диагностированной - 13,8 случаев на 1000 человек, впервые диагностированной - 66,7 случаев на 1000 человек [5].

Диагностика ХОБЛ заключается в выявлении стойкого ограничения воздушного потока методом спирометрии, который отражает степень обструкции в крупных и мелких дыхательных путях [6]. Комиссией журнала «Lancet» по ХОБЛ (2022) определена низкая чувствительность спирометрии с бронходилатационным тестом к ранним патологическим изменениям легких, неоднозначная интерпретация результатов, отсутствие возможности прогнозирования заболевания [7].

Методы визуальной диагностики, такие как компьютерная томография органов грудной клетки, позволила определять структурные изменения легких, характерных для ХОБЛ, при отсутствии ограничения воздушного потока по данным спирометрии. Результаты перекрестного обсервационного исследования «COPDGene» указывают на возможность использования компьютерной томографии органов грудной клетки для раннего выявления ХОБЛ [8].

Научно-технический прогресс в области медицины позволил интегрировать системы компьютер-ассистированной диагностики с методами медицинской визуализации, в том числе с компьютерной томографией, что предполагает улучшение диагностики ХОБЛ, и исследования в этом направлении продолжаются [9,10,11].

Одной из причин обострений ХОБЛ являются вирусные респираторные инфекции (риновирус, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус,

вирус парагриппа, коронавирус, метапневмовирус и аденовирус) [12]. Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, значительно повлияла на общественное здоровье по всему миру, в особенности на людей с ХОБЛ [13,14]. Существуют определенные трудности в диагностике и дифференциальной диагностике изменений легких при ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией, так как органом мишенью при обоих патологических процессах являются легкие [15]. Диагностика ХОБЛ при сочетании с COVID-19 осложняется мультиморбидностью [16].

Таким образом, учитывая социально-экономический ущерб хронической обструктивной болезни легких, необходимо определить потенциально возможные диагностические критерии хронической обструктивной болезни легких для своевременной диагностики и выбора адекватной терапии данного заболевания. Интеграция искусственного интеллекта с компьютерной томографией может стать диагностическим инструментом для определения тяжести заболевания, распространенности и динамики патологических процессов в легких при хронической обструктивной болезни легких. Учитывая противоречивые результаты исследований о влиянии хронической обструктивной болезни легких на течение COVID-19-ассоциированной пневмонии, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Цель исследования - совершенствование диагностики хронической обструктивной болезни легких с применением мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения.

Задачи исследования:

1. Изучить количественные и качественные изменения бронхов при хронической обструктивной болезни легких методом мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения.
2. Оценить паренхиматозные изменения легких на мультиспиральных компьютерных томограммах высокого разрешения при хронической обструктивной болезни легких.
3. Определить возможности автоматизированной компьютерно-томографической морфометрии с цветовым картированием в диагностике изменений легочной паренхимы, влияющих на интегральную оценку тяжести хронической обструктивной болезни легких.
4. Провести анализ клинико-диагностических показателей хронической обструктивной болезни легких при сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Научная новизна:

Впервые оценена МСКТ ВР семиотика ремоделирования дыхательных путей и изменений легочной паренхимы при хронической обструктивной болезни легких, позволяющая улучшить своевременную диагностику, с последующим выбором адекватной терапии (**Патент на полезную модель**).

Впервые определены возможности автоматизированной компьютерно-томографической морфометрии с цветовым картированием в оценке

патологических изменений легочной паренхимы, имеющих значение для интегральной оценки тяжести хронической обструктивной болезни легких и прогнозирования развития эмфиземы.

Впервые изучены МСКТ ВР особенности радиологических изменений хронической обструктивной болезни легких при сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией, определяющие выбор персонализированного лечения (статья WoS и Scopus).

Практическая значимость:

Применение мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения с оценкой количественных и качественных характеристик изменений бронхов и легочной паренхимы улучшит своевременную диагностику хронической обструктивной болезни легких, с последующим выбором адекватной терапии.

Автоматизированная компьютерно-томографическая морфометрия легких с цветовым картированием улучшит оценку эмфиземы и ее предикторов при хронической обструктивной болезни легких, с последующей объективизацией данных и мониторингом прогрессирования эмфиземы.

Методы исследования: Мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки (64-срезовый МСКТ ВР); статистический анализ.

Объект исследования:

1. 102 пациента с установленным диагнозом хронической обструктивной болезни легких по данным спирометрии.

2. 281 пациент с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (по данным ПЦР с обратной транскрипцией) и МСКТ ВР признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии, из них 50 пациентов с МСКТ ВР признаками хронической обструктивной болезни легких.

Основные положения, выносимые на защиту:

Мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения информативный метод диагностики количественных и качественных характеристик ремоделирования дыхательных путей и изменений легочной паренхимы, патогномичных для хронической обструктивной болезни легких и коррелирующих с объемом форсированного выдоха за 1 секунду.

Автоматизированная компьютерно-томографическая морфометрия легких с цветовым картированием информативный метод диагностики эмфиземы и ее предикторов, коррелирующих с интегральной оценкой тяжести хронической обструктивной болезни легких.

Хроническая обструктивная болезнь легких при сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией характеризуется радиологической картиной с минимальным объемом поражения односторонней локализации, лимфаденопатией средостения и высокими показателями смертности.

Апробация результатов диссертации:

Основные положения и результаты диссертации доложены на:

1. Семинар ПУЗ ХОБЛ, г. Алматы, Казахстан, 13 ноября 2019 г.;

2. Международный объединенный виртуальный конгресс «Аллергология, иммунология и респираторная медицина в период пандемии» посвященный 90-летию Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, 25-27 сентября 2020 г.;

3. IX Евразийский радиологический форум, г. Нур-Султан, Казахстан, 9 октября 2021 г.;

4. Научно-практическая конференция «Обструктивный синдром в практике врача терапевта», г. Алматы, Казахстан, 25 мая 2022 г.;

5. I Национальный конгресс респираторной медицины, г. Нур-Султан, Казахстан, 3-5 ноября 2022 г.;

6. Расширенное заседание кафедры «Визуальная диагностика» КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, протокол №12 от 05.06.2024 г.

Сведения о внедрении:

1. «Способ диагностики ранних паренхиматозных изменений при хронической обструктивной болезни легких» внедрен в клиническую практику АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы, Казахстан (акт внедрения №1-2024) (приложение А);

2. «Способ диагностики ранних паренхиматозных изменений при хронической обструктивной болезни легких» внедрен в клиническую практику КГП на ПХВ «Карасайская клиническая многопрофильная центральная районная больница», г. Каскелен, Казахстан (акт внедрения №2-2024) (приложение А).

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из которых:

- 1 статья в журнале, входящем в международную базу данных Scopus и Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics);
- 6 статей в журналах, рекомендуемых КОКСНВО МНВО РК;
- 2 тезиса в материалах международных научно-практических конференций;
- Патент на полезную модель РК №9683 от 25.07.2024 г. «Способ диагностики патологического процесса на фоне хронической обструктивной болезни легких» (приложение Б);
- Методические рекомендации «Лучевая диагностика COVID-19 ассоциированной пневмонии», 2021 год, 42 стр. (приложение В);
- Методические рекомендации «Радиологическая диагностика хронической обструктивной болезни легких», 2025 год, 35 стр. (приложение В).

1. Filippenko Ye.V., Zagurovskaya M., Abdrakhmanova A., Kassenova S., Zhakenova Zh., Aimakhanova A., Zholdybay Zh. Impact of COPD on clinical and CT characteristics of COVID-19-associated pneumonia: single tertiary center experience. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine 53, 245 (2022). doi: 10.1186/s43055-022-00932-8 (32 перцентиль - Scopus, Q4 -WoS).

2. Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж., Касенова С.Л., Жакенова Ж.К., Аманкулов Ж.М., Айнакулова А.С., Ашимбеков С.Ж., Мустапаева А.А. Мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения в оценке количественных и качественных характеристик хронической обструктивной

болезни легких. Фтизиопульмонология №1 (47), 2025 г. Стр. 162-171. doi: 10.26212/2227-1937.2025.73.81.019.

3. Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Захырова Х. Роль компьютерной томографии в диагностике ХОБЛ (обзор литературы). Вестник КазНМУ, №1, 2018 г. Стр. 22-26.

4. Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Ахметова Г.С., Шуленбаева А. Сочетание хронической обструктивной болезни и рака легких при компьютерной томографии (обзор литературы). Онкология и радиология Казахстана, №1, 2018 г. Стр. 50-54.

5. Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Касенова С.Л., Есбаева Ф.Ш. Информативность мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). Вестник КазНМУ, №2, 2020 г. Стр. 143-147.

6. Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Касенова С.Л., Аманкулова Ж.Б. Изучение изменений в легких при хронической обструктивной болезни методом мультиспиральной компьютерной томографии, как прогностических факторов развития рака легких (обзор литературы). Вестник Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. №3, 2020 г. Стр. 60-64.

7. Филиппенко Е.В., Аманкулов Ж.М., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Панина А.С., Касенова С.Л. Компьютерно-томографические особенности хронической обструктивной болезни легких в сочетании с раком легкого. Онкология и радиология Казахстана, №1 (63) 2022 г. Стр. 29-33. doi: 10.52532/2521-6414-2022-1-63-29-33.

8. Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж., Касенова С.Л., Жакенова Ж.К. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике хронической обструктивной болезни легких. Сборник тезисов Конгресса Российского Общества Рентгенологов и Радиологов. 9-11 ноября 2020 г. Стр. 194-195.

9. Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж., Касенова С.Л., Жакенова Ж.К., Ашимбеков С.Ж. Компьютерно-томографическая картина COVID-19 ассоциированной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Сборник тезисов. VIII Международный конгресс и школа для врачей Кардиоторакальная радиология - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2021 г. Стр. 94-96.

Личный вклад докторанта: все результаты, представленные в диссертационной работе и имеющие научную новизну, получены автором лично. Автором лично проведены оценка МСКТ ВР исследований органов грудной клетки и автоматизированная МСКТ ВР морфометрия легких с цветовым картированием, а также статистический анализ данных.

Третья задача исследования выполнена в рамках внутривузовского гранта «Характеристика клинико-эпидемиологических особенностей инфекций, вызванных COVID-19 у лиц взрослого и детского населения г. Алматы

(ретроспективное исследование)» 2021-2022г., регистрационный номер 0122РКИ0047 (приложение Г).

Объем и структура диссертации:

Диссертационная работа изложена на 126 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, включающего выводы и список литературы. Работа иллюстрирована 50 рисунками, 7 таблицами. Библиографический указатель включает 181 источник.

1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (обзор литературы)

1.1 Эпидемиологические особенности хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой разнородное, долгосрочное заболевание, проявляющееся постоянной одышкой, частым кашлем с мокротой и периодическими обострениями. Патология обусловлена структурными изменениями как в бронхах (бронхит, бронхиолит), так и в альвеолах (эмфизема), что приводит к необратимым нарушениям дыхательной функции [1].

Распространенность. ХОБЛ является серьезной глобальной проблемой здравоохранения из-за ее высокой распространенности, роста заболеваемости (частично связанного со старением населения) и связанных с этим личных, социальных и экономических затрат [1]. В 1998 году на мировой арене зародилась Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD) с целью повышения качества диагностики, назначения терапии и профилактических мероприятий для пациентов с данным заболеванием. Согласно отчетам GOLD, более чем 384 миллиона человек в возрасте старше 40 лет страдают ХОБЛ по всему миру [1]. Важно отметить существенные различия в распространенности ХОБЛ в разных странах, что обусловлено выбором методов диагностики и классификации. Varmaghani M. и соавторы (2019) описывают распространенность ХОБЛ в мире - более 12%. У 44,16% выявлена легкая степень ХОБЛ, у 44,22% - умеренная степень, а в остальном случае - тяжелая степень ХОБЛ [17]. Scoditti E. и соавторы (2019) сообщают, что в странах с высоким ВВП 65 миллионов человек имеют ХОБЛ от умеренной до тяжелой степени. Однако значительная часть ХОБЛ во всем мире может быть не диагностирована, в основном в странах с низким и средним ВВП [18].

Safiri S. и соавторы (2019) провели систематический анализ проекта «Global Burden of Disease 2019», охватывающего 204 страны и территории с 1990 года по 2019 год. Стандартизированная по возрасту распространенность ХОБЛ (на 100 000 человек) в мире с 1990 года по 2019 год составляет: Центральная Латинская Америка - 2186,5; Западная Европа - 3017,5; Центральная Европа - 2427,4; Восточная Европа - 1821,5; Центральная Азия - 2257,2; Восточная Азия - 2396,1; Северная Африка и Ближний Восток - 2333,9 случаев [19]. Согласно официальной статистике США, в 2020 году было зарегистрировано 12,5 миллиона случаев ХОБЛ или 5,0% взрослого населения [20]. Данные распространенности ХОБЛ с поправкой на возраст среди взрослого населения США в возрасте ≥ 18 лет варьировали в зависимости от штата, от 3,2% на Гавайях до 11,9% в Западной Вирджинии [21]. По данным общенациональной оценки распространенности ХОБЛ в Китае, предполагаемая стандартизированная распространенность заболевания составляет 13,6% [22]. В 12 регионах Российской Федерации, согласно данным популяционного

эпидемиологического исследования в рамках программы «Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases» (GARD), распространенность ХОБЛ, установленная с помощью спирометрии, составила 15,3% в общей популяции и 21,8% среди лиц с респираторными симптомами [23].

Согласно данным республиканского центра развития здравоохранения (РЦРЗ) за 2016 год, в Республике Казахстан зарегистрировано 80 503 случаев ХОБЛ, при этом на диспансерном учете находятся только 32 339 человек. По данным Зейтказиевой С.М. и соавторов (2018), распространенность ХОБЛ в Казахстане варьируется от 360 до 500 случаев на 100 000 населения старше 18 лет [24]. В Павлодарской области, согласно результатам обследования пациентов с применением опросника GOLD, 13,8% респондентов, вероятно, имели диагноз ХОБЛ. В старших возрастных категориях наблюдается рост частоты ХОБЛ: 8% среди людей в возрасте от 50 до 59 лет, а 27,8% среди тех, кто находится в возрастном диапазоне от 60 до 69 лет. В Туркестанской области среди людей старше 65 лет заболеваемость ХОБЛ достигла 25,8%, что составляет значительную часть от общего количества респондентов [24]. В 2018 году на территориях трех стран Содружества Независимых Государств (Азербайджан, Казахстан, Украина) было проведено исследование «Chronic Obstructive REspiratory diseases in CIS countries». Исследование показало: при учете уже известных случаев ХОБЛ в Казахстане частота составила 13,8 случаев на 1000 человек. Однако, после массового проведения спирометрии, число выявленных заболеваний значительно возросло до 66,7 случаев на 1000 человек, что демонстрирует гораздо более широкую распространенность ХОБЛ. [5].

В 2018 году Ntritsos G. и соавторы провели метаанализ и систематический обзор, посвященный гендерным различиям в распространенности ХОБЛ. Итоговый анализ более 150 научных работ показал, что ХОБЛ диагностируется у 9,2% мужчин и у 6,2% женщин. В развитых странах и странах с высоким ВВП гендерные различия не имели статистической значимости [25]. Тем не менее у женщин самая высокая распространенность ХОБЛ наблюдалась в Северной Америке (8,07% против 7,30%) и в городских условиях (13,0% против 8,34%) [1].

Смертность. ХОБЛ занимает одну из трех главенствующих позиций среди причин смерти во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 году заболевание стало причиной смерти для 3,5 миллионов человек, занимая третье место в списке смертности после ишемической болезни сердца и инсультов [2]. 90% смертей наблюдается в странах с низким и средним ВВП, при этом от осложнений погибает около 3 миллиона человек [1,26]. Проведенный систематический анализ Safiri S. и соавторами (2019) проекта «Global Burden of Disease 2019» выявил стандартизированную по возрасту смертность от ХОБЛ (на 100 000 человек): Центральная Латинская Америка - 29,2; Западная Европа - 3017,5; Центральная Европа - 2427,4; Восточная Европа - 1821,5; Центральная Азия - 2257,2; Восточная Азия - 2396,1; Северная Африка и Ближний Восток - 2333,9 случаев

[19]. Самые высокие показатели были отмечены в Непале (182,5), Папуа-Новой Гвинее (145,0) и Корейской Народно-Демократической Республике (105,2), самые низкие показатели были обнаружены в Японии (7,4), Барбадосе (8,3) и Кувейте (8,3) [19].

Данные о смертности от ХОБЛ с поправкой на возраст среди взрослого населения США в возрасте ≥ 45 лет в 2019 году варьировали в зависимости от штата, от 44,5 случаев на 100 000 человек на Гавайях до 174,6 случаев на 100 000 человек в Кентукки [21]. Самая высокая смертность от ХОБЛ зарегистрирована в Китае (131,5-179,9 случаев на 100 000 человек) и Индии (102,3 случаев на 100 000 населения) [27]. В Российской Федерации показатель смертности при ХОБЛ составляет 20,2 случаев на 100 000 человек взрослого населения [28]. Так же, за последние 2 десятилетия смертность от ХОБЛ возросла в 3 раза среди мужчин старше 75 лет и в 15 раз - среди женщин старше 55 лет [29].

Смертность от ХОБЛ в Республике Казахстан составляет более 80 случаев среди мужчин и более 30 - среди женщин на 100 000 человек взрослого населения [24].

1.2 Факторы риска и патогенез синдрома бронхиальной обструкции при хронической обструктивной болезни легких

Факторы риска. Развитие и прогноз течения ХОБЛ во многом зависит от наличия факторов риска. Основным из них является курение, как активное, так и пассивное [2]. ХОБЛ встречается значительно чаще среди курящих, чем среди тех, кто не был подвержен табакокурению [30]. Установлено, что курение снижает ожидаемую продолжительность жизни на 10 лет и является наиболее распространенной предотвратимой причиной смертности в мире. А смертность от ХОБЛ у курильщиков встречается в 10 раз чаще, чем у некурящих [31]. Однако неясно, какие факторы (стаж курения, количество сигарет, выкуриваемых за один день, возраст начала курения, время и возраст отказа от курения) влияют на прогноз пациентов с ХОБЛ [32].

При пассивном курении сохраняется высокая вероятность развития ХОБЛ. 35% табачного дыма образуется при горении сигарет, создавая основной поток, в то время как от 5 до 15% компонентов сгоревшей сигареты остаются на фильтре. При этом 50% табачного дыма попадает в окружающий воздух, формируя дополнительный поток. В дополнительном потоке содержится в 4-5 раз больше окиси углерода, никотина и смол - в 50, а аммиака - в 45 раз больше, чем в основном потоке [33]. Таким образом, в окружающую среду выделяется множество токсичных веществ, что объясняет особую опасность пассивного курения для окружающих. Кроме того, частицы химических соединений в дополнительном потоке табачного дыма обладают большей проникающей способностью и активностью благодаря небольшому размеру 0,02-0,1 мкм [33].

Chen P. и соавторы (2023) провели систематический обзор и метаанализ исследований, посвященных изучению связи между воздействием пассивного

курения и риском развития ХОБЛ. Согласно полученным данным, даже при кратковременном воздействии пассивного курения (≤ 5 лет) у пациентов наблюдается повышенный риск развития ХОБЛ (ОШ: 1,78, 95% ДИ: 1,17-2,72, $I^2=49\%$, $p=0,12$ для неоднородности, основанной на модели анализа случайных эффектов). Более того, воздействие пассивного курения также увеличивает риск развития ХОБЛ у женщин (ОШ: 2,02, 95% ДИ: 1,52-2,67, $I^2=0\%$, $p=0,89$ для неоднородности, основанной на модели анализа случайных эффектов). Данные результаты могут частично объяснить развитие ХОБЛ у некурящих [34]. А для курильщиков со стажем курения не менее 10 лет было обнаружено, что дальнейшее воздействие пассивного курения связано со статистически значимым повышенным риском развития ХОБЛ [35].

Однако не у всех курильщиков развивается ХОБЛ, только в 10-20% случаев и примерно 25-45% возникновения ХОБЛ связано с другими факторами [36]. Это указывает на влияние других факторов окружающей среды, таких как загрязнение воздуха снаружи и внутри помещений (например, воздействие топлива из биомассы), профессиональные вредности и инфекции [37]. Мелкодисперсные частицы (диаметр $\leq 2,5$ мкм), загрязнение воздуха на производственных объектах и озон вместе составляют до 40% случаев смертности от ХОБЛ [38].

Профессиональные факторы, как и курение, в два раза повышают риск развития ХОБЛ [39,40]. Выявлена связь между несколькими специфическими профессиональными поллютантами, главным образом пылью (диоксид кремния, древесина, уголь, хлопок и зерно) и испарениями (резина, сварка и кадмий), и развитием ХОБЛ [41]. Профессии, связанные с профессиональными поллютантами, традиционно принадлежали мужчинам. Однако с изменением гендерных ролей и увеличением числа семей с одним родителем, все больше женщин занимают те рабочие места, которые исторически принадлежали мужчинам. Кроме того, женщины, особенно в развивающихся странах, работают в других пыльных отраслях, таких как производство текстиля, изделий из меди, керамики и стекла [41].

Фактором риска развития ХОБЛ является также возраст старше 40 лет, когда происходит физиологическое снижение функции дыхания в связи со старением [30]. Одним из ключевых предикторов тяжести ХОБЛ является возраст пациента старше 60 лет [23]. Пожилой возраст связан с более высокой распространенностью смертности у пациентов с ХОБЛ [42].

ХОБЛ чаще болеют люди, имеющие заболевания, соответствующие возрасту, которые оказывают существенное влияние на течение ХОБЛ, а их симптомы утяжеляют ведение и лечение ХОБЛ. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями у пациентов с ХОБЛ являются сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, остеопороз, депрессия/тревожность и другие [43, 44].

Патогенез синдрома бронхиальной обструкции при ХОБЛ. В патогенезе ХОБЛ наибольшую роль играют: воспалительный процесс, оксидантно-антиоксидантный дисбаланс, дисбаланс протеиназ и антипротеиназ

в легких [45]. Важнейшую роль в развитии бронхообструкции при ХОБЛ играют воспалительные изменения бронхов, среди которых - гипертрофия и отек слизистой оболочки, накопление патологического секрета в бронхах, органические изменения стенок бронхов в виде их сужения, а иногда и частичной облитерации [46]. Ингаляционные irritants, в том числе сигаретный дым, активируют развитие аномального воспалительного ответа во всех структурах легких (бронхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды, легочная паренхима), за счет инфильтрации нейтрофилами, лейкоцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами, преимущественно CD8⁺ [47,48]. Эти клетки выделяют большое количество медиаторов воспаления: фактор некроза опухоли α , интерлейкин 8, лейкотриен-В4 [45]. Продолжительное воспаление вызывает ремоделирование структуры дыхательных путей и последующее ограничение дыхательного потока [49]. Однако механизм усиленного хронического воспалительного ответа пока остается до конца не изученным, он может детерминироваться генетическими факторами, латентными вирусными инфекциями и нарушением активности деацетилазы гистонов [48].

Оксидантно-антиоксидантный дисбаланс - это нарушенное соотношение между повреждающим воздействием активных форм кислорода (АФК) и способностью организма к восстановлению, что ведет к повреждению клеток [50]. Уровень активных форм кислорода (АФК) в клетках контролируется антиоксидантной системой и в норме не вызывает оксидативного стресса, но играет ключевую роль в удалении микробных патогенов и регуляции различных клеточных функций [51,52]. Длительное табакокурение может стимулировать легочную ткань к выработке большого количества АФК, происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов, которые способны индуцировать апоптоз и нарушать барьерную функцию эпителия и эндотелия [53]. АФК оказывает неблагоприятное влияние на ремоделирование тканей и мукоцилиарный клиренс [54]. Важно отметить, что оксидативный стресс может способствовать ускоренному старению клеток. Предполагается, что индукция синтеза микроРНК 34a играет центральную роль, так как она обычно подавляет синтез сиртуинов 1 и 6, способствующих старению клеток. Микровезикулярный транспорт микроРНК ведет к проявлению признаков клеточного старения не только в легких, но также и в других органах, что объясняет высокую распространенность сопутствующих заболеваний при ХОБЛ [55].

Дисбаланс в системе «протеазы - антипротеазы» возникает как в результате повышенной продукции или активности протеиназ, так и в результате инактивации или пониженной продукции антипротеаз. Активность антипротеазной системы снижается не только из-за воздействия табачного дыма, но и за счет процессов окислительного стресса. Макрофаги, нейтрофилы и эпителиоциты выделяют комбинацию протеаз. В частности, нейтрофильная эластаза расщепляет эластин экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы и приводит к деструкции межальвеолярных перегородок - эластического каркаса легких. В результате формируется эмфизема, а это -

необратимый и прогредиентный компонент обструкции бронхов. Деструкция коллагена, обеспечивающего жесткость внутрилегочного каркаса, также имеет значение в развитии эмфиземы легких [56].

1.3 Исследование функции внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких

Обструктивные заболевания легких проявляются уменьшением воздушного потока, ассоциированным с повышенным сопротивлением, вызванным сужением дыхательных путей. Такие обструкции вызывают респираторные симптомы, как одышку, кашель, выделение мокроты и свистящее дыхание, и могут возникать либо непосредственно за счет сужения просвета дыхательных путей, либо за счет снижения эластичности паренхимы, окружающей дыхательные пути [57]. В соответствии с рекомендациями GOLD для диагностики ХОБЛ необходимы три критерия: постбронхорасширяющее отношение объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$)/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) менее 70%, «соответствующие симптомы», такие, как одышка, выделение мокроты, хронический кашель или свистящее дыхание, «значительное воздействие вредных раздражителей окружающей среды» [58].

На сегодняшний день спирометрия остается главным методом диагностики и мониторинга ХОБЛ. Ограничение воздушного потока обусловлено сужением дыхательных путей (из-за воспаления или бронхиального секрета) и/или эмфиземой (экспираторным коллапсом респираторных бронхиол) [59]. Измерение фиксированного соотношения $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ является простым и независимым от референтных значений [60]. Функциональным маркером прогрессирующего течения ХОБЛ является снижение постбронходилатационного показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду - $ОФВ_1$, свидетельствующего об увеличении риска обострений, госпитализаций и смерти [31].

Система GOLD классифицирует ХОБЛ у пациентов с $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ < 0,70, по $ОФВ_1$ после приема бронхолитиков (% от должного): GOLD 1 - легкая: $ОФВ_1 \geq 80\%$; GOLD 2 - средней тяжести: $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$; GOLD 3 - тяжелая: $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$; GOLD 4 - крайне тяжелая: $ОФВ_1 < 30\%$ [43].].

Члены комиссии журнала «Lancet» по ХОБЛ (2022) вновь подчеркнули важность спирометрии как первого подтверждающего теста для постановки диагноза, однако отметили, что ее постоянное недостаточное использование остается глобальной проблемой [7,61]. Многим пациентам с ХОБЛ диагноз впервые устанавливается при госпитализации в стационар во время обострения, обычно, когда уже произошло значительное повреждение легких и длительное лечение неэффективно [62].

ХОБЛ является основной глобальной причиной смертности и госпитализации во всем мире, однако ее часто не диагностируют или ставят неточный диагноз в клинических условиях. Для ХОБЛ характерна гипо- и

гипердиагностика [63]. Гиподиагностика возникает, когда у пациента, живущего с ХОБЛ, не было идентифицировано заболевание. Гипердиагностика возникает, когда у пациента определяется ХОБЛ, хотя на самом деле респираторные симптомы пациента не вызваны данным заболеванием. Как гипо-, так и гипердиагностика связаны с неадекватным лечением; гиподиагностика приводит к невозможности назначения соответствующих фармацевтических и немедикаментозных методов лечения ХОБЛ, а гипердиагностика приводит к назначению непоказанных методов лечения, которые могут подвергать пациента неблагоприятным эффектам лекарств без потенциальной пользы [64].

Perret J. и соавторы (2023) провели систематический обзор и метаанализ исследований, посвященных диагностике ХОБЛ в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Согласно полученным данным, распространенность не диагностированной ХОБЛ составляет 14-26% среди симптоматических курильщиков и у четверти пациентов, принимающих ингаляционные препараты. Напротив, распространенность «гипердиагностики» ХОБЛ составляет 25-50%, когда у пациентов с клиническим диагнозом ХОБЛ, отсутствуют объективные доказательства постбронхорасширяющей обструкции воздушного потока, что также подчеркивает известное недостаточное использование спирометрии во всем мире [63].

Симптоматические пациенты с «нормальными» результатами спирометрии представляют собой гетерогенную группу с различными отклонениями, включая кашель, выделение мокроты, одышку, явления, подобные обострению, и рентгенографическими признаками, которые в некотором случае сходны с клинической и рентгенологической картиной пациентов со спирометрически подтвержденной ХОБЛ [65]. И это является актуальной клинической проблемой, поскольку GOLD рекомендации требуют наличия частичного необратимого ограничения воздушного потока для подтверждения диагноза ХОБЛ [66]. Важно учитывать, что ранняя ХОБЛ не является синонимом легкой стадии ХОБЛ. В настоящее время мало что известно о том, когда у восприимчивых лиц начинаются самые ранние изменения при ХОБЛ [67].

Спирометрия не позволяет оценить отклонения в региональной функции и морфологии [68]. Традиционные функциональные тесты для оценки функции внешнего дыхания обладают низкой чувствительностью и могут быть не достаточно эффективными для диагностики ХОБЛ на ранних стадиях, так как у 30% пациентов эмфизема может развиваться без явных признаков снижения функции легких [69,70]. В исследовании SPIROMICS, проведенном в 2016 году, было установлено, что у пациентов симптомы могли появляться еще до возникновения обструктивных изменений дыхательных путей. При этом традиционно используемый показатель отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ мог оказаться недостаточно чувствительным для выявления ранних стадий заболевания дыхательной системы [69].

Martinez FJ. и соавторы (2018) предполагают, что раннюю ХОБЛ следует определять путем выявления начальных событий, ответственных за

окончательное развитие патологии. Их исследовательская группа предлагает определять раннюю ХОБЛ по следующим критериям: субъекты в возрасте до 50 лет с курением в анамнезе не менее 10 пачек лет, с любым соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ ниже фиксированного порогового значения нормы, совместимыми с отклонениями на КТ или ускоренное снижение ОФВ₁ по меньшей мере на 60 мл/год [71]. Ключевой вопрос заключается в том, что этот критерий налагает возрастные ограничения и, следовательно, может исключать пожилых пациентов с ранним заболеванием.

Siafakas N. и соавторы (2018) предложили другой подход и предложили использовать ранее описанную стадию GOLD 0 для определения ранней ХОБЛ [72]. Они предполагают, что это доклиническая стадия и, следовательно, соответствует раннему заболеванию. Однако, следует отметить, что GOLD 0 диагностируется на основании симптомов при отсутствии обструктивной спирометрии, и поэтому эта стадия не является истинно доклинической [67]. Однако по данным Rogelio Perez-Padilla и соавторов (2018) при отсутствии обструкции и симптоматики в целом наблюдается немного более быстрое снижение ОФВ₁ [73]. Потенциальным объяснением этого является то, что более высокая функция легких обеспечивает больший потенциал функционального снижения, тогда как при более поздних стадиях ХОБЛ функция легких уже нарушена, и вероятность дальнейшей потери снижена. Это означает, что возможность остановить прогрессирование заболевания лучше всего, когда диагноз ставится на самой ранней стадии заболевания [67].

1.4 Современные возможности лучевых методов исследования в диагностике хронической обструктивной болезни легких

Рентгенография. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) проводится в стандартных проекциях [74]. Выполняется на этапе первичной диагностики или в период обострения ХОБЛ. Рентгенография ОГК не позволяет провести точную морфологическую оценку ХОБЛ из-за низкой чувствительности метода, суммационного и плоскостного характера рентгеновского изображения. Рентгенография позволяет исключить заболевания, которые имеют сходные клинические проявления с ХОБЛ, такие как опухоли, туберкулез, застойная сердечная недостаточность и другие. Кроме того, во время обострения она позволяет обнаружить пневмонию, плевральный выпот, спонтанный пневмоторакс и другие осложнения [44].

При легкой степени ХОБЛ, как правило, на традиционных пленочных рентгенограммах ОГК не наблюдается значительных рентгенологических изменений. У пациентов со средней и тяжелой степенью ХОБЛ объективными рентгенологическими признаками обструктивных изменений являются: увеличение прозрачности легочных полей; уплощение купола диафрагмы; увеличение ретростерального пространства; обеднение легочного рисунка с нарушением архитектоники; вертикальное расположение сердца; утолщение

стенок бронхов. Эти данные чувствительны, но не специфичны для диагностики ХОБЛ [75].

На сегодняшний день рентгенография ОГК является общепринятым методом для анализа макроструктуры и анатомо-топографического состояния легочной ткани. Тем не менее, данный метод позволяет диагностировать основные проявления ХОБЛ, такие как пневмофиброз и эмфизема легких, только при их значительном распространении и выраженности [76].

Компьютерная томография. Компьютерная томография (КТ) произвела революцию в медицинской визуализации с момента ее разработки в 1970-х годах. Способность КТ обеспечивать подробные изображения легких и грудной клетки сделала ее предпочтительным методом визуализации в респираторной медицине, где она стала важным инструментом в дифференциальной диагностике и оценке заболеваний легких [77].

Уровень дозы облучения при КТ, используемый для оценки ХОБЛ, зависит от баланса между дозой облучения и качеством изображения. Адекватная визуальная характеристика может быть достигнута с помощью методов КТ с уменьшенной дозой, которые используются для скрининга рака легких. Однако чрезмерный шум изображения при уменьшенной дозе КТ может имитировать эмфизему, особенно при количественной КТ и может ухудшить сегментацию дыхательных путей и количественную оценку толщины стенки дыхательных путей [78].

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) значительно улучшает возможности анализа регионарных повреждений легочной паренхимы и структурных изменений дыхательных путей. По данным Ostridge K. и соавторов (2016, 2017), в настоящее время КТВР является методом выбора при диагностике ХОБЛ [77,79,80]. КТВР использует алгоритм высокого пространственного разрешения, прицельную реконструкцию и толщину слоя 1-2 мм. Особую распространенность получили КТ третьего поколения - мультиспиральные КТВР (МСКТ ВР). При МСКТ ВР происходит непрерывное синхронное вращение трубки и рядов детекторов с непрерывным поступательным движением стола. Количество рядов детекторов определяет количество получаемых срезов (до 640) и позволяет за один оборот трубки сканировать большую область тела пациента. Значительно сокращается время исследования, получаются более четкие изображения с меньшими артефактами от физиологических движений.

С помощью КТ лучевые критерии ХОБЛ выходят за рамки традиционных различий между «эмфиземой» и «хроническим бронхитом». Стало возможным определение наличия и типа эмфиземы (центрилобулярная, панлобулярная, парасептальная), наличия булл, и их расположение (верхние и нижние отделы легких, диффузное распределение), наличие заболевания мелких дыхательных путей, симптома «воздушная ловушка», бронхоэктазов, утолщения стенки, а также заболевание крупных дыхательных путей [81]. Эти патологии вносят непосредственный вклад в обструкцию дыхательных путей, и, следовательно, КТ может дать жизненно важную информацию о лежащих в основе

патофизиологических изменениях ХОБЛ [77]. В зависимости от главной причины обструкции различают три фенотипа ХОБЛ: бронхитический, эмфизематозный и смешанный [82].

«Саблевидная» деформация трахеи. Анализ КТ-сканов у пациентов с ХОБЛ начинается с тщательной оценки проксимальных отделов дыхательных путей, так как это заболевание зачастую приводит к значительным изменениям в форме и размерах трахеи. При ХОБЛ происходит сужение поперечного размера внутригрудного отдела трахеи и расширение ее сагиттального размера, что характеризует «саблевидную» форму трахеи [83]. Патофизиологические механизмы «саблевидной» деформации трахеи обусловлены повторяющимся повреждением хряща в результате чрезмерного кашля, повышенного внутригрудного давления, сдавления трахеи увеличенными в объеме легкими [83]. Трахеальный индекс, характеризующийся отношением поперечного размера трахеи к её сагиттальному размеру на уровне в 1 см выше верхнего края дуги аорты, составляет менее 0,6 [84]. Нормальные значения трахеального индекса находятся в диапазоне от 0,6 до 1.

Эмфизема. Эмфизему принято рассматривать как гистологический диагноз, представляющий собой патологическое и необратимое расширение воздушных пространств, расположенных за пределами терминальных бронхиол, что сопровождается разрушением альвеолярных стенок [77]. Эмфизема была описана при вскрытии более 300 лет назад, но в настоящее время неинвазивная оценка этого признака *in vivo* обычно проводится с использованием инструментов визуализации, таких как КТ.

МСКТ ВР ОГК считается наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления эмфиземы легких, а также для определения ее степени выраженности и морфологических особенностей [75]. Эмфизема - наиболее часто выявляемая патология при КТ-визуализации у пациентов с ХОБЛ, и было продемонстрировано, что эмфизема возможна при отсутствии определяемой спирометрией обструкции воздушного потока [85,86]. Являясь ключевым признаком ХОБЛ, непосредственно способствует обструкции дыхательных путей [80]. Степень эмфиземы сильно и значительно коррелирует со спирометрией в количественных измерениях КТ. Однако как и при спирометрии обструкции дыхательных путей, эмфизема обычно указывает на уже установленный патологический процесс, а не обязательно на начало патологии при ХОБЛ [67].

Эмфизема легких оценивается качественным и количественным методами. Качественная визуальная оценка легкого всегда должна выполняться перед денситометрией (правило «сначала на глаз»), так как это имеет основополагающее значение для диагностических целей у одного пациента и снижает риск ложной интерпретации значений плотности легких. Денситометрия легких в меньшей степени зависит от оператора и быстрее, чем визуальная полуколичественная оценка, и позволяет полностью оценить распространение и тяжесть диффузных легочных структурных аномалий, подразумевающих снижение или увеличение легочной плотности. Будучи

количественным методом, требует точной настройки параметров и строгого алгоритма как при получении КТ-сканов, так и при постобработке [87]. Денситометрия легких, а именно измерение плотности легких, основана на свойстве легочной ткани по-разному поглощать рентгеновские лучи и влечет за собой множество технологических и методологических вопросов, направленных на то, чтобы сделать такое измерение максимально точным. Денситометрия легких менее подвержена влиянию вариабельности между наблюдателями и лучше позволяет стратифицировать тяжесть эмфиземы [87].

С момента применения в клинической практике КТ продолжались дискуссии по поводу денситометрических диапазонов, характеризующих неизмененную легочную ткань и эмфизему. КТ-изображение представляет собой денситометрическую карту, где каждый воксель соответствует значению единицы Хаунсфилда (HU), которое напрямую отражает радиоплотность материала. Следовательно, воздух имеет более низкое значение HU (т. е. более низкую радиоплотность), что соответствует более низкой интенсивности сигнала на КТ-изображении [81]. В норме плотность паренхимы легких варьирует от -650 до -850 HU. Впервые Rosenlum L.G. и соавторы (1978) высказали мнение, что денситометрический показатель эмфиземы находится в пределах -860 до -912 HU. Далее, долгое время использовался порог -910 HU. Однако Вае К.Т. и соавторы (1997) продемонстрировали, что денситометрический показатель легочной паренхимы в диапазоне от -900 до -910 HU служит границей между нормальной и эмфизематозной тканью легких на КТ-срезах толщиной 5-10 мм. Исследования, проведенные в период с 1995 года по 1999 год, выявили, что денситометрический показатель -950 HU демонстрирует наиболее сильную корреляцию с морфометрическими характеристиками эмфиземы на микро- и макроуровне, оцениваемыми по срезам толщиной 1 мм. Это привело к общему принятию этого порога и используется в настоящее время.

Современная МСКТ ВР предоставляет исключительную точность в дифференциальной диагностике различных форм эмфиземы. Данный метод позволяет четко различать центрилобулярную, панацинарную и парасептальную эмфиземы, основываясь на их специфических проявлениях на КТ-изображениях. При этом данные формы нередко могут сосуществовать у одного пациента, что делает МСКТ ВР особенно ценным инструментом в диагностическом процессе [88]. Поскольку эмфизема является регионально распространенным заболеванием, имеет смысл определять зональное или доленое распространение эмфиземы.

Центрилобулярная эмфизема характеризуется разрушением центрилобулярных стенок альвеол и расширением дыхательных бронхиол и альвеол. Является классической формой, связанной с курением [89]. На КТ-сканах центрилобулярная эмфизема представлена в виде небольших четко/не четко очерченных участков пониженной плотности, окруженных неизмененной легочной паренхимой [87].

На основании структурированной системы оценок общества Флейшнера (Fleischner) центрилобулярная эмфизема классифицируется по тяжести на 5 категорий. Следовая (1 балл) - небольшие зоны повышенной воздушности, которые занимают менее 0,5% площади легочного поля. Слабовыраженная эмфизема (2 балла) - разрозненные участки повышенной воздушности, разделённые значительно большими зонами нормальной паренхимы и охватывающие от 0,5% до 5% легочного поля. Умеренная (3 балла) характеризуется наличием нескольких четко различимых областей повышенной воздушности, охватывающих свыше 5% легочных полей. Сливающаяся (4 балла) характеризуется зонами центрилобулярной или дольковой гипервоздушности, включающими множество участков, образованных группами вторичных легочных долек, при этом без выраженного перерастяжения их стенок и без значительных изменений в структуре легочной архитектоники. Прогрессирующая деструктивная эмфизема (5 баллов) характеризуется панлобулярными участками повышенной воздушности, чрезмерным растяжением вторичных легочных долек и нарушением структуры легочной архитектуры [90,91].

Панлобулярная эмфизема представляет собой аномальное расширение воздушных пространств, распределенное по всей легочной дольке и ассоциированное с дефицитом альфа-1-антитрипсина (A1AT) и более тяжелым заболеванием [89].

Парасептальная эмфизема относится к эмфизематозным изменениям, прилежающим к плевральной поверхности, и является наименее изученной формой эмфиземы и не имеет связи с симптомами ХОБЛ или историей курения. Кроме того, парасептальная эмфизема также является фактором риска развития пневмоторакса [82,89].

Wisselink H.J. и соавторы (2023) расширили критерии общества Флейшнера в отношении парасептальной и панлобулярной эмфиземы, для гомогенизации шкалы уровней баллов по подтипам и оценки эмфиземы по долям. Это связано с тем, что наличие и степень эмфиземы могут различаться как в пределах одной доли, так и между долями легкого. Расширение критериев позволит более детально проанализировать развитие эмфиземы и влияние факторов риска, а также связь с исходами [90]. Парасептальная эмфизема классифицируется по тяжести на 4 категории, вместо 2 категорий. Следовая (1 балл) - менее 5 небольших (< 1 см) участков повышенной воздушности. Слабовыраженная (2 балла) - больше 5 небольших (< 1 см), четко очерченных округлых субплевральных участков повышенной воздушности, обычно расположенных в ряд, или 1 большой (> 1 см) субплевральный участок повышенной воздушности. Умеренная (3 балла) - множественные группы субплевральных участков повышенной воздушности, любые участки повышенной воздушности центрально связанные с субплевральными, или более 1 большого (> 1 см) не апикального субплеврального участка повышенной воздушности. Выраженная (4 балла) - в основном большие (> 1 см) субплевральные кистоподобные участки повышенной воздушности или

буллы, охватывающие не только верхушки легких, расположенные в ряд вдоль плеврального края, а иногда и прилегающие к междолевой щели [90].

Панлобулярная эмфизема классифицируется по тяжести на 4 категории, вместо общего определения. Следовая (1 балл) - не применимо. Слабовыраженная (2 балла) - генерализованная деструкция, вовлекающая в процесс сегмент легкого. Умеренная (3 балла) - генерализованная деструкция, вовлекающая в процесс более 1 сегмента легкого. Выраженная (4 балла) - генерализованная деструкция целой доли [90].

Эмфизематозные изменения на КТ-сканах связаны с более высокой частотой обострений и повышенной смертностью от обострений среди пациентов с ХОБЛ [92]. Тяжесть каждого подтипа эмфиземы, а не только центрилобулярной, в различных долях легкого может иметь значение, например, тяжесть парасептальной эмфиземы является одним из факторов, определяющих необходимость бронхоскопической редукции объема легких [93].

КТ в динамике при эмфиземе легких не проводится и не рекомендуется респираторными обществами [87]. В крупнейшем на данный момент лонгитюдном исследовании «The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints» (ECLIPSE) оценивались результаты КТ, выявлено, что плотность легких и эмфизематозные участки прогрессируют ежегодно. Однако, в данном исследовании между субъектами наблюдались значительные различия, и не было убедительной корреляции с функцией легких [94]. Тем не менее существует интерес к измерению прогрессирования эмфиземы у бессимптомных курильщиков и бывших курильщиков или пациентов с ХОБЛ [87].

Буллы. Согласно глоссарию общества Флейшнера, используемого в торакальной визуализации, булла представляет собой воздушное пространство размером более 1 см (обычно несколько сантиметров в диаметре), резко отграниченное тонкой стенкой толщиной не более 1 мм. Механизм возникновения связан с разрушением альвеол, расширением физиологических воздушных пространств и слиянием воздушных путей дистальнее терминальной бронхиолы. Буллы, занимающие больше 1/3 легкого, называются гигантскими [82]. Такие буллы могут компримировать паренхиму легких, смещать диафрагму и правое предсердие, привести к тампонаде. Если буллы визуализируются на фоне ХОБЛ, они классифицируются как буллезная эмфизема [82]. Буллы следует дифференцировать с другими полостными образованиями, такими как собственно полости, кисты, бронхоэктазы, с «сотовой» дегенерацией легкого, парасептальной и панлобулярной эмфиземой [95].

Хронический бронхит. Бронхитический тип ХОБЛ в основном поражает бронхиальное дерево и сопровождается выраженными нарушениями вентиляции и перфузии. Хронический бронхит является частым, но переменным явлением при ХОБЛ. Утолщение стенки бронхов, также известное как перибронхиальные муфты, чаще всего наблюдается у лиц с

длительным стажем курения сигарет. Это явление, вероятно, связано с хроническим воспалением и структурными изменениями бронхиального дерева. Ремоделирование бронхов может быть визуализировано при КТ, где оно характеризуется относительным увеличением толщины стенки бронха в сравнении с его просветом, а также с диаметром соседствующих легочных артерий. У пациентов с ХОБЛ утолщение бронхиальной стенки является важным независимым предиктором ОФВ₁ и риска обострения [96]. Диаметр просвета центральных дыхательных путей на КТ-сканах связан с функцией легких, симптомами и риском обострения ХОБЛ [96].

Бронхоэктазы. Бронхоэктазы представляют собой преимущественно приобретённые, реже врождённые патологические расширения просвета бронхов на сегментарном уровне, обусловленные изменениями в анатомической структуре их стенок. Эти изменения развиваются под воздействием деструктивных процессов и/или нарушения нервно-мышечного тонуса, что становится следствием воспалительных явлений, дистрофических изменений, склеротических процессов или гипоплазии структурных элементов бронхиальной ткани [97]. Бронхоэктазы не являются основным радиологическим проявлением ХОБЛ, однако довольно часто выявляются по результатам КТ.

Распространенность бронхоэктазов у пациентов с ХОБЛ проанализирована в нескольких исследованиях с противоречивыми результатами в диапазоне от 4% до 72% [98]. По данным исследований по КТ-диагностике за последние 10 лет, у пациентов с ХОБЛ определяется повышенный риск развития бронхоэктазов. Кроме того, наличие бронхоэктазов оказалось независимым от ОФВ₁ и индекса Тиффно фактором риска смерти больных при обострении ХОБЛ [99]. По данным Dou S. и соавторов (2018) пациенты с ХОБЛ с сопутствующими лучевыми признаками бронхоэктазов имеют повышенный риск относительного расширения легочных артерий, независимо от тяжести обструкции по результатам спирометрии [100].

В настоящее время, КТ ОГК является «золотым стандартом» диагностики бронхоэктазов [97]. Характерная радиологическая картина на КТ-сканах - расширение просвета бронха по сравнению с соседней легочной артерией, отсутствие характерного конусовидного сужения бронха или идентификация бронхов в пределах 1 см от плевральной поверхности [101]. Для оценки бронхоэктатических изменений бронхов используется формула, которая определяет соотношение внутреннего диаметра бронха (диаметра его просвета) и диаметра ветви легочной артерии. Измерения обычно проводятся на сегментарном и субсегментарном уровнях. При отсутствии патологий бронхиального дерева, бронхо-артериальное соотношение варьируется в пределах от 0,7 до 1,0. Иными словами, диаметр бронха должен быть либо слегка меньше диаметра соответствующей ветви легочной артерии, либо равен ему. Показатели в диапазоне от 1,1 до 1,5 считаются характерными для относительно здоровых людей старше 65 лет или для жителей высокогорных регионов. Однако превышение значения более 1, считается

дискриминационным признаком наличия заболевания. Показатель более 1,5 отражает дилатированный участок бронха в поперечном сечении и меньшего прилежащего уплотнения, представляющего легочную артерию, в комбинации, напоминающей перстень (или печатку). Это основной КТ признак бронхоэктазии, который в литературе получил название симптом «перстня» («signet ring» sign) [101].

По форме выделяют бронхоэктазы: цилиндрические, мешотчатые, веретенообразные и тракционные. Бронхоэктазы чаще всего имеют цилиндрический характер. Наличие бронхоэктатической болезни ассоциируется с выраженной обструкцией дыхательных путей и повышенной частотой госпитализаций в периоды обострения заболевания. [101].

Заболевания мелких дыхательных путей (до 2 мм). Заболевания мелких дыхательных путей зачастую играют ключевую роль в патогенезе ХОБЛ, независимо от того, преобладает ли в клинической картине эмфизема или изменения, затрагивающие крупные дыхательные пути, такие как бронхи. Так же, изолированное заболевание мелких дыхательных путей также может возникать как первичное проявление ХОБЛ. Мелкие дыхательные пути диаметром менее 2 мм являются основным местом повышенного сопротивления воздушному потоку при ХОБЛ [102].

Бронхиолы, расположенные в центре вторичной легочной долики, в норме не видны на изображениях вследствие их чрезвычайно тонкой стенки, достигающей приблизительно 0,15 мм. Однако при возникновении воспалительного процесса в центрилобулярных бронхиолах происходит структурное изменение их морфологии, выражающееся в утолщении стенок и увеличении диаметра их просвета. Последний зачастую наполнен воспалительным экссудатом, что существенно изменяет их визуализацию и функциональные характеристики. Это приводит к постепенному развитию перибронхиолярного воспаления и фиброзных изменений. Измененные бронхиолы при проведении КТ ОГК приобретают характерный вид Y-образных структур. Эта форма появляется в результате прохождения рентгеновских лучей вдоль трубчатой структуры бронха. Если мелкий бронх располагается под прямым углом к плоскости сканирования, на КТ он визуализируется в виде узелковой (нодулярной) структуры, расположенной в центральной части вторичной легочной долики. Y-образная структура бронхиол легла в основу особых названий этого рентгенологического симптома, включая такие термины, как «дерево с почками», «верба» и «игрушечные человечки». [101,103]. При развитии более выраженного и устойчивого воспалительного процесса в мелких дыхательных путях и прилежающих тканях, на КТ-сканах дыхательные пути будут отображаться в виде плохо очерченных центрилобулярных узелков, окруженных слабовыраженной зоной уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Это свидетельствует о высокой степени воспалительной активности. Патологически этот процесс обычно соответствует респираторному бронхиолиту. Центрилобулярные узелки могут прогрессировать в центрилобулярную эмфизему.

Обструктивное заболевание мелких дыхательных путей может быть идентифицировано путем обнаружения симптома «воздушных ловушек» при экспираторной КТ. Симптом «воздушная ловушка» обусловлен задержкой избыточного воздуха локально или в целом легком за счет полной или частичной обструкции мелких дыхательных путей и/или эмфизематозной деструкцией легочной паренхимы с потерей эластической тяги легких, необходимой для вытеснения воздуха из альвеол в конце выдоха. Феномен «воздушная ловушка» является признаком более характерным для обструктивных изменений в целом и не является специфичным для ХОБЛ [101]. Кроме того, симптом известный как «воздушная ловушка», представляет собой постоянную КТ-находку у курящих пациентов. Этот феномен нередко выявляется даже у клинически здоровых людей, не демонстрирующих признаков бронхиальной обструкции.

Заболевания сосудов легких. Сердечно-сосудистые заболевания являются одним из важных осложнений при ХОБЛ, особенно легочная гипертензия [100]. Легочная гипертензия при ХОБЛ в основном связана со степенью гипоксемии, вызывающей сужение легочных сосудов и повышение давления в прекапиллярных сосудах, с последующим ремоделированием [104]. Blanco I. и соавторы (2018) сообщают, что около 5-50% пациентов с ХОБЛ имеют легочную гипертензию [105]. Отношение диаметра легочной артерии к диаметру аорты (ЛА/А), является важным маркером, указывающим на заболевание легочных сосудов, особенно легочной гипертензии [106]. Увеличение размера легочной артерии (ЛА) на КТ-сканах определяется соотношением $ЛА/А > 1$. Соотношение ЛА/А более 1 считается независимым предиктором смертности у пациентов с ХОБЛ [107]. Данные пациенты, как правило, имеют более выраженную обструкцию дыхательных путей и более высокую частоту обострений [106,107].

Компьютер-ассистированная диагностика в КТ-визуализации. Огромный объем данных, получаемых при сканировании с высоким разрешением, требует интенсивной ручной проверки, что делает интерпретацию КТ-исследований трудоемкой и подверженной изменчивости [108]. Качество и результаты интерпретации КТ-исследований зависят от уровня квалификации, профессионального опыта и внимательности специалиста. Научно-технический прогресс в области медицины позволил интегрировать системы компьютер-ассистированной диагностики с методами медицинской визуализации, в том числе КТ, что предполагает улучшение диагностики хронической обструктивной болезни легких, и исследования в этом направлении продолжаются [9,10,11].

1.5 Мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения в диагностике хронической обструктивной болезни легких в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) была вызвана коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) [109]. Тяжесть заболевания варьировала от бессимптомного течения инфекции до заболевания верхних дыхательных путей легкой степени тяжести, тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью или смерти [110]. По данным ряда авторов, лица с ХОБЛ имеют высокий риск заражения COVID-19 [13,14,111, 112,113]. Такое явление может быть обусловлено снижением легочного резерва и усиленной экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) в мелких дыхательных путях у пациентов, страдающих ХОБЛ. Эпителиальные клетки бронхов и альвеол, а также эндотелиальные клетки легочной ткани содержат рецепторы АПФ-2, что способствует проникновению вируса в эти клетки при инфицировании COVID-19 [114]. Исследования профиля экспрессии белков и генов показали, что уровень экспрессии АПФ-2 значительно выше в эпителиальных клетках пациентов с ХОБЛ по сравнению с участниками контрольной группы [115,116,117].

Сообщается, что выживаемость и клинические исходы при COVID-19 менее благоприятны для пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями [118,119]. Учитывая, что ХОБЛ чаще всего развивается у людей в возрасте 40 лет и старше, наличие хронического нарушения функции легких и коморбидного фона в виде гипертонии, ожирения и ишемической болезни сердца, пациенты с ХОБЛ имеют худшие исходы при COVID-19 [13,111,114]. Авторы двух систематических обзоров Gerayeli F. и соавторы (2021) и Sanchez-Ramirez D. и соавторы (2022) связали ХОБЛ с более тяжелым течением инфекции COVID-19 и худшим исходом. В частности, Gerayeli F. и соавторы (2021) сообщили о повышении вероятности госпитализации (ОШ=4,23, 95% ДИ: 3,65-4,90), госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ=1,35, 95% ДИ: 1,02-1,78) и смертности (ОШ=2,47, 95% ДИ: 2,18-2,79) [120]. Соответственно, Sanchez-Ramirez D. и соавторы (2022) показали более высокие шансы худших исходов у пациентов с ХОБЛ (ОШ=5,8, 95% ДИ: 3,9-8,5) [121]. Точно так же Lee S. и соавторы (2021) пришли к выводу, что ХОБЛ является независимым фактором риска смертности от всех причин [122]. Однако распространенность ХОБЛ при инфекции COVID-19 находится в диапазоне от 2% до 12% [113,123]. По данным Halpin D. и соавторов (2021) никаких существенных различий в частоте лихорадки, кашля или образования мокроты между пациентами с ХОБЛ и без ХОБЛ не обнаружено [124].

Основным органом мишенью для вируса SARS-CoV-2 являются легкие. Изменения, происходящие в легких под воздействием самого вируса, классифицируются как COVID-19-ассоциированная пневмония, также известная как COVID-19-пневмония [14]. Для диагностики COVID-19-ассоциированной пневмонии применяются рентгенография ОГК и КТ ОГК

[125]. КТ демонстрирует значительно более высокую чувствительность по сравнению с рентгенографией при выявлении ранних изменений в паренхиме легких. Кроме того, этот метод обладает важным преимуществом в оценке динамики заболевания и в проведении дифференциальной диагностики, что делает его незаменимым инструментом в клинической практике [126]. Если проведение КТ невозможно из-за отсутствия соответствующего оборудования, а также для пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, выполняется рентгенография ОГК. В начальных стадиях COVID-19-ассоциированной пневмонии чувствительность рентгенографии низкая, что ограничивает её возможность выявлять изменения на ранних этапах заболевания [127].

КТ ОГК и полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией являются основой диагностики пневмонии, связанной с COVID-19, независимо от наличия ХОБЛ, при этом чувствительность КТ к заболеванию превосходит чувствительность ПЦР с обратной транскрипцией, 94-98% против 47-83,3% соответственно [128,129,130]. Международные радиологические научные сообщества опубликовали экспертное консенсусное решение по КТ-признакам COVID-19-ассоциированной пневмонии, которое помогает в точной и своевременной диагностике заболевания [131].

Основные компьютерно-томографические признаки пневмонии, связанной с COVID-19, можно классифицировать по изменениям, затрагивающим легкие, бронхи и плевру. К изменениям в легких относятся симптомы: «матовое стекло», «консолидация», «булыжная мостовая» («матовое стекло» в сочетании с ретикулярными изменениями, которые проявляются утолщением междольковых и внутридольковых перегородок), симптом «обратное гало», симптом «локально расширенный сосуд», признак микрососудистого расширения, фиброзные тяжи. Изменения бронхов включают такие проявления, как симптом «воздушная бронхограмма», деформация бронхов и симптом «воздушная ловушка», также известный как вакуумный признак. Изменения в плевре проявляются в её утолщении, наличии признаков локальной ретракции и выявлении плеврального выпота [125].

Тяжесть инфекции COVID-19 по данным КТ и объем поражения легких, оценивается визуально в соответствии с «эмпирической» визуальной шкалой от 0 до 5 баллов [132,133]. Таким образом, каждая доля получает следующую оценку: 1 балл - 1-4%, 2 балла - 5-25%, 3 балла - 26-49%, 4 балла - 50-75% и 5 баллов - 76-100% альвеолярного поражения. Оценка тяжести инфекции по КТ (максимум 100%) рассчитывалась как сумма оценок отдельных долей (максимум 25 баллов), умноженная на 4. Тяжесть инфекции COVID-19, полученная по данным КТ, основывалась на общей оценке поражения легких от 1 до 4 следующим образом: КТ 1 (легкая) < 25%; КТ 2 (умеренная) 25-50%; КТ 3 (от средней до тяжелой) 50-75%; КТ 4 (тяжелая) > 75% всего поражения легких.

Обществом Флейшнер (Fleischner), которое включало в себя группу из 15 торакальных радиологов, 10 пульмонологов и/или реаниматологов (включая

одного анестезиолога) и одного патологоанатома, а также дополнительных экспертов в области неотложной медицины, инфекционного контроля и лабораторной медицины, даны рекомендации по проведению КТ как части диагностического тестирования и оценки тяжести течения COVID-19 [134]. Но не было никаких особых рекомендаций для пациентов с ХОБЛ. Wu F. и соавторы (2020) приводят данные, что пациенты с ХОБЛ и COVID-19 имеют более высокую распространенность затемнений по типу «матовое стекло», локальных неоднородных затемнений и интерстициальных изменений на КТ по сравнению с пациентами без ХОБЛ [135]. В небольшой серии случаев пациентов с эмфиземой и COVID-19 было установлено, что у большинства из них наблюдалась двусторонняя локализация поражений легочной паренхимы по типу «матовое стекло» с участками консолидации. Однако клиническая картина варьировала, при этом заболевание было более выражено в нижних отделах легких [136]. В наиболее позднем исследовании Лихоносовой С.Э. и соавторов (2022) у пациентов с ХОБЛ описаны дополнительные лучевые проявления COVID-19 пневмонии в виде участков консолидации легочной ткани неправильной формы, которые не соответствовали долям и сегментам. Эти участки располагались вокруг буллезных полостей и зон панлобулярной эмфиземы. Данные изменения требовали проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями, для которых характерно образование полостей в легочной ткани [137].

Большинство проведенных исследований основано на клинической оценке тяжести течения инфекции COVID-19 при наличии комплекса сопутствующих заболеваний [138,139,140,141]. Тем не менее всесторонний анализ рисков, тяжести заболевания и клинического течения у пациентов с COVID-19 и ХОБЛ отсутствует, а радиологические особенности пневмонии, вызванной COVID-19, у пациентов с ХОБЛ остаются изученными в недостаточной степени [142,143,144,145]. В диагностике пневмонии, ассоциированной с COVID-19, ведущую роль занимают методы лучевой диагностики.

Таким образом, хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой существенную глобальную медицинскую проблему. Высокие показатели распространенности и смертности в разных странах, включая Казахстан, подтверждают необходимость улучшения диагностики, лечения и профилактики данного заболевания. Современные радиологические методы диагностики, такие как компьютерная томография, обеспечивают высокую точность в оценке морфологических изменений при хронической обструктивной болезни легких. Эти методы позволяют тщательно анализировать изменения в легочной паренхиме, а также патологические процессы в крупных и мелких дыхательных путях, что значительно способствует улучшению диагностики и лечения пациентов с данной патологией. Технологии систем компьютер-ассистированной диагностики могут значительно улучшить диагностику заболеваний легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких. Несмотря на достижения в интеграции систем компьютер-ассистированной диагностики в медицинскую

визуализацию, эта сфера продолжает стремительно развиваться. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, составляют уязвимую категорию в условиях инфекции COVID-19. Применение КТ в диагностике пневмонии, связанной с COVID-19, представляет собой важный элемент лечебного процесса. С учетом неоднозначных результатов исследований, касающихся течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией, важно продолжать исследовать эту проблему для более точного определения рисков и разработки эффективных подходов к диагностике и лечению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в послепандемический период.

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Для выполнения задач исследования проведено открытое нерандомизированное проспективное исследование. Дизайн исследования представлен в виде схемы на рисунке 1.

Для расчета размера выборки проанализированы эпидемиологические данные.

Размер выборки рассчитан с использованием следующей формулы:

$$n = t^2 \times p \times (1-p) / \Delta^2$$

где n - размер выборки;

t - константа (распределения выборочных средних);

Δ - максимально допустимая погрешность для данного исследования;

p - доля исследуемого параметра.

При расчете размера выборки мы учитывали максимальное стандартное отклонение, соответствующее возможной относительной доле исследуемого параметра (6%). Уровень значимости установлен на уровне 5%, с доверительной вероятностью 95% ($t=1,96$). В этом случае минимальный размер выборки должен составлять не менее $n=88$ пациентов.

В соответствии с Хельсинкской декларацией, для проведения научного исследования получено одобрение локального этического комитета при НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», номер протокола заседания №5 (96) от 15 мая 2020 года (приложение Д). Продление разрешения локальной этической комиссии №8 (114) от 30 июня 2021 года (приложение Е).

Третья задача исследования выполнена в рамках внутривузовского гранта «Характеристика клинико-эпидемиологических особенностей инфекций, вызванных COVID-19 у лиц взрослого и детского населения г. Алматы (ретроспективное исследование)» 2021-2022 годы, регистрационный номер 0122РКИ0047.

Каждому пациенту, на доступном для его понимания языке, разъяснялся ход предстоящих исследований. Перед началом проведения процедур, каждый пациент добровольно заполнял индивидуальную регистрационную карту и информированное согласие для исследования (рисунок 2). Подписывая информированное согласие участника исследования, пациенты несли юридическую ответственность, а также предоставляли необходимые для исследования персональные данные (паспортные, лабораторные, инструментальные), конфиденциальность которых, сохранена на карте первичного материала. В материалах исследования данные исследуемых закодированы. Участники имели право отказаться от участия в исследовании, в любое время.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

№			
Индивидуальная регистрационная карта			
Дата заполнения			
Ф.И.О			
Год рождения			
Возраст			
Адрес (область, город, р/н, поселок, мкр.)			
Контактный телефон			
Одышка	степень 0	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке	
	степень 1	Я задыхаюсь, когда иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму, при быстрой ходьбе или при подъеме в гору	
	степень 2	Из-за одышки я хожу по ровной поверхности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе	
	степень 3	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности	
	степень 4	У меня слишком сильная одышка, чтобы выйти из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь и раздеваюсь	
Кашель		ДА	
Мокрота		ДА	
		НЕТ	
		НЕТ	

Курение	ДА		НЕТ	
	Стаж	до 5 лет	5-15 лет	
	Количество сигарет в день	1-4	5-10	10-20
Профессиональные вредности (работа с химическими веществами, смесями, промышленными ядами, производственной пылью)				
Диспансерный учет по поводу хронического бронхита		ДА		НЕТ
Диспансерный учет по другим хроническим заболеваниям		(указать хроническое заболевание при наличии)		
Обследования	1. Инспираторно-экспираторная КТ легких			
	2. Спирография			

Даю свое согласие на проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Подпись _____

Дата « _____ » _____ 202__ год.

Рисунок 2 - Индивидуальная регистрационная карта пациентов с ХОБЛ

Проведение мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки, проводилось согласно гигиеническим нормативам «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности», утвержденными приказом Министра национальной экономики Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года № 155.

2.2 Материал исследования

Для изучения количественных и качественных характеристик хронической обструктивной болезни легких, а также определения возможностей автоматизированной МСКТ ВР морфометрии легких с цветовым картированием в интегральной оценке тяжести данного заболевания проведен анализ МСКТ ВР исследований ОГК 102 пациентов, в возрасте от 42 до 80 лет, с клинически установленным диагнозом ХОБЛ, в том числе на основании спирометрии (постбронходилатационное снижение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7). Средний возраст составил $63,46 \pm 8,0$ лет. Из них - 92 (90,2%) мужчин, 10 (9,8%) - женщин. Все пациенты находились на стационарном лечении в АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» или обращались амбулаторно к пульмонологу в период с 2020 г. по 2022 г. Отбор участников был осуществлен в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 40 лет и старше;
2. Установленный диагноз ХОБЛ по критериям GOLD (2019 г.);
3. Информированное добровольное согласие пациентов на проведение обследования в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Критерии исключения:

1. Несоответствия критериям включения;
2. Лица, не в состоянии принять решение и/или подписывать лист информированного согласия;
3. Лица с тяжелыми сердечно-сосудистыми, дыхательными, почечными, инфекционными, психическими заболеваниями;
4. Наличие в анамнезе пульмонологических операций;
5. Лица с выраженными дыхательными артефактами на МСКТ ВР, которые затрудняют интерпретацию исследования;
6. Лица с лучевыми признаками на МСКТ ВР ОГК, характерными для других патологий легких.

На рисунке 3 представлено распределение пациентов с ХОБЛ по возрастным категориям, которым проведена МСКТ ВР органов грудной клетки.

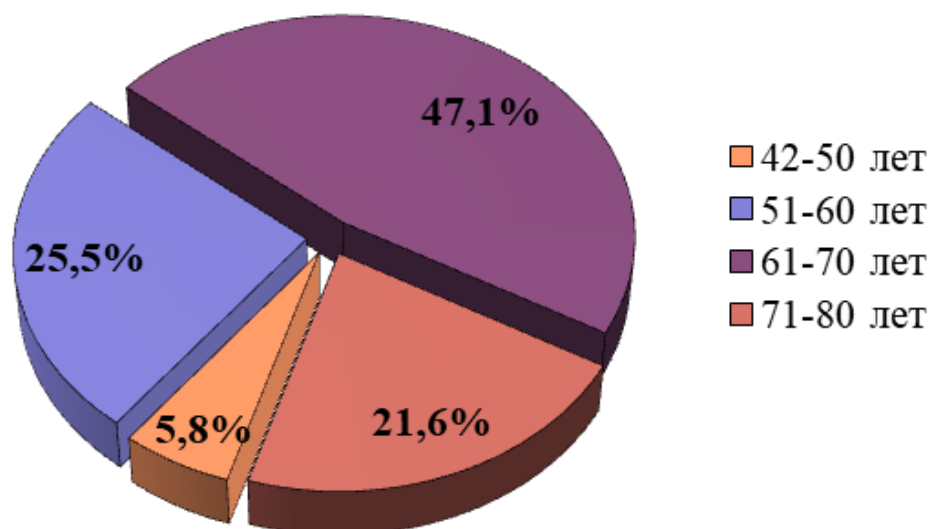


Рисунок 3 - Распределение пациентов с ХОБЛ по возрасту

Анализ распределения по возрасту пациентов с ХОБЛ показал, что наибольшее количество пациентов относится к возрастной категории 61-70 лет, что составляет 47,1% (48/102) пациентов. В возрастных категориях 51-60 лет и 71-80 лет количество пациентов примерно одинаковое и составило 25,5% (26/102) и 21,6% (22/102) соответственно. Наименьшее количество пациентов наблюдалось в возрастной категории 42-50 лет, что составило 5,8% (6/102) пациентов. В каждой возрастной категории присутствовали как мужчины, так и женщины, за исключением категории 51-60 лет, которая состояла исключительно из мужчин.

Все пациенты имели стаж курения более 10 лет (средний стаж курения составил $31,54 \pm 12,35$ лет). Среди женщин в 40,0% (4/10) случаев отмечено пассивное курение. Распределение пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа курения представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Стаж курения пациентов с ХОБЛ (n=102)

Стаж курения	Абсолютное число	%
10-19 лет	19	18,6
20-29 лет	28	27,5
30-39 лет	20	19,6
40-49 лет	24	23,5
50-59 лет	11	10,8

Как видно из таблицы 1, 27,5% (28/102) и 23,5% (24/102) пациентов курили - 20-29 лет и 40-49 лет, соответственно. 18,6% (19/102) и 19,6% (20/102) пациентов курят - 10-19 лет и 30-39 лет. Стаж курения 50-59 лет отмечали 10,8% (11/102) пациентов.

Пациенты с ХОБЛ имели разные показатели $ОФВ_1$ по данным спирометрии, среднее значение $54,8 \pm 20,68\%$. На основании показателя $ОФВ_1$ пациенты разделены на 4 группы: GOLD 1 - легкая форма: $ОФВ_1 \geq 80\%$; GOLD 2 - средняя степень тяжести: $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$; GOLD 3 - тяжелая форма: $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$; GOLD 4 - крайне тяжелая форма: $ОФВ_1 < 30\%$ (рисунок 4).

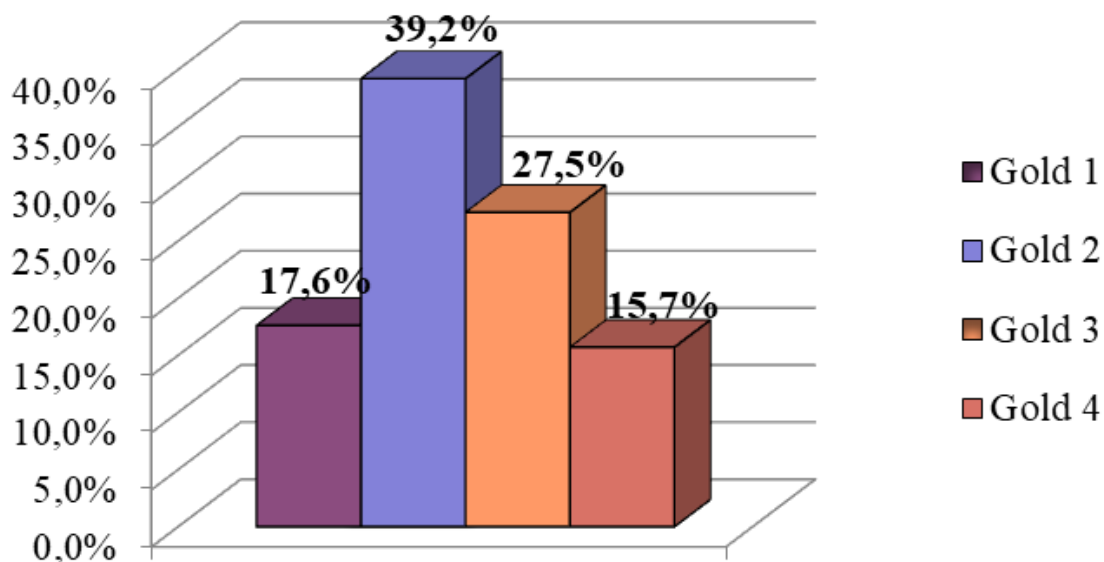


Рисунок 4 - Распределение пациентов с ХОБЛ по уровню $ОФВ_1$, в соответствии с классификацией GOLD

Анализ данных рисунка 2 показывает, что наибольшее количество - 39,2% (40/102) составили пациенты группы GOLD 2. Далее пациенты группы GOLD 3 - 27,5% (28/102). У 17,6% (18/102) пациентов наблюдается легкая степень снижения уровня $ОФВ_1$, что соответствует GOLD 1. Наименьшее количество пациентов в группе GOLD 4 - 15,7% (16/102).

В 2023 году Глобальной инициативой по изучению ХОБЛ (GOLD) произошла модификация инструментальной оценки симптомов/риска обострений - «ABCD», для лучшего понимания клинических последствий обострений независимо от тяжести симптомов у пациентов с ХОБЛ. Согласно GOLD 2023, ранее существовавшие категории «C» и «D» объединены в одну группу под названием «E», которая используется для обозначения «обострений». Для категорий «A» и «B» характерно либо отсутствие обострений, либо одно умеренное обострение ХОБЛ в течение года, но не приводящее к госпитализации. Категория «E» соответствует ≥ 2 умеренным обострениям в год или ≥ 1 обострению, приводящему к госпитализации. Риск будущего обострения определен на основании сообщений о количестве госпитализаций с обострениями в течение предыдущего года. Выраженность клинических симптомов оценивалась по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и тесту CAT (COPD Assessment Test). Пациенты разделены на группы «A», «B» и «E» в соответствии с классификацией GOLD 2023 (рисунок 5).

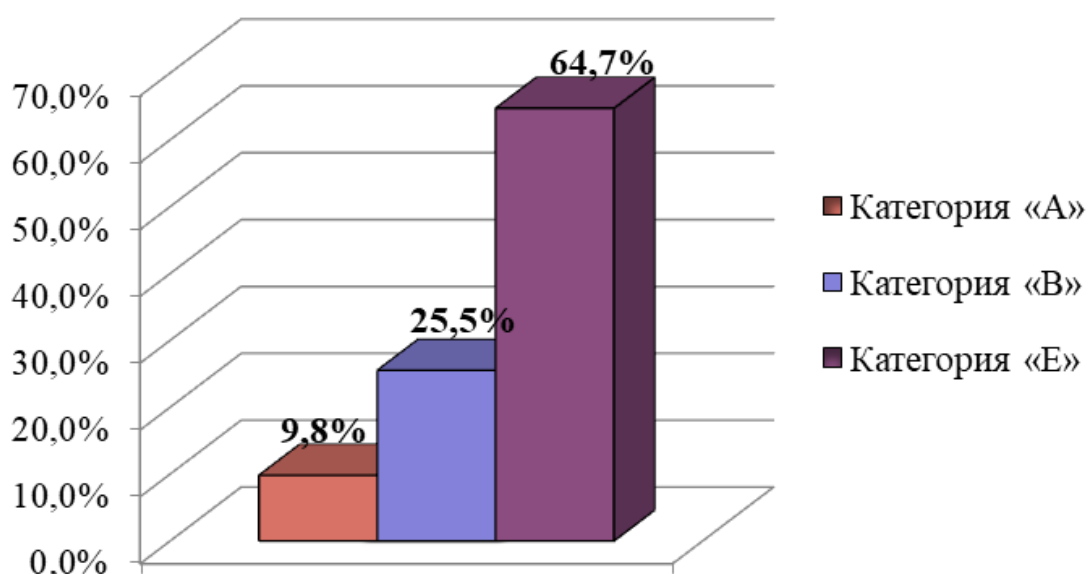


Рисунок 5 - Распределение пациентов с ХОБЛ по количеству обострений за год и выраженности клинических симптомов

Рисунок 5 демонстрирует, что среди пациентов с ХОБЛ преобладали пациенты с категорией «Е» - 64,7% (66/102). Категории «В» и «А», наблюдались реже в 25,5 % (26/102) и 9,8% (10/102) случаев соответственно.

Мы дополнительно разделили пациентов на шесть групп (рисунок 6) на основании степени тяжести бронхиальной обструкции (ОФВ₁ в процентах от должного, после пробы с бронхолитиком), количества обострений ХОБЛ за год и выраженность симптомов по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и тесту CAT (COPD Assessment Test), которые в совокупности формируют интегральную оценку тяжести ХОБЛ.

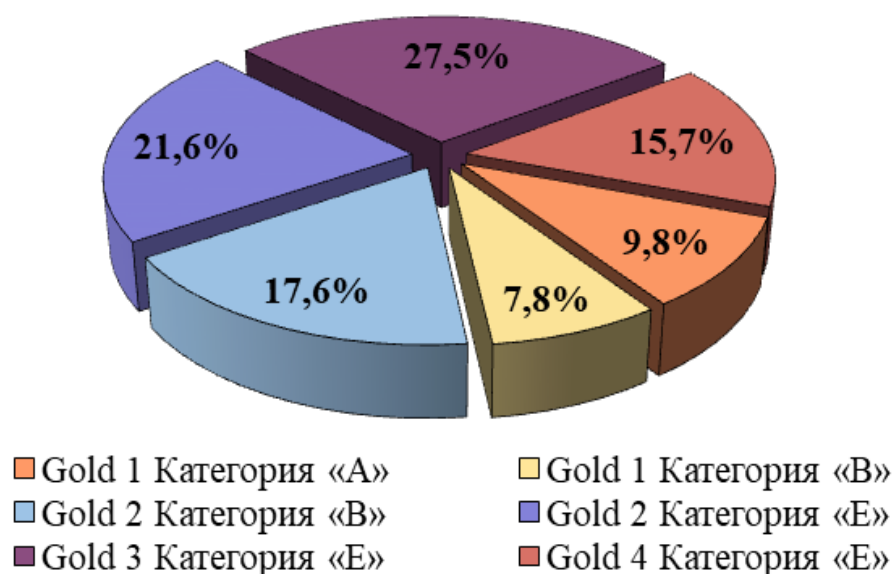


Рисунок 6 - Распределение пациентов с ХОБЛ в зависимости от интегральной оценки тяжести

Как видно из рисунка 6, наибольшее количество пациентов наблюдалось в группе Gold 3 Категория «Е» - 27,5% (28/102). Далее 21,6% (22/102) случаев представлены Gold 2 Категория «Е». Gold 2 Категория «В» и Gold 4 Категория «Е» были сопоставимы - 17,6% (18/102) и 15,7% (16/102). Наименьшее количество пациентов представлены группами пациентов Gold 1 Категория «А» и Gold 1 Категория «В» - 9,8% (10/102) и 7,8% (8/102) соответственно.

Для изучения особенностей радиологической картины сочетания ХОБЛ и COVID-19-ассоциированной пневмонии, в период с 1 октября по 2 декабря 2020 года проведен анализ МСКТ ВР исследований органов грудной клетки 798 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (по данным ПЦР с обратной транскрипцией), находящихся на стационарном лечении в модульном ковидном госпитале городской клинической инфекционной больницы имени И. Жекеновой. В исследование включен 281 пациент в возрасте старше 40 лет с МСКТ ВР признаками COVID-19-ассоциированной пневмонии. Из них, в 17,8% (50/281) случаев выявлены МСКТ ВР признаки ХОБЛ.

Критерии исключения:

1. Возраст моложе 40 лет;
2. Отсутствие изменений в легких, характерных для COVID-19-ассоциированной пневмонии;
3. Значительные дыхательные артефакты на МСКТ ВР изображениях или выраженный плевральный выпот.

Все пациенты разделены на 2 группы: основная - с МСКТ ВР признаками ХОБЛ - 50 (17,8%) пациентов, из них 40 (80,0%) мужчин и 10 (20,0%) женщин и контрольная - без МСКТ ВР признаков ХОБЛ - 231 (82,2%) пациент, из них 105 (45,5%) мужчин и 126 (54,5%) женщин. Возраст пациентов в основной группе составил от 44 до 85 лет, средний возраст $68,4 \pm 9,8$ лет. Возраст пациентов в контрольной группе составил от 41 до 93 лет, средний возраст $63,9 \pm 11,1$ лет. На рисунке 7 представлено распределение пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией с МСКТ признаками ХОБЛ и без МСКТ ВР признаков ХОБЛ по возрастным категориям.

Анализ распределения по возрасту пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией показал, что наибольшее количество пациентов относится к возрастной категории 61-70 лет, что составило 32,0% (16/50) и 31,2% (72/231) соответственно. В возрастных категориях 71-80 лет и 51-60 лет наблюдаются различия между группами. В основной группе доля пациентов составляет 28,0% (14/50) и 20,0% (10/50), в то время как в контрольной - 22,1% (51/231) и 29,0% (67/231) соответственно. Доля пациентов возрастной категории 81-90 лет выше в основной группе - 16% (8/50) против 5,6% (13/231) в контрольной. Однако в контрольной группе значительно больше пациентов 41-50 лет, 11,3% (26/231) против 4,0% (2/50). Пациенты возрастной категории 91-100 лет представлены исключительно в контрольной группе, однако их доля крайне незначительна и составляет 0,8% (2/231).

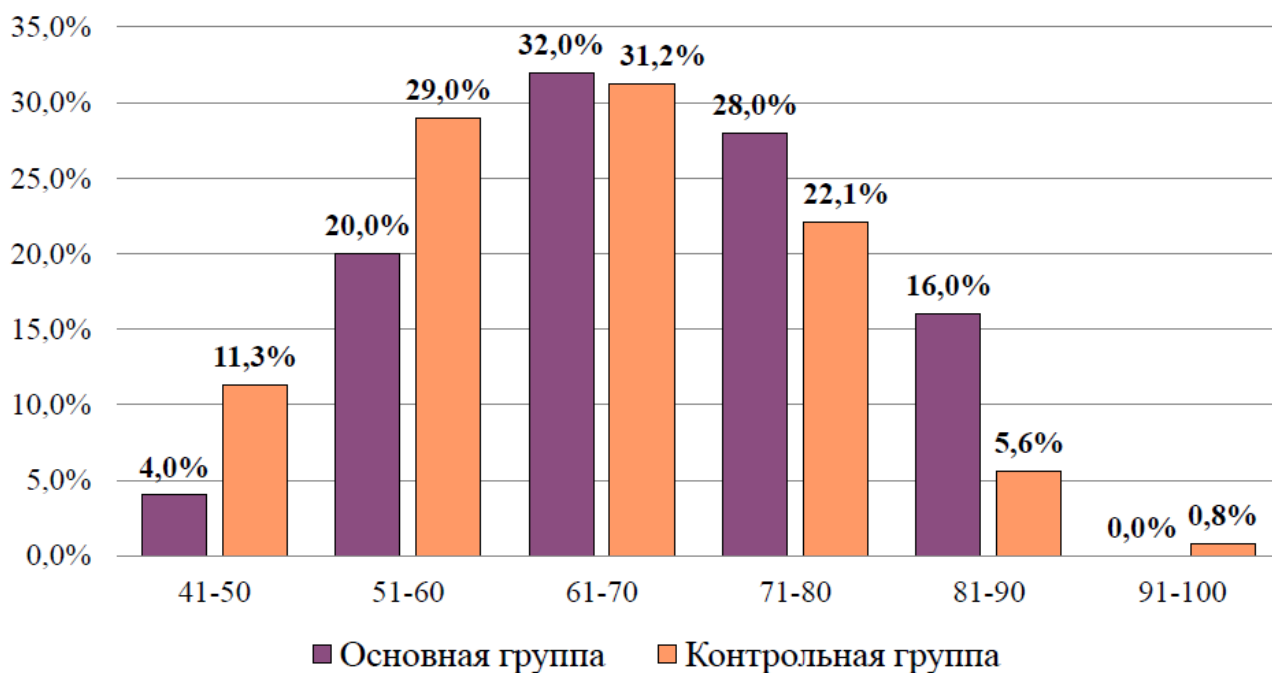


Рисунок 7 - Распределение пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией по возрасту

2.3 Методы исследования

Для выполнения поставленных задач использованы: мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки; статистический анализ.

МСКТ ВР исследования органов грудной клетки проводились на 64 срезовых мультиспиральных компьютерных томографах высокого разрешения «Somatom Definition AS» (Siemens) и «CT Revolution EVO» (GE). КТ-параметры включали: напряжение 120 кВт, ток 60-120 мА с автоматическим контролем экспозиции; толщина среза 1,25 мм; интервал реконструкции 1,0-3,0 мм. Предварительной подготовки от участников не требовалось. КТ-изображения получены в положении больного лежа на спине, с заведенными за голову руками, при задержке дыхания в фазе спокойного вдоха в кранио-каудальном направлении, без использования внутривенного контрастного вещества.

Интерпретация изображений, полученных в результате проведения МСКТ ВР ОГК, проводилась на рабочей станции врача лучевой диагностики с анализом сканов в легочном, медиастинальном режимах и в трех стандартных проекциях: аксиальная, коронарная и сагитальная (рисунок 8).

На МСКТ ВР сканах оценивались качественные и количественные характеристики:

- форма грудной клетки;
- трахеальный индекс;
- внутренний просвет и толщина стенки трахеи;

- внутренний просвет и толщина стенки главных бронхов;
- внутренний просвет и толщина стенки долевых бронхов;
- внутренний просвет и толщина стенки сегментарных бронхов;
- внутренний просвет и толщина стенки субсегментарных бронхов;
- наличие, тип эмфиземы;
- наличие и локализация булл;
- наличие и тип бронхоэктазов;
- наличие пневмофиброза;
- наличие симптома «дерево в почках» в обоих легких;
- отношение диаметров ствола легочной артерии и восходящей аорты.

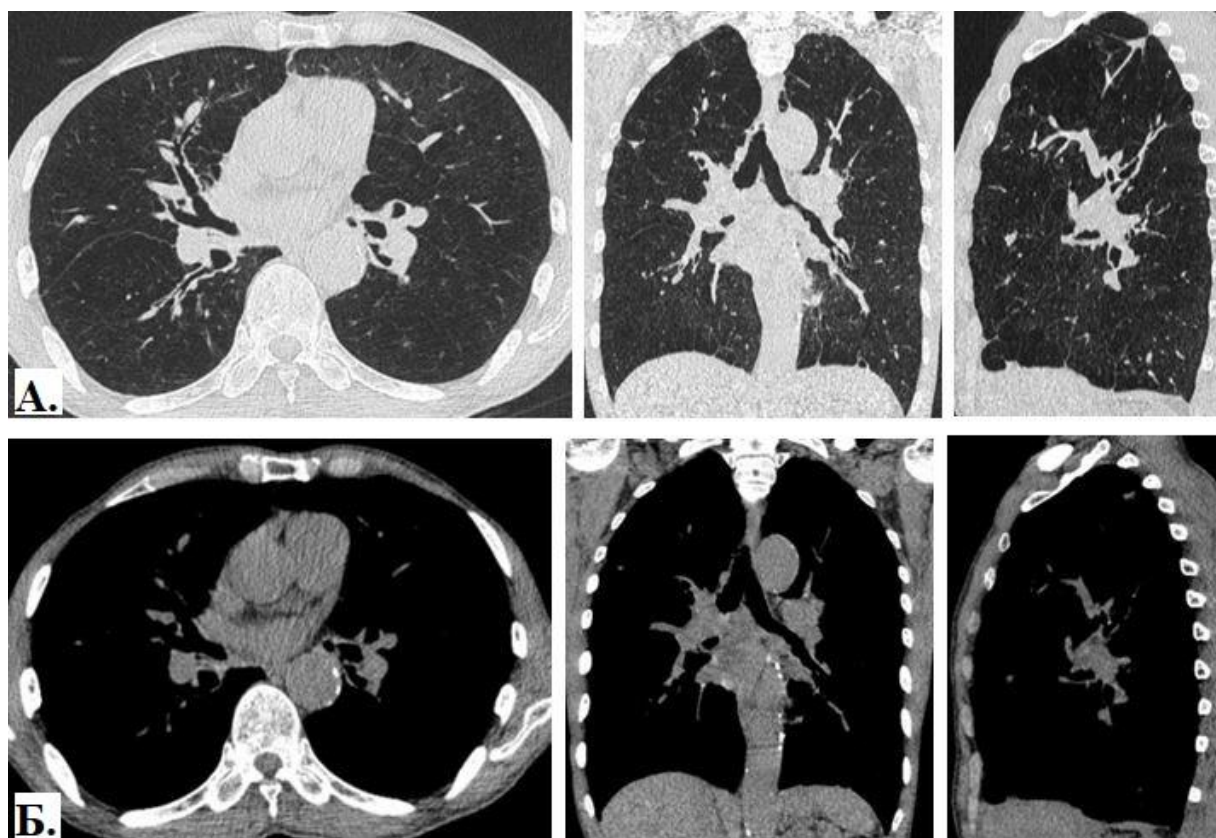


Рисунок 8 - МСКТ ВР изображение в трех стандартных проекциях (аксиальная, коронарная и сагиттальная):

А - легочный режим; Б - медиастинальный режим

Проведена автоматизированная МСКТ ВР морфометрия с цветовым картированием плотности и объема легких с использованием специального программного обеспечения - «Vitrea Lung Density Analysis». Определены следующие поддиапазоны денситометрических показателей легочной ткани, согласно рекомендациям Fleischner Society, представленные в таблице 2.

Таблица 2 - Поддиапазоны денситометрических показателей легочной ткани по данным МСКТ ВР ОГК

Показатель	Плотность легочной ткани
Эмфизема легких	-1000...-950 HU
Гиперинфляция легких	-949...-850 HU
Неизменная легочная паренхима	-849...-700 HU
Гиповоздушность и уплотненные участки (фиброз) в легких	-699...-200 HU

У пациентов с положительным результатом ПЦР с обратной транскрипцией на COVID-19 проанализированы следующие радиологические признаки изменений в легких:

- локализация симптома «матовое стекло»;
- симптом «булыжная мостовая»;
- локальное расширение легочных сосудов;
- симптом «обратное гало»;
- фиброзные тяжи;
- наличие плеврального выпота;
- диффузное альвеолярное поражение;
- медиастинальная лимфаденопатия;
- общий объем поражения легких.

Тяжесть инфекции COVID-19 по данным КТ и объем поражения легких, оценивали визуально в соответствии с «эмпирической» визуальной шкалой от 0 до 5 баллов. Каждая доля получала следующую оценку: 1 балл - 1-4%, 2 балла - 5-25%, 3 балла - 26-49%, 4 балла - 50-75% и 5 баллов - 76-100% альвеолярного поражения. Оценка тяжести инфекции по КТ (максимум 100%) рассчитывалась как сумма оценок отдельных долей (максимум 25 баллов), умноженная на 4. Тяжесть инфекции COVID-19, полученная по данным КТ, основывалась на общей оценке поражения легких от 1 до 4 следующим образом: КТ 1 (легкая) < 25%; КТ 2 (умеренная) 25-50%; КТ 3 (от средней до тяжелой) 50-75%; КТ 4 (тяжелая) > 75% всего поражения легких.

Статистический анализ проводили с использованием SPSS версии 28 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Количественные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представляли в виде $M \pm \sigma$, где M - среднее значение, σ - стандартное отклонение. При сравнении данных в двух независимых группах, проведена проверка на нормальное распределение выборок с помощью критерия Шапиро-Уилка (W). Для оценки достоверности различий между показателями использованы критерий Стьюдента для непарных выборок, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, метод ранговой корреляции Спирмена, отношения шансов, 95% доверительные интервалы, дисперсионный анализ (ANOVA). Для изучения связи между

гипоксией, госпитальной летальностью и оценкой тяжести по КТ (КТ 1-4) применен коэффициент ранговой корреляции Кендалла. Интерпретация результатов проводилась по шкале Чеддока. Согласно международным требованиям, статистическая значимость полученных результатов проверена значением p и доверительным интервалом. Относительный риск указывался с 95% доверительным интервалом (ДИ). Результаты статистического анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты оценки количественных и качественных характеристик хронической обструктивной болезни легких с использованием мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения

С целью изучения количественных и качественных характеристик изменений органов грудной клетки при хронической обструктивной болезни легких проведен анализ результатов мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения 102 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ, в том числе на основании спирометрии (постбронходилатационное снижение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ $< 0,7$).

На компьютерных томограммах органов грудной клетки изучены: форма грудной клетки, параметры трахеи (форма, трахеальный индекс, толщина стенки), структурные характеристики бронхов различных уровней - внутренний диаметр и толщина стенок, наличие и типы эмфиземы, наличие и локализация булл, наличие и тип бронхоэктазов, наличие пневмофиброза, симптома «дерево в почках» в обоих легких, а так же отношение диаметров ствола легочной артерии и восходящей аорты.

При анализе МСКТ ВР ОГК 102 пациентов с ХОБЛ у 25,5% (26/102) было обнаружено увеличение переднезаднего размера грудной клетки, характерное для «бочкообразной» грудной клетки (рисунок 9).



Рисунок 9 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим.
«Бочкообразная» грудная клетка

При оценке проксимальных отделов респираторного тракта у 9,8% (10/102) пациентов определялась «саблевидная» деформация трахеи, т.е. значительное изменение формы и размеров трахеи, за счет сужения поперечного размера внутригрудного отдела трахеи и расширения ее сагиттального размера (рисунок 10).



Рисунок 10 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим.
«Саблевидная» деформация трахеи (красная стрелка)

Патофизиологические механизмы «саблевидной» деформации трахеи обусловлены повторяющимся повреждением хряща в результате чрезмерного кашля, повышенного внутригрудного давления, сдавления трахеи увеличенными в объеме легкими. Эти механизмы вызывают дегенерацию и оссификацию хряща, что приводит к хроническому ремоделированию, кальцификации и искривлению хряща трахеи с образованием жесткой неколлапсируемой трахеи. Для подтверждения деформации трахеи исследовано соотношение поперечного и передне-заднего размера трахеи, известное как «трахеальный индекс», который измерялся на 1 см выше верхнего края дуги аорты, с целью исключения сдавления трахеи дугой аорты. Трахея имеет значение «трахеального индекса» от 0,6 до 1. В нашем исследовании у 9,8% (10/102) пациентов с ХОБЛ «трахеальный индекс» составил менее 0,6 (от 0,2 до 0,5, среднее значение $0,42 \pm 0,12$).

Форма неизменной внутригрудной части трахеи на МСКТ ВР переменная - круглая или овальная. Диаметр трахеи в норме - 15-18 мм, у взрослых не превышает 22 мм (средний диаметр у женщин - 17,5 мм, у мужчин - 19,5 мм).

У 27,4% (28/102) пациентов с ХОБЛ отмечалось уменьшение внутреннего просвета трахеи (среднее значение $16,61 \pm 3,42$ мм).

Изучена толщина стенки трахеи, которая в норме не превышает 3 мм. В 63,7% (65/102) случаев отмечалось утолщение стенки трахеи, которое варьировало от 3,1 мм до 4,87 мм.

Ведущим морфологическим субстратом при ХОБЛ является изменение бронхов: изменения крупных и мелких бронхов, терминальных отделов бронхиального дерева, а так же формирование бронхоэктазов. У всех 100% (102/102) пациентов с ХОБЛ на МСКТ ВР определялись признаки, характерные для бронхита в различной степени выраженности.

При изучении главных бронхов выявлены следующие изменения: сужение просвета (менее 12 мм) правого главного бронха в 21,6% (22/102) случаев и сужение (менее 11 мм) левого главного бронха - 18,6% (19/102). Толщина стенки бронха в норме не превышает 20% от внутреннего диаметра, что составляет для правого главного бронха 1,2-3,2 мм, для левого главного бронха - 1,1-2,8 мм. У 21,6% (22/102) пациентов с ХОБЛ выявлено утолщение стенки правого главного бронха, а у 34,3% (35/102) - утолщение стенки левого главного бронха.

Изменения, выявленные при изучении долевых бронхов, включали сужение просвета (рисунок 11) и утолщение стенок.

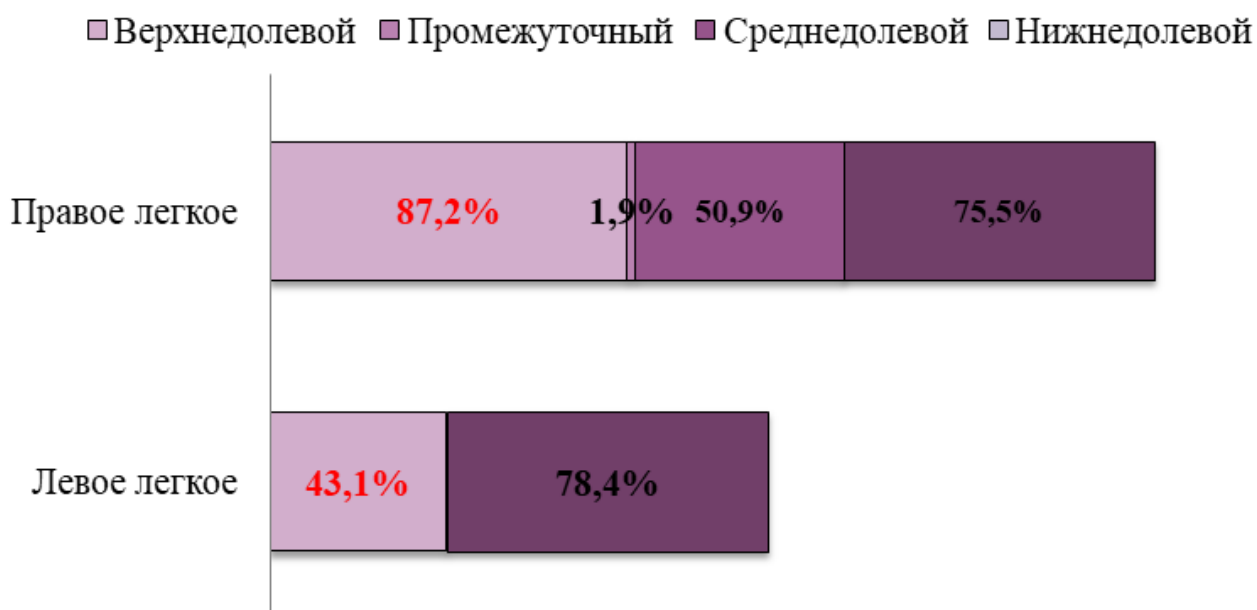


Рисунок 11 - Сужение просвета долевых бронхов по данным МСКТ ВР ОГК у пациентов с ХОБЛ (n=102)

У пациентов с ХОБЛ преобладало сужение просвета правого верхнедолевого бронха (менее 8 мм) в 87,2% (89/102) случаев (рисунок 12), которое является статистически достоверным ($\chi^2=43,747$, $df=1$, $p<0,001$).

Сужение просвета нижнедолевого бронха (менее 10 мм) выявлено в левом легком в 78,4% (80/102) и в правом легком - в 75,5% (77/102) случаев соответственно. Сужение правого среднедолевого бронха (менее 6 мм)

выявлено у более чем половины исследуемых - 50,9% (52/102), а левого верхнедолевого бронха - 43,1% случаев. Лишь у 1,9% (2/102) пациентов с ХОБЛ наблюдалось сужение просвета (менее 10 мм) промежуточного бронха.

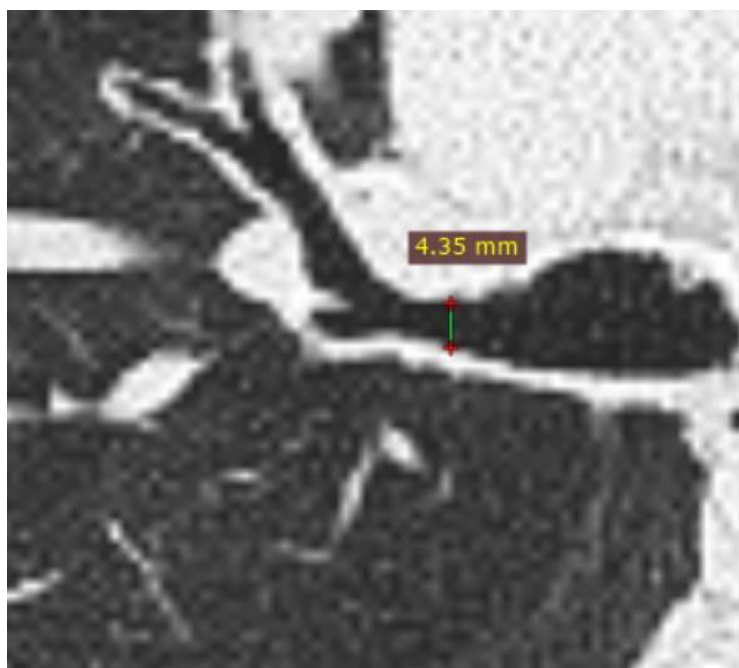


Рисунок 12 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим (зона интереса). Сужение просвета правого верхнедолевого бронха

Диагностически значимым МСКТ ВР симптомом при ХОБЛ является утолщение стенок бронхов (рисунок 13).

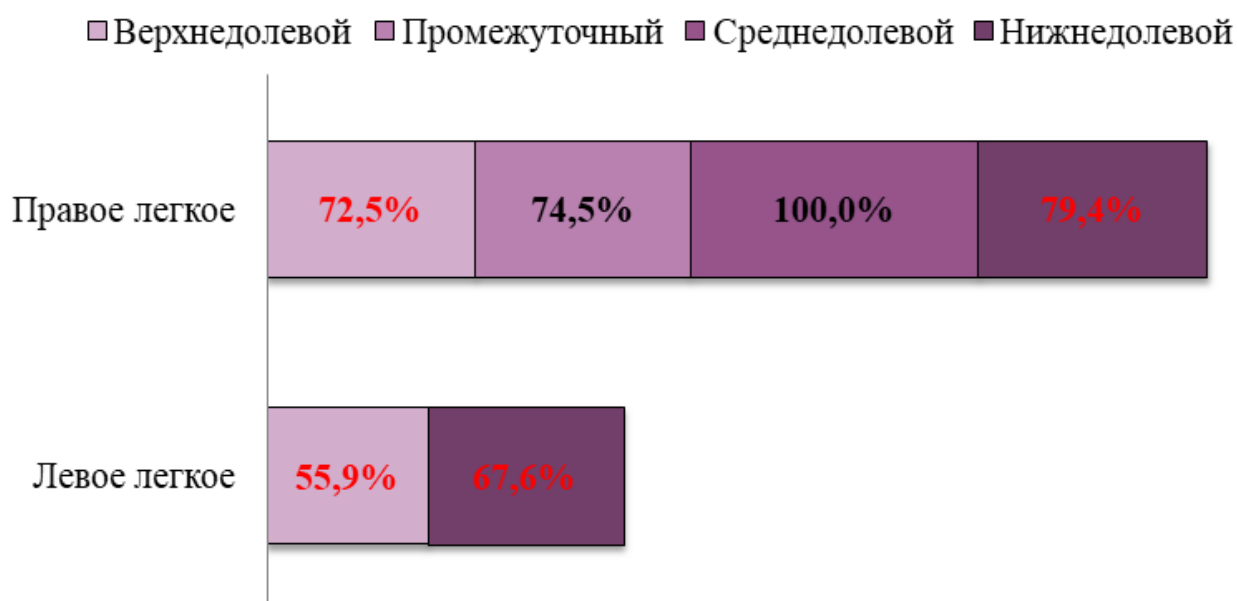


Рисунок 13 - Утолщение стенок долевых бронхов по данным МСКТ ВР ОГК у пациентов с ХОБЛ (n=102)

Анализ рисунка 9 выявил, что у всех 100% (102/102) пациентов отмечено утолщение стенки среднедолевого бронха (более 1,4 мм). Статистически достоверным ($\chi^2=4,207$, $df=1$, $p=0,041$; $\chi^2=8,296$, $df=1$, $p=0,004$) является утолщение стенок (более 2 мм) правого нижнедолевого бронха, которое выявлено в 79,4% (81/102) случаев и правого верхнедолевого бронха - 72,5% (74/102). Далее у пациентов с ХОБЛ наблюдалось утолщение стенок промежуточного бронха (более 2,2 мм) - 74,5% (76/102) случаев, левого нижнедолевого бронха (более 2 мм) - у 67,6% (69/102) пациентов. Реже, в 55,9% (57/102) случаев, утолщена стенка левого верхнедолевого бронха (более 2 мм).

Так же у пациентов наблюдались изменения в сегментарных бронхах, характерные для бронхита, вследствие гиперплазии слизистых желез с сопутствующей гиперсекрецией и воспалением бронхиальной стенки (рисунок 14, рисунок 15).

Правое легкое

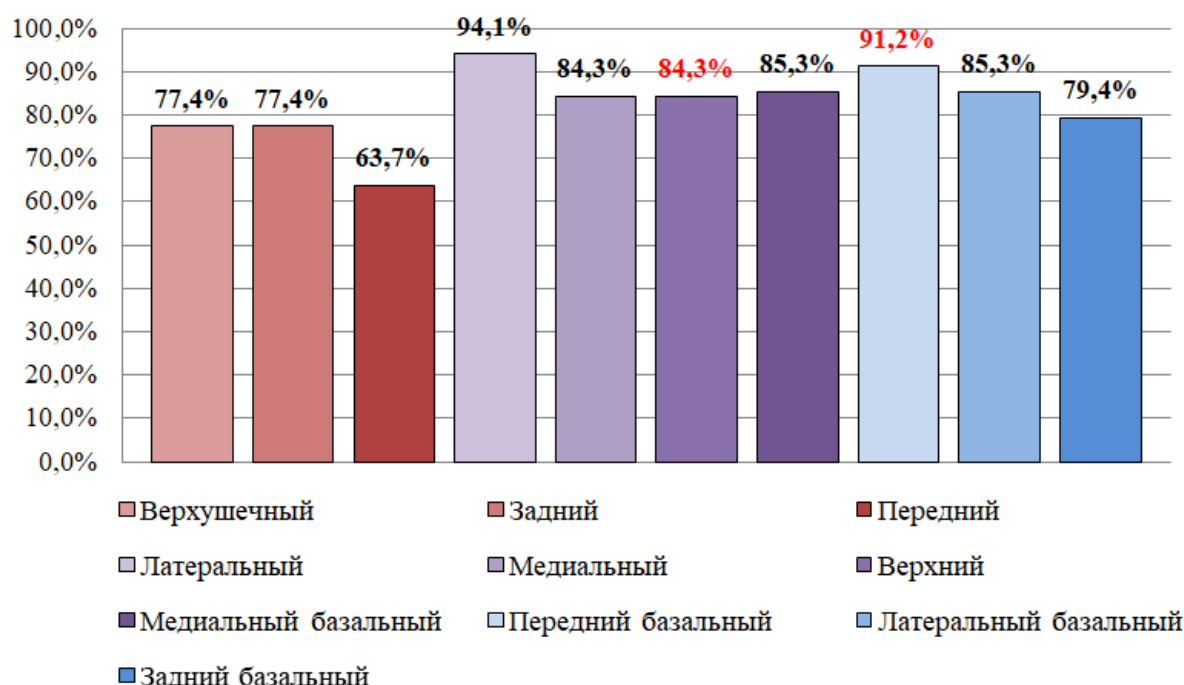


Рисунок 14 - Сужение просвета сегментарных бронхов правого легкого по данным МСКТ ВР ОГК у пациентов с ХОБЛ (n=102)

Как видно из рисунка 14, выявлено сужение внутреннего просвета сегментарных бронхов (менее 5 мм), преимущественно справа. Статистически достоверным ($\chi^2=8,188$, $df=1$, $p=0,005$; $\chi^2=10,324$, $df=1$, $p=0,002$) является сужение просвета переднего базального сегментарного бронха - 91,2% (93/102) и верхнего сегментарного бронха - 84,3% (86/102). С большей частотой сужение отмечено в латеральном (94,1%), латеральном базальном (85,3%) и медиальном (84,3%) сегментарных бронхах справа, а реже - в переднем сегментарном бронхе (63,7%) справа.

Левое легкое

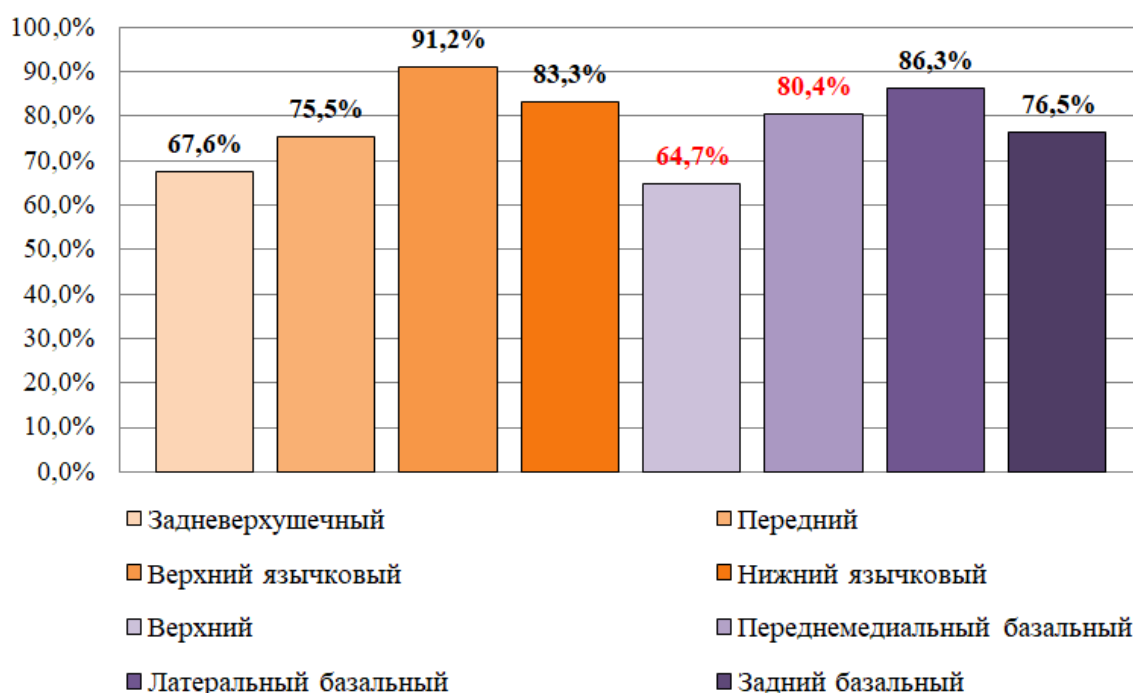


Рисунок 15 - Сужение просвета сегментарных бронхов левого легкого по данным МСКТ ВР ОГК у пациентов с ХОБЛ (n=102)

Слева сужение просвета сегментарных бронхов встречалось реже. Преимущественно сужение выявлено в верхнем язычковом (91,2%), латеральном базальном (86,3%) и нижнем язычковом (83,3%) сегментарных бронхах, реже сужение выявлено в задневерхушечном (67,6%) и верхнем (64,7%) сегментарных бронхах.

Определена средняя прямая корреляционная зависимость между просветом медиального бронха справа и уровнем ОФВ₁ (ранговый коэффициент Спирмена $r=0,576$), что является статистически достоверным ($p<0,001$) (рисунок 16). Это свидетельствует о том, что с ухудшением проходимости дыхательных путей (сужением просвета медиального бронха) ухудшается функция легких, выраженная через уровень ОФВ₁.

Утолщение стенок сегментарных бронхов отмечено у 100% (102/102) пациентов с ХОБЛ (рисунок 17).

Определена слабая обратная корреляционная зависимость между толщиной стенки верхнего язычкового сегментарного бронха слева и уровнем ОФВ₁ (ранговый коэффициент Спирмена $r=-0,215$) (рисунок 18), толщиной стенки переднемедиального базального сегментарного бронха слева и уровнем ОФВ₁ (ранговый коэффициент Спирмена $r=-0,210$) (рисунок 19), что является статистически достоверным ($p=0,030$ $p=0,034$). С увеличением толщины стенки верхнего язычкового бронха и переднемедиального базального бронха слева наблюдается незначительное снижение уровня ОФВ₁.

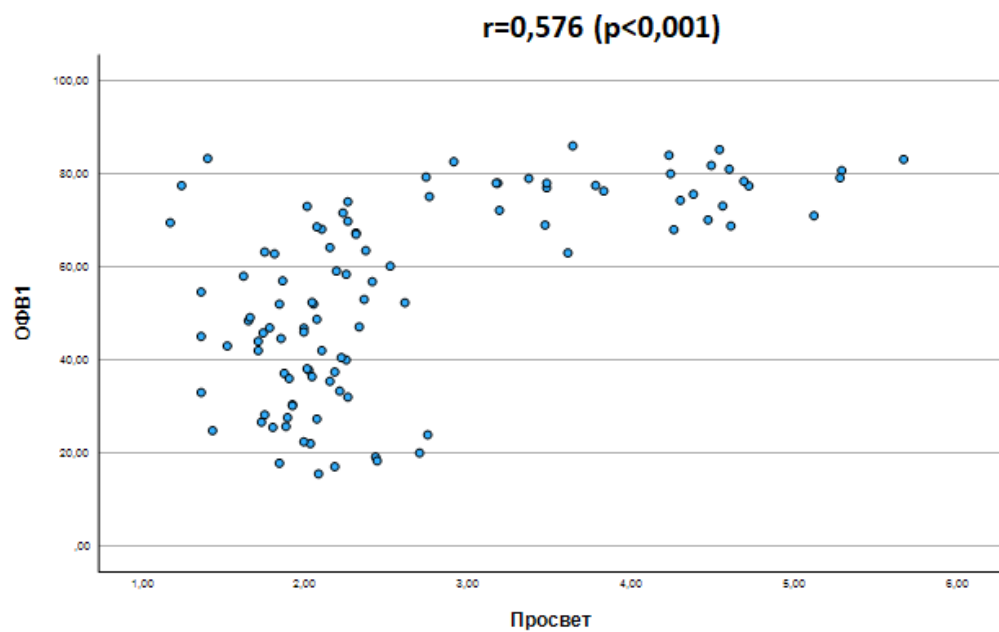


Рисунок 16 - Оценка корреляции между просветом медиального бронха справа и уровнем ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ (n=102)



Рисунок 17 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим (зона интереса). Утолщение стенки медиального сегментарного бронха справа, в виде перибронхиальных «муфт» (красные стрелки)

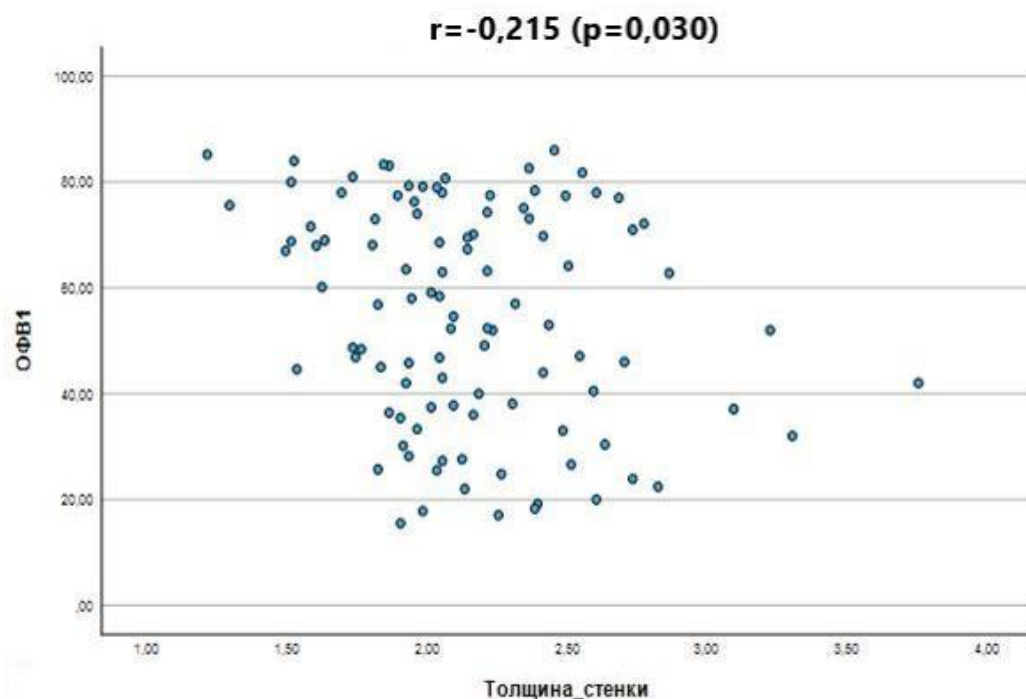


Рисунок 18 - Оценка корреляции между толщиной стенки верхнего язычкового сегментарного бронха слева и уровнем ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ (n=102)

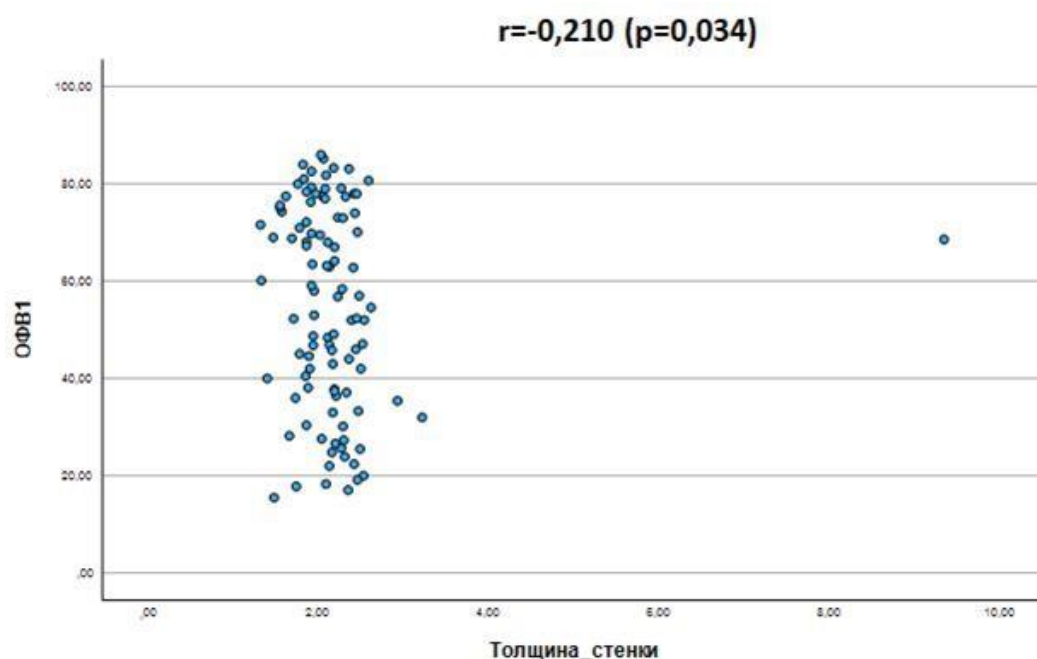


Рисунок 19 - Оценка корреляции между толщиной стенки переднемедиального базального сегментарного бронха слева и уровнем ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ (n=102)

Выявлена средняя обратная корреляционная зависимость между толщиной стенки медиального сегментарного бронха справа и уровнем ОФВ₁ (ранговый коэффициент Спирмена $r = -0,643$), что является статистически достоверным

($p < 0,001$) (рисунок 20). С увеличением толщины стенки медиального сегментарного бронха справа наблюдается существенное снижение уровня ОФВ₁.

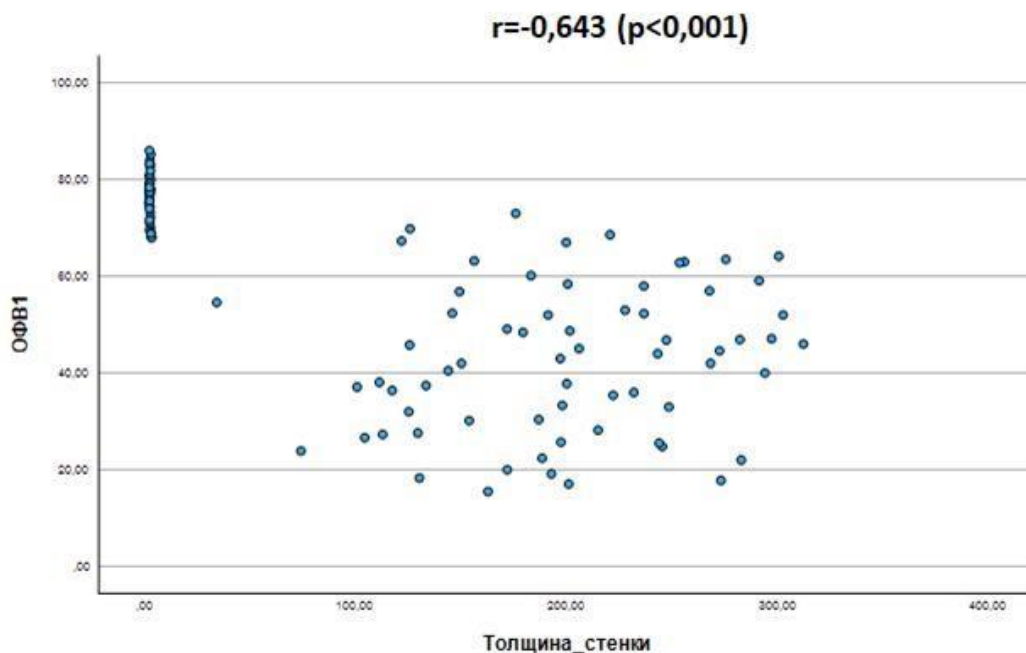


Рисунок 20 - Оценка корреляции между толщиной стенки медиального сегментарного бронха справа и уровнем ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ (n=102)

При изучении субсегментарных бронхов на примере субсегментарного бронха верхушечного сегментарного бронха справа отмечено сужение просвета у 61,7% (63/102) пациентов. В 100 % (102/102) случаев наблюдалось утолщение стенки более 0,8 мм (рисунок 21).

У 27,4% (28/102) пациентов выявлены бронхоэктазы. МСКТ ВР признаком бронхоэктатических изменений бронхов является симптом «перстня» (рисунок 22), при котором диаметр бронха превышает диаметр легочной артерии, сопровождающий бронх (увеличение бронхо/артериального индекса более 1,5). А так же отсутствие уменьшения диаметра бронха к периферии и визуализация просветов бронхов в кортикальных отделах легких.

У пациентов с ХОБЛ бронхоэктазы наиболее часто имеют цилиндрическую форму и связаны с повышенной обструкцией дыхательных путей и увеличением числа эпизодов обострения. В нашем исследовании у пациентов выявлены четыре формы бронхоэктазов: цилиндрическая, кистозная, варикозная и тракционная (рисунок 23). У пациентов с ХОБЛ цилиндрические бронхоэктазы выявлены чаще, в 57,1% (16/28) случаев. Кистозная и тракционная формы бронхоэктазов выявлены у 46,4% (13/28) и 35,7% (10/28) пациентов соответственно. Лишь в 3,5% (1/28) случаев бронхоэктазы имели варикозную форму.

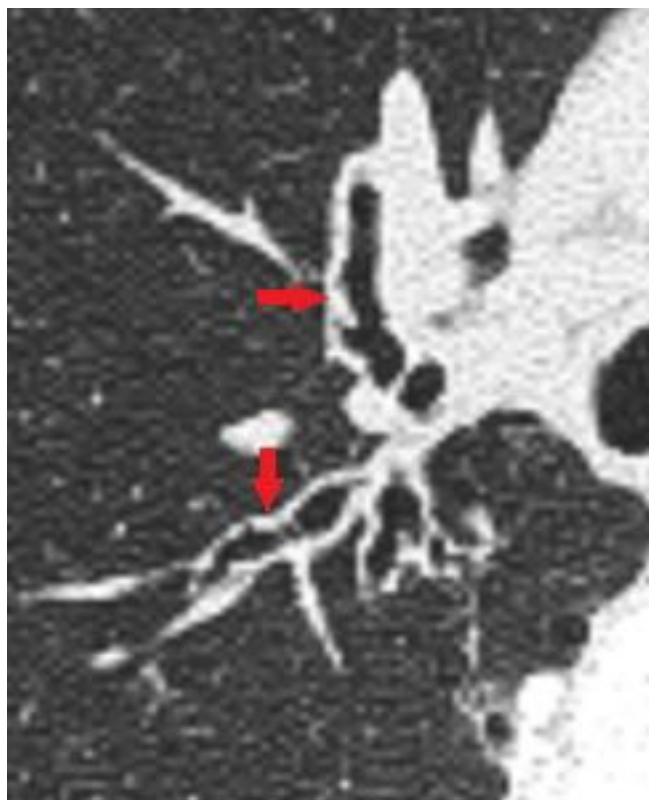


Рисунок 21 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим (зона интереса). Утолщение стенок субсегментарных бронхов заднего и переднего сегментарных бронхов справа, в виде перибронхиальных «муфт»

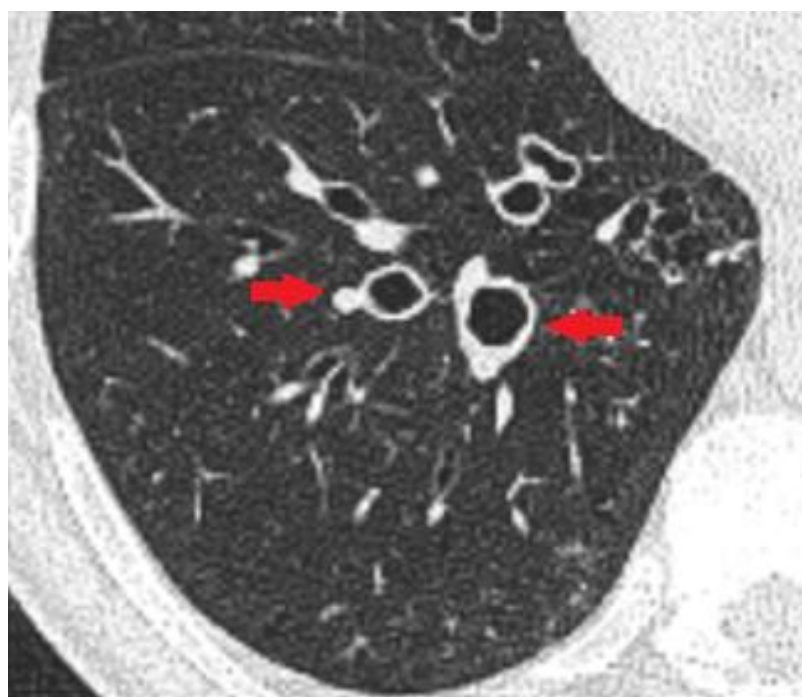


Рисунок 22 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим (зона интереса). Симптом «перстня» (красные стрелки)

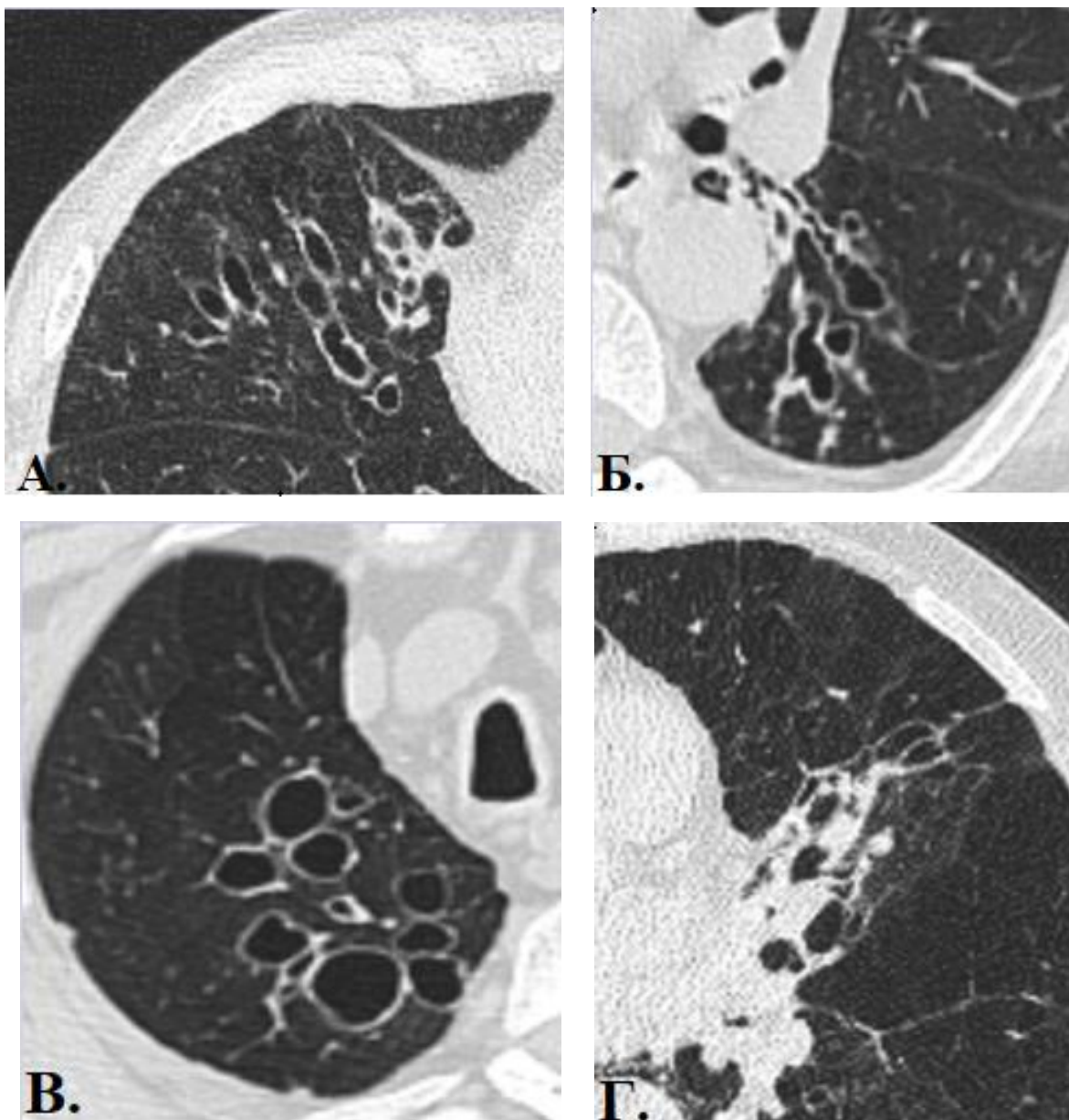


Рисунок 23 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим (зона интереса). Бронхоэктазы: А - цилиндрические; Б - варикозные; В - кистозные; Г - тракционные

Так же у 3,9% (4/102) пациентов визуализировались МСКТ ВР признаки патологии бронхиол в субкортикальных отделах нижних долей обоих легких, проявляющиеся наличием очерченных центролобулярных (внутридольковых) очагов (при перпендикулярном сканировании) и симптомом «дерево с почками» (рисунок 24 А.) в виде так называемых «Y»-образных структур (при их параллельном сканировании). Наблюдалась неоднородная плотность легких на фазе вдоха - симптом «мозаичная перфузия». В участках легочной паренхимы с высокой плотностью наблюдали увеличенный диаметр сосудов относительно участков низкой плотности. Это явление обусловлено изменениями кровотока, вызванными неравномерным распределением вентиляции воздуха, при которой большая часть крови направляется к участкам

легочной паренхимы с более свободной проходимостью бронхиального дерева (рисунок 24 Б.).

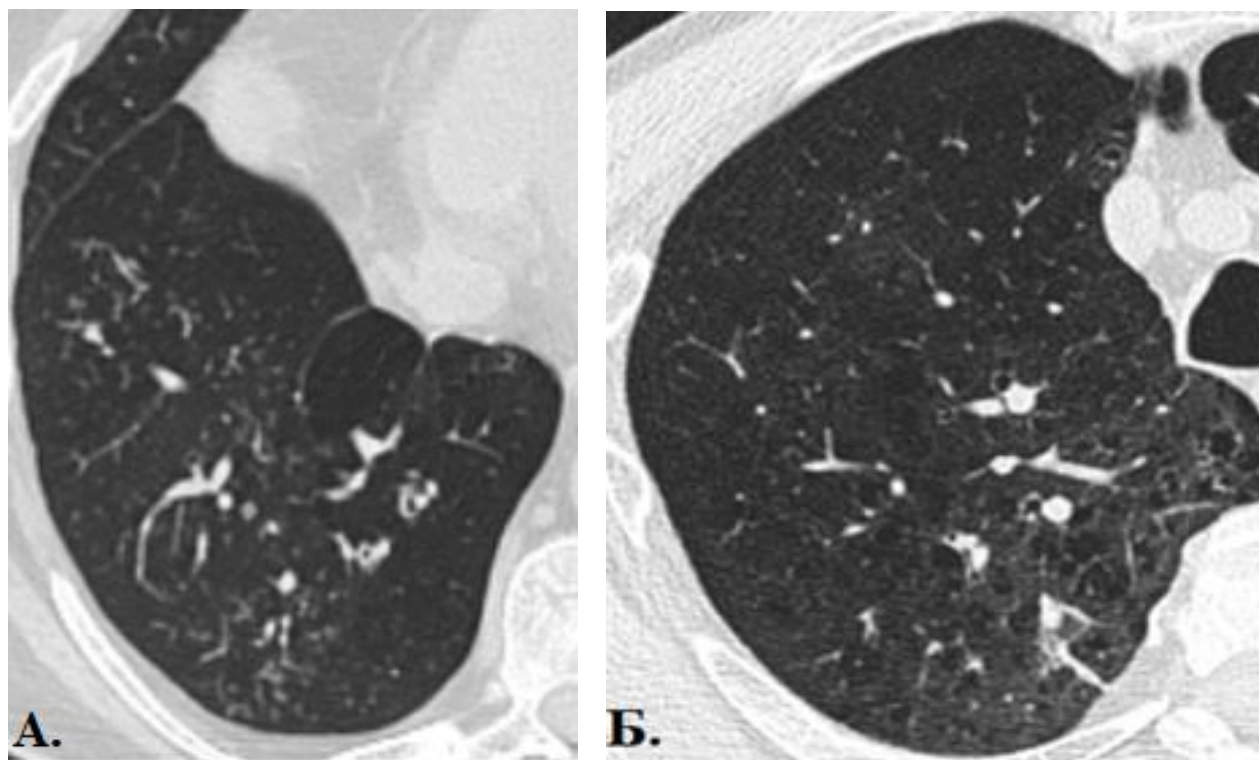


Рисунок 24 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим (зона интереса). А - симптом «дерево с почками»; Б - «мозаичная перфузия»

При анализе компьютерных томограмм эмфизема выявлена у 94,1% (96/102) пациентов. Эмфизема включает разрушение альвеолярных перегородок и легочных капилляров, что приводит к уменьшению упругой отдачи и как следствие к задержке воздуха.

Для определения эмфиземы, проводили мануальный метод измерения плотности легочной ткани, с последующей суммацией полученных данных и вычислением среднего статистического значения КТ-плотности легких в единицах Хаунсфилда (НУ). Эмфизема определялась по наличию участков пониженной плотности (-950 НУ), без четких стенок. При анализе компьютерных томограмм оценивали структуру вторичной легочной доли, при этом выявлялись следующие морфологические типы эмфиземы: центрилобулярная, панлобулярная, парасептальная.

Проведен анализ частоты встречаемости морфологических типов эмфиземы у пациентов с ХОБЛ по данным МСКТ ВР (таблица 3).

Таблица 3 - Частота встречаемости морфологических типов эмфиземы у пациентов с ХОБЛ (n=96)

Типы эмфиземы	Абсолютное, (%)
Центрилобулярная	85 (88,5%)
Парасептальная	76 (79,1%)
Панлобулярная	3 (3,1%)

Из таблицы 3 следует, что наиболее часто, в 88,5% (85/96), у пациентов определялась центрилобулярная эмфизема (рисунок 25), при которой деструкция легочной паренхимы сосредоточена вокруг терминальной бронхиолы, которая находится в центре вторичной легочной дольки, и имеет тенденцию быть более выраженной в верхних долях. Парасептальная эмфизема выявлена в 79,1% (76/96) случаев (рисунок 26), характеризующаяся поражением дистальных отделов вторичных долек, преимущественно субплеврально в верхних долях. Только у 3,1% (3/96) пациентов наблюдалась панлобулярная эмфизема (рисунок 27), при которой одинаково поражаются все участки легочной дольки.



Рисунок 25 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим.
Центрилобулярная эмфизема в верхних долях легких



Рисунок 26 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим. Парасептальная эмфизема в верхней доле правого легкого. Воздушные полости расположены вдоль реберной плевры

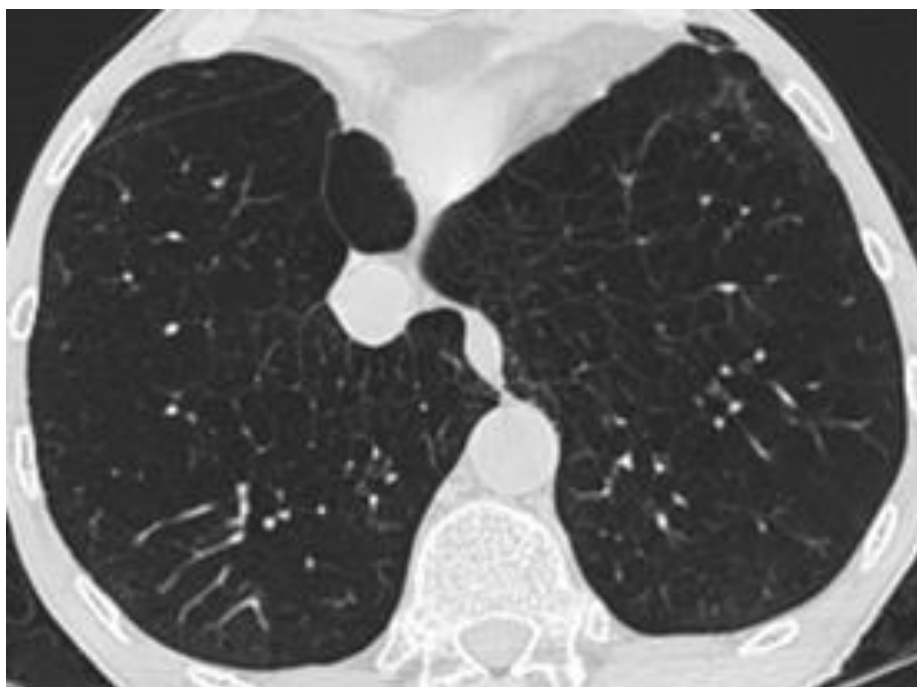


Рисунок 27 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим. Панлобулярная эмфизема в нижних долях легких

У 68,7% (66/96) пациентов наблюдался смешанный тип эмфиземы. Из них, преимущественное сочетание «парасептальная+центрилобулярная эмфизема+

буллы» - 77,2% (51/66) случаев, далее «парасептальная+центрилобулярная эмфизема» - 19,6% (13/66) случаев и «парасептальная+центрилобулярная+панлобулярная эмфизема+буллы» - 3,0% (2/66).

Изолированная форма эмфиземы выявлена только у 31,3% (30/96) пациентов с ХОБЛ, из них: центрилобулярная эмфизема - 78,9% (15/19) случаев, парасептальная эмфизема - 21,1% (4/19). У 11,4% (11/96) пациентов с ХОБЛ установлен один из основных типов эмфиземы, но с наличием булл в структуре легочной паренхимы.

Буллезная эмфизема не является самостоятельным морфологическим понятием и характеризуется формированием булл на фоне эмфизематозных изменений легочной паренхимы. Буллы представляют собой вздутия легочной ткани диаметром более 10 мм и толщиной стенки до 1 мм. В нашем исследовании у 66,6% (64/96) пациентов с эмфиземой выявлены буллы, с субплевральной или парамедиастинальной ассиметричной локализацией в легких. У одного пациента буллы достигали размера более 1/3 гемиторакса (рисунок 28).

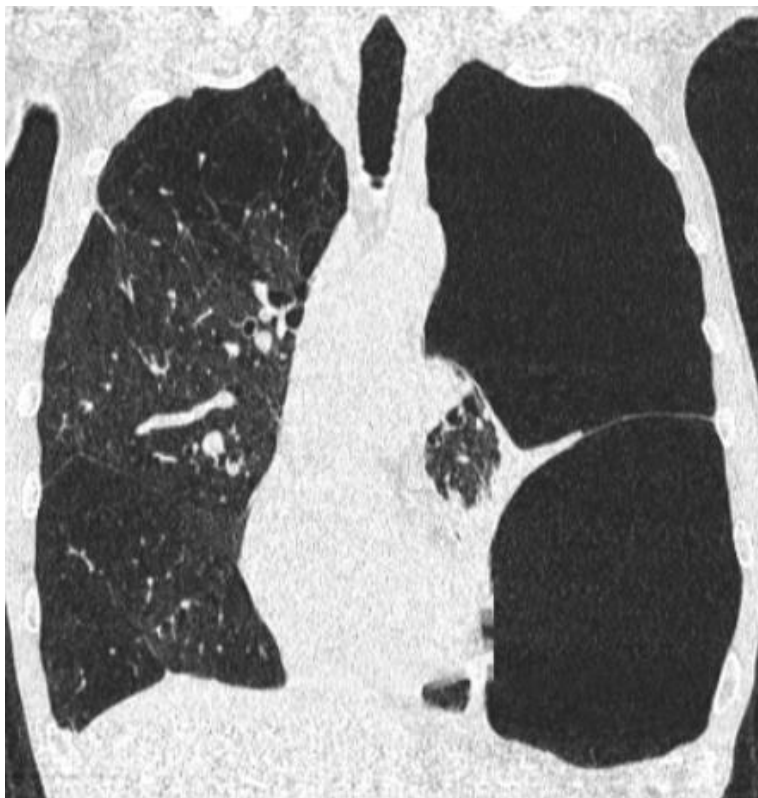


Рисунок 28 - МСКТ ВР ОГК, коронарная плоскость, легочный режим.

Гигантские буллы в верхней и нижней долях левого легкого с перикавитарными линейными уплотнениями и с компримированием долей

Мы оценили расположение булл по долям в правом и левом легком по данным МСКТ ВР у пациентов с эмфиземой (рисунок 29).

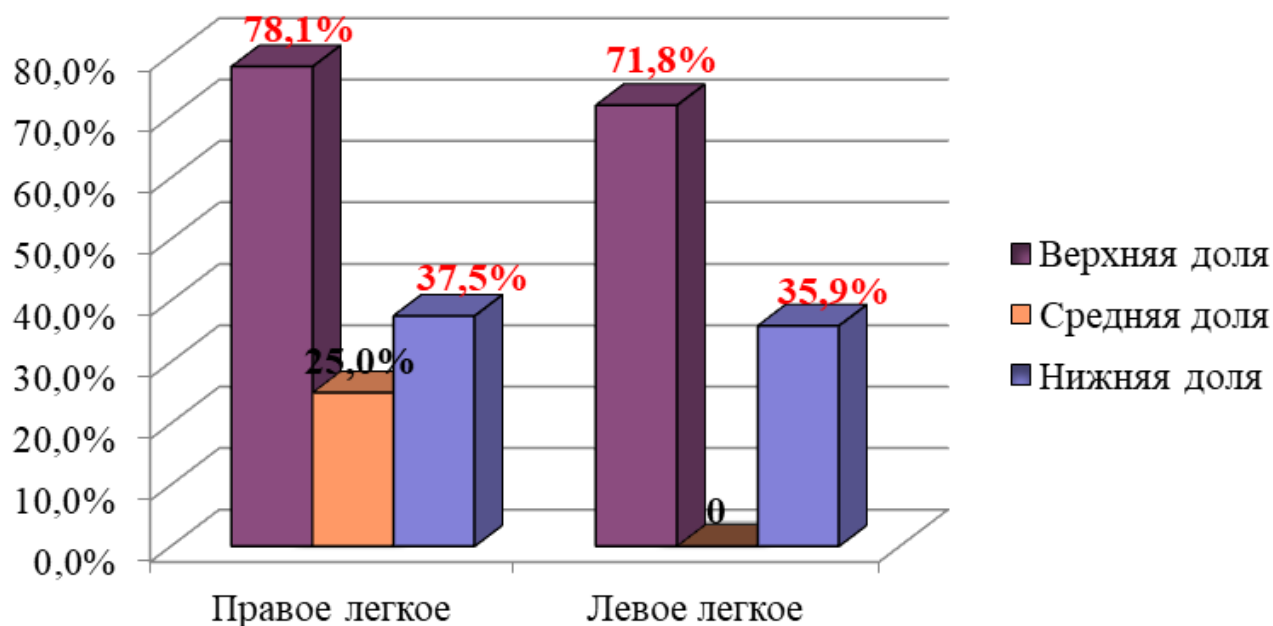


Рисунок 29 - Локализация булл по долям легких у пациентов с эмфиземой (n=64), (%)

Как видно из рисунка 29, преимущественная локализация булл - верхние доли легких - 78,1% (50/64) случаев в правом легком и в 71,8% (46/64) - в левом легком, что является статистически достоверным ($\chi^2=21,654$, $df=1$, $p<0,001$; $\chi^2=16,633$ $df=1$, $p<0,001$). В нижних долях буллы обнаружены в 37,5% (24/64) и 35,9% (23/64) случаев соответственно. Реже, буллы расположены в средней доле правого легкого 25,0% (16/64).

При визуальном изучении компьютерных томограмм выявлен перибронхиальный и периваскулярный фиброз - в 42,1% (43/102) случаев. Из них, ограниченный (локальный) фиброз наблюдался у 44,2% пациентов (19/43), а диффузный (распространенный) - у 55,8% пациентов (24/43). Выявленные изменения являются следствием воспалительного или дистрофического процесса и ведут к нарушению эластичности и газообменной функции пораженных участков.

У 14,7% (15/102) пациентов с $ОФВ_1 \geq 80\%$ выявлены паренхиматозные изменения, характеризующиеся нечеткими контурами мелких легочных сосудов на фоне измененной легочной паренхимы (рисунок 30 А.) и появление бессосудистых участков около междолевых щелей (рисунок 30 Б.).

Основными причинами летального исхода при ХОБЛ являются прогрессирующая дыхательная и правожелудочковая недостаточность. У пациентов с ХОБЛ ведущими нарушениями гемодинамики малого круга кровообращения являются повышение легочного сосудистого сопротивления и умеренный рост давления в легочной артерии, что впоследствии приводит к структурным изменениям и недостаточности правых отделов сердца. Легочная гипертензия может наблюдаться как при тяжелой, так и на ранней стадии ХОБЛ. Гемодинамические нарушения в малом круге кровообращения повышают риск обострения у пациентов с ХОБЛ. С целью выявления

признаков легочной гипертензии измерены диаметр ствола легочной артерии (ЛА) на аксиальных срезах в наиболее широком месте, перпендикулярно длинной оси сосуда и диаметр восходящей аорты (Ао) на уровне ствола легочной артерии. Так же рассчитано отношение диаметров ствола легочной артерии и восходящей аорты (ЛА/Ао).

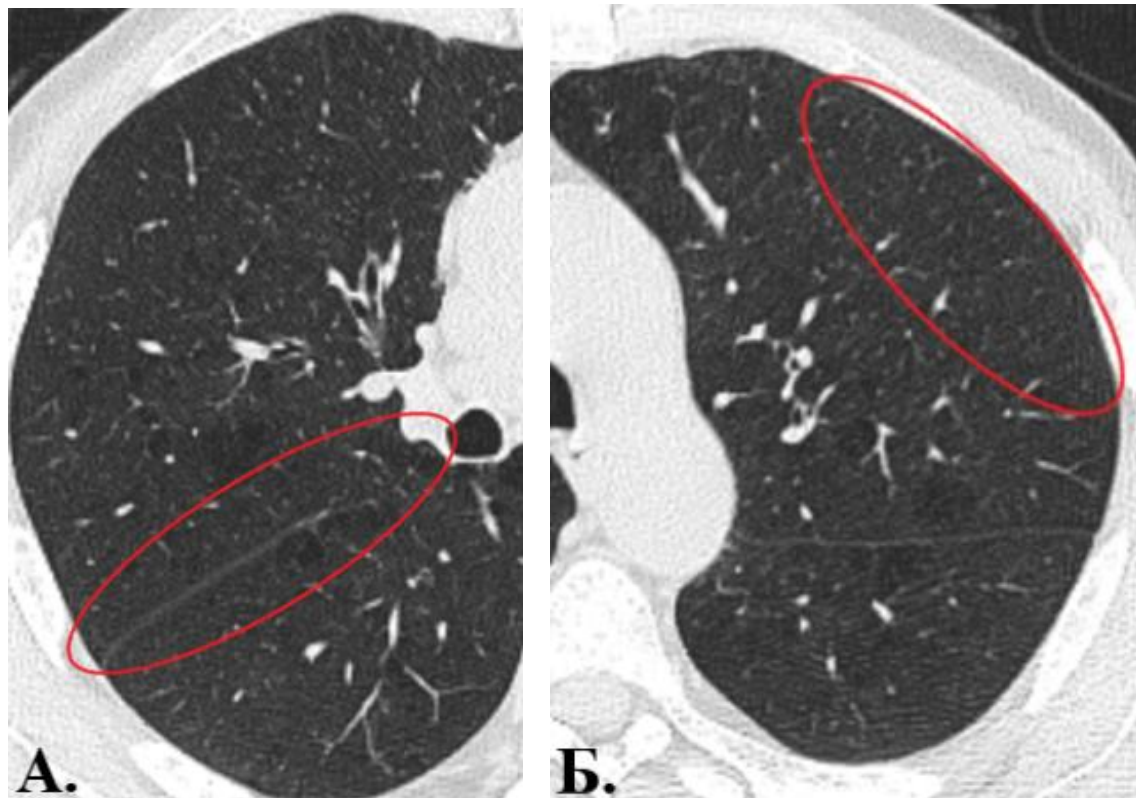


Рисунок 30 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим (зона интереса): А - отсутствие четких контуров легочных сосудов в периферических отделах верхней доли правого легкого; Б - бессосудистые участки около косой щели левого легкого

Согласно Фремингемскому кардиологическому исследованию, средние показатели размера ЛА составляют $25,1 \pm 2,8$ мм, а признаком легочной гипертензии является увеличение диаметра ЛА ≥ 29 мм, которое в нашем исследовании выявлено у 25,4% (26/102) пациентов с ХОБЛ (среднее значение $3,43 \pm 0,53$ мм). Отношение ЛА/А ≥ 1 (рисунок 31) является более достоверным критерием легочной гипертензии.

У пациентов с ХОБЛ отношение ЛА/А ≥ 1 выявлено лишь в 9,8% случаев (10/102), что может быть обусловлено увеличением диаметра аорты с возрастом, вследствие снижения эластичности стенок сосуда (средний измеренный диаметр аорты составил $35,1 \pm 4,6$ мм).



Рисунок 31 - МСКТ ВР ОГК, нативное исследование, аксиальная плоскость, медиастинальный режим. Измерение диаметров ствола легочной артерии и восходящей аорты. ЛА/Ао=1,6

Таким образом, мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения позволяет выявить ключевые патологические изменения в бронхах и легочной паренхиме при хронической обструктивной болезни легких. На ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких радиологическими симптомами являются изменения в бронхиолах в виде очерченных центрилобулярных очагов или «Y»-образных структур (3,9%), нечеткость контуров мелких легочных сосудов и появления бессосудистых участков вблизи междолевых щелей (14,7%). Изменения в бронхах, выявляемые на мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения, включают утолщение стенок и сужение просвета бронхов в различных уровнях бронхиального дерева - от главных и долевых до сегментарных и субсегментарных бронхов, что подтверждает диффузный характер заболевания. В 27,4% случаев наблюдается развитие бронхоэктазов, что является значимым показателем в контексте хронического воспаления и повреждения дыхательных путей. Эмфизематозные изменения легких являются основными (в 94,1%) радиологическими признаками хронической обструктивной болезни легких, с преобладанием центрилобулярного типа эмфиземы (88,5%) и с развитием буллезной эмфиземы в 66,6% случаев.

3.2 Результаты применения компьютер-ассистированной диагностики в интегральной оценке тяжести хронической обструктивной болезни легких

С целью изучения возможностей компьютер-ассистированной диагностики в определении изменений легочной паренхимы при хронической обструктивной болезни легких 102 пациентам проведена автоматизированная МСКТ ВР морфометрия с цветовым картированием плотности и объема легких с использованием специального программного обеспечения - «Vitrea Lung Density Analysis».

При автоматизированной МСКТ ВР морфометрии определены следующие поддиапазоны денситометрических показателей легочной ткани: -1000...-950 HU - пороговое значение для эмфиземы согласно рекомендациям Fleischner Society (%LAA-950); -949...-850 HU - гиперинфляция легких; -849...-700 HU - неизменная легочная паренхима; -699...-200 HU - гиповоздушность и уплотненные участки (фиброз) в легких.

Перед выполнением автоматизированной МСКТ ВР морфометрии компьютерных томограмм проведена качественная визуальная оценка наличия и распространения эмфиземы для снижения риска ложной интерпретации значений плотности легких.

Автоматизированная МСКТ ВР морфометрия позволила оценить распространенность эмфиземы у пациентов с ХОБЛ отдельно по каждому легкому. Анализ результатов распространения эмфиземы в правом легком (рисунок 32) показал, что среднее значение эмфиземы у пациентов группы Gold 1 Категория А составило $0,72 \pm 0,64\%$ (Me=0,7, Q1=0,27, Q3=1,05), Gold 1 Категория В - $2,96 \pm 3,22\%$ (Me=1,35, Q1=0,47, Q3=6,05), Gold 2 Категория В - $5,04 \pm 6,81\%$ (Me=1,7, Q1=0,9, Q3=6,92), Gold 2 Категория Е - $10,17 \pm 14,72\%$ (Me=2,2, Q1=1,35, Q3=13,72), Gold 3 Категория Е - $22,26 \pm 22,08\%$ (Me=13, Q1=3,1, Q3=44,6), Gold 4 Категория Е - $42,87 \pm 17,93\%$ (Me=46,35, Q1=25,72, Q3=56,8).

На основе представленных данных можно выделить несколько основных аспектов в анализе распространения эмфиземы в правом легком у пациентов с различной интегральной оценкой тяжести ХОБЛ. Наблюдается постепенное увеличение распространенности эмфиземы с увеличением степени бронхообструкции и количества обострений за год. У пациентов с интегральной оценкой тяжести GOLD 1 Категория А эмфизема минимальна ($0,72 \pm 0,64\%$), в то время как в группе GOLD 4 Категория Е ее уровень значительно возрастает ($42,87 \pm 17,93\%$). Стандартные отклонения и размах данных также увеличиваются с ухудшением стадии, что свидетельствует о большем разнообразии распространенности эмфиземы на более тяжелых стадиях заболевания.

Правое легкое

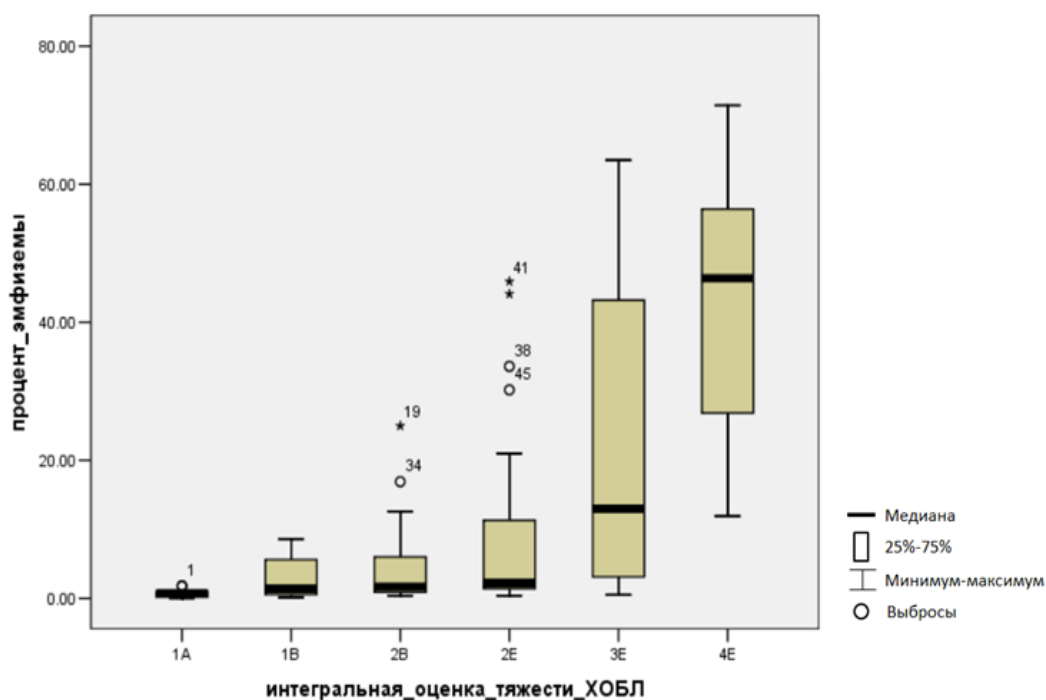


Рисунок 32 - Диаграмма размаха объема эмфиземы в правом легком в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ (n=102)

GOLD 1 (Категория А и В): пациенты в этой группе демонстрируют минимальные значения распространенности эмфиземы, что соответствует начальным стадиям ХОБЛ. Несмотря на небольшие различия между Категориями А и В, показатели эмфиземы остаются относительно низкими (в пределах 1-3%).

GOLD 2 (Категория В и Е): с повышением тяжести заболевания эмфизема становится более выраженной. В группе GOLD 2 Категория Е медианное значение эмфиземы составляет 2,2%, но максимальные значения (Q3 = 13,72%) значительно превышают таковые в группе GOLD 1.

GOLD 3 и 4 (Категория Е): в этих группах наблюдается наиболее выраженная эмфизема, особенно в группе GOLD 4, где медианное значение составляет 46,35%, что свидетельствует о значительном распространении эмфиземы в легких. Также стоит отметить более широкие диапазоны значений в этих группах (Q3 достигает 56,8% в группе GOLD 4), что указывает на больший разброс данных.

Процесс распространения эмфиземы в правом легком прогрессивно усиливается с увеличением интегральной степени тяжести ХОБЛ, что проявляется как в повышении средних значений, так и в увеличении медианы и диапазонов данных. На тяжелых стадиях заболевания (GOLD 3 Категория Е и GOLD 4 Категория Е) эмфизема становится значительно более выраженной, что свидетельствует об ухудшении функции легких и, возможно, более сложном клиническом течении болезни.

Анализируя данные распространения эмфиземы в левом легком (рисунок 33) выявлено, что среднее значение эмфиземы у пациентов группы Gold 1 Категория А составило $0,47 \pm 0,47\%$ ($Me=0,7$, $Q1=0,47$, $Q3=1$), Gold 1 Категория В - $1,65 \pm 1,92\%$ ($Me=0,65$, $Q1=0,57$, $Q3=3,37$), Gold 2 Категория В - $5,29 \pm 7,76\%$ ($Me=1,3$, $Q1=0,67$, $Q3=7,05$), Gold 2 Категория Е - $11,16 \pm 18,82\%$ ($Me=2,4$, $Q1=0,95$, $Q3=12,02$), Gold 3 Категория Е - $22,52 \pm 23,04\%$ ($Me=10,25$, $Q1=2,67$, $Q3=46,65$), Gold 4 Категория Е - $41,11 \pm 20,11\%$ ($Me=44,95$, $Q1=23$, $Q3=58,45$).

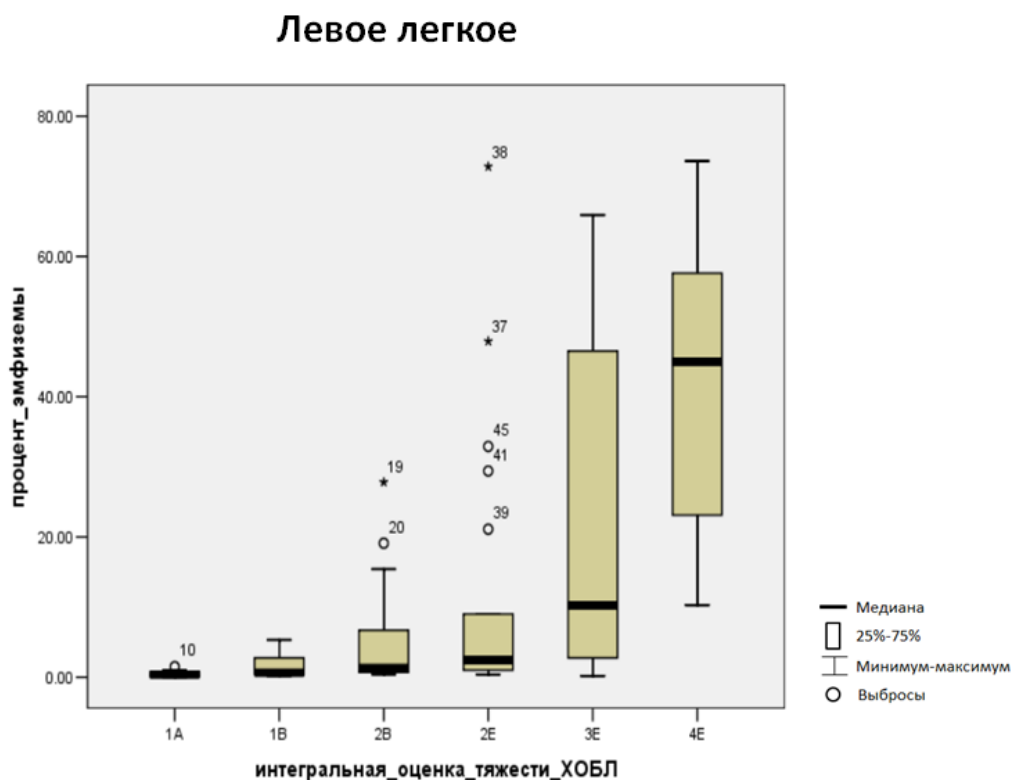


Рисунок 33 - Диаграмма размаха объема эмфиземы в левом легком в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ (n=102)

Анализ данных распространения эмфиземы в левом легком также показывает явную тенденцию прогрессирующего увеличения распространенности эмфиземы с увеличением интегральной оценки тяжести ХОБЛ. У пациентов группы GOLD 1 Категория А эмфизема имеет минимальные значения ($0,47 \pm 0,47\%$), тогда как в группе GOLD 4 Категория Е эмфизема значительно более выражена ($41,11 \pm 20,11\%$). Стандартные отклонения и размах значений увеличиваются с прогрессированием заболевания, что подтверждает большую вариабельность распространенности эмфиземы на более поздних стадиях.

GOLD 1 (Категория А и В): у пациентов этих групп распространенность эмфиземы остается на низком уровне. В группе GOLD 1 Категория А медиана составляет 0,7%, а в GOLD 1 Категория В - немного выше (0,65%), но все равно в пределах 1-2%. Тем не менее стандартные отклонения достаточно велики, что может указывать на наличие небольших вариаций в показателях.

GOLD 2 (Категория В и Е): эмфизема увеличивается, особенно в группе GOLD 2 Категория Е, где медиана составляет 2,4%, а стандартное отклонение возрастает до 18,82%, что свидетельствует о значительных различиях между пациентами этой группы.

GOLD 3 и 4 (Категория Е): в этих группах наблюдается значительное увеличение эмфиземы. В группе GOLD 3 Категория Е медиана составляет 10,25%, а в группе GOLD 4 Категория Е медиана достигает 44,95%, что указывает на крайне выраженное распространение эмфиземы у пациентов с тяжелыми стадиями заболевания. Разброс данных в этих группах также велик, что может свидетельствовать о различиях в степени поражения легких, даже на поздних стадиях.

Процесс распространения эмфиземы в левом легком демонстрирует аналогичные тенденции, как и в правом легком, с прогрессивным увеличением распространенности эмфиземы с увеличением интегральной степени тяжести ХОБЛ. На тяжелых стадиях (GOLD 3 Категория Е и GOLD 4 Категория Е) эмфизема становится значительно более выраженной, что подтверждает ухудшение функции легких. Разброс данных также увеличивается на этих стадиях, что свидетельствует о различиях в степени поражения легких у разных пациентов на поздних этапах заболевания.

Интегральная оценка тяжести ХОБЛ умеренно и сильно коррелировала с увеличением распространенности эмфиземы в правом и в левом легком, что является статистически достоверным ($p=0,000$). Для правого легкого ранговый коэффициент Спирмена $r=0,697$ - средняя прямая корреляционная зависимость. Для левого легкого ранговый коэффициент Спирмена $r=0,706$ - сильная прямая корреляционная зависимость.

Результаты изучения связи между уровнем ОФВ₁ и общим объемом эмфиземы продемонстрированы на рисунке 34.

Из рисунка 34 видна сильная обратная корреляционная зависимость между уровнем ОФВ₁ и общим объемом эмфиземы (ранговый коэффициент Спирмена $r=-0,737$), что является статистически достоверным ($p<0,001$). С ухудшением проходимости дыхательных путей увеличивается общий объем эмфиземы в легких.

Обструкция бронхов при ХОБЛ часто в той или иной степени ассоциирована с легочной гиперинфляцией, которую невозможно оценить по данным лишь спирометрии. Рисунки 35 и 36 демонстрируют объем гиперинфляции по каждому легкому в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ.

Анализ результатов распространения гиперинфляции показал, что в правом легком среднее значение гиперинфляции у пациентов группы Gold 1 Категория А составило $19,35\pm 11,34\%$ ($Me=21,2$, $Q1=9,97$, $Q3=28,8$), Gold 1 Категория В - $32,78\pm 5,6\%$ ($Me=33,55$, $Q1=30,82$, $Q3=36,75$), Gold 2 Категория В - $48,31\pm 13,4\%$ ($Me=47,05$, $Q1=37,27$, $Q3=59,82$), Gold 2 Категория Е - $45,55\pm 16,61\%$ ($Me=50,15$, $Q1=30,9$, $Q3=59,15$), Gold 3 Категория Е -

44,67±23,06% (Me=40,55, Q1=24,67, Q3=68,17), Gold 4 Категория E - 32,05±14,74% (Me=29,45, Q1=19,47, Q3=43,75).

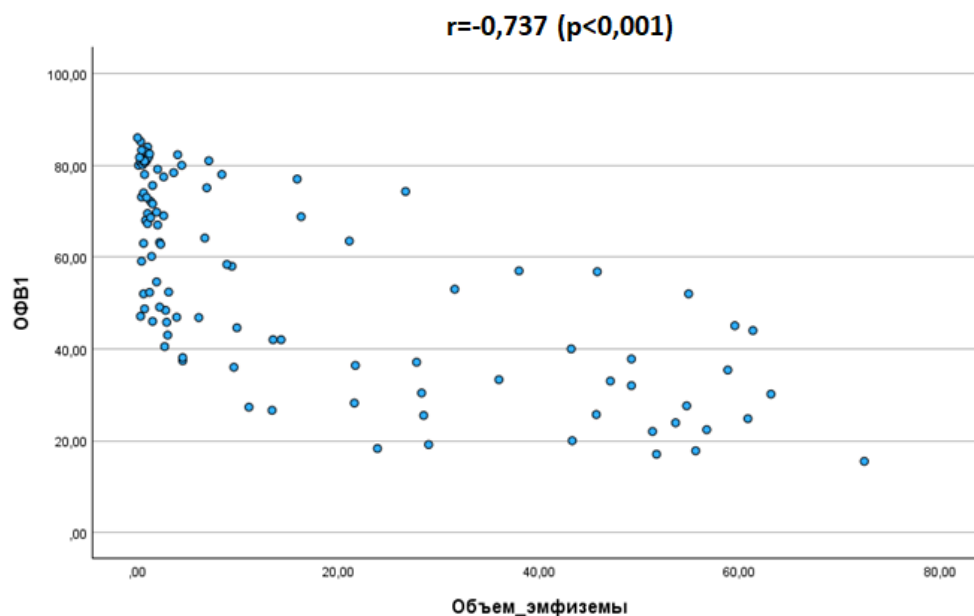


Рисунок 34 - Корреляция между уровнем ОФВ₁ и общим объемом эмфиземы у пациентов с ХОБЛ (n=102)

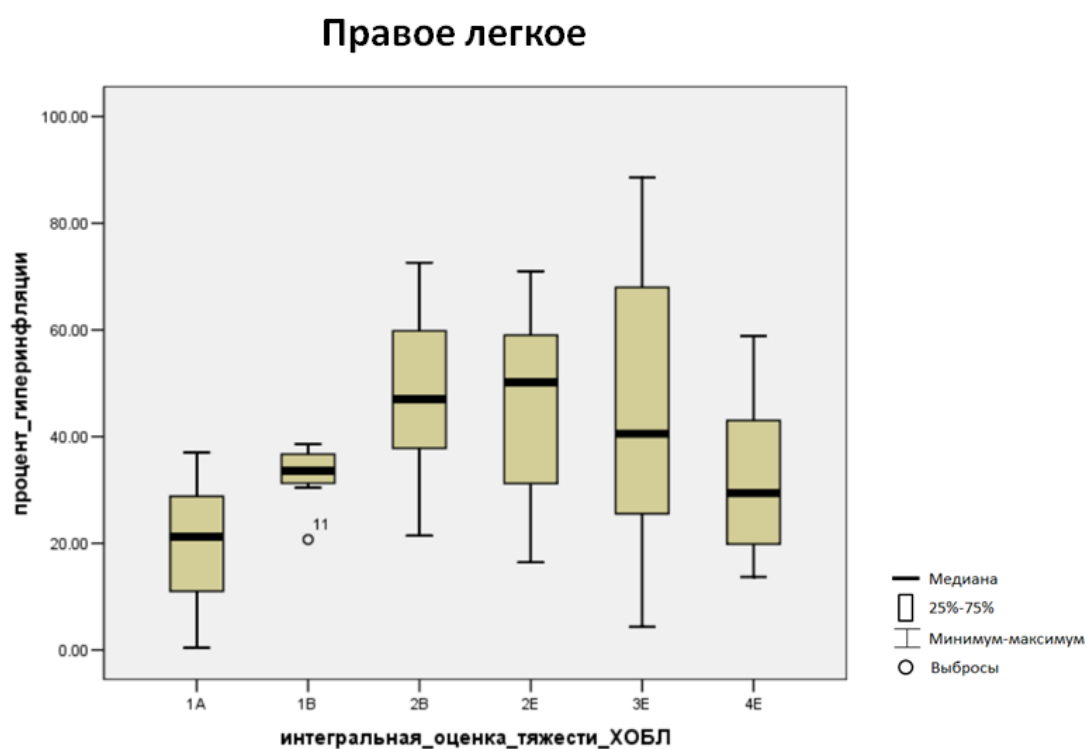


Рисунок 35 - Диаграмма размаха объема гиперинфляции в правом легком в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ (n=102)

Средние значения гиперинфляции увеличиваются на более тяжелых стадиях заболевания, однако, в отличие от данных по эмфиземе, на более поздних стадиях заболевания наблюдается определенный спад гиперинфляции. Разброс значений также варьируется, что указывает на значительные индивидуальные различия в распространении гиперинфляции среди пациентов.

GOLD 1 (Категория А и В): на начальных стадиях заболевания гиперинфляция в правом легком умеренная. В группе GOLD 1 Категория А среднее значение гиперинфляции составляет $19,35 \pm 11,34\%$, а медиана - 21,2%. В группе GOLD 1 Категория В среднее значение значительно выше ($32,78 \pm 5,6\%$), а медиана - 33,55%, что свидетельствует о некотором прогрессировании гиперинфляции даже на начальной стадии заболевания.

Gold 2 (Категория В и Е): на этих стадиях заболевания распространенность гиперинфляции значительно увеличивается. В группе Gold 2 Категория В среднее значение гиперинфляции достигает $48,31 \pm 13,4\%$, в то время как в группе Gold 2 Категория Е значения немного ниже ($45,55 \pm 16,61\%$), но медиана возрастает до 50,15%. Это может указывать на небольшую стабильность или колебания в распространении гиперинфляции, несмотря на ухудшение стадии заболевания.

Gold 3 и 4 (Категория Е): в этих группах наблюдается спад в показателях гиперинфляции. В Gold 3 Категория Е среднее значение гиперинфляции составляет $44,67 \pm 23,06\%$, а в Gold 4 Категория Е - $32,05 \pm 14,74\%$. Это уменьшение на поздних стадиях заболевания может указывать на развитие более выраженной обструкции и ухудшение функции легких, что сказывается на уровне гиперинфляции.

Гиперинфляция правого легкого увеличивается на более ранних стадиях заболевания (Gold 1 Категория А и В, Gold 2 Категория В), но начинает снижаться на более поздних стадиях (Gold 3 Категория Е и Gold 4 Категория Е). Это может быть связано с развитием более выраженной обструкции и ухудшением вентиляции легких, что ограничивает возможность развития гиперинфляции в дальнейшем. Несмотря на это, существует значительная вариабельность в распространенности гиперинфляции среди пациентов, особенно на более тяжелых стадиях заболевания.

Анализируя данные распространения гиперинфляции в левом легком выявлено, что среднее значение гиперинфляции у пациентов группы Gold 1 Категория А составило $18,96 \pm 13,96\%$ (Me=15,6, Q1=8,55, Q3=30,1), Gold 1 Категория В - $34,25 \pm 10,65\%$ (Me=34,05, Q1=28,52, Q3=41,05), Gold 2 Категория В - $48,53 \pm 13,98\%$ (Me=46,55, Q1=39,05, Q3=61,12), Gold 2 Категория Е - $43,61 \pm 18,74\%$ (Me=47,25, Q1=28,47, Q3=61,62), Gold 3 Категория Е - $44,37 \pm 23,64\%$ (Me=41,95, Q1=21,45, Q3=68,07), Gold 4 Категория Е - $32,31 \pm 16,23\%$ (Me=31,3, Q1=17,82, Q3=48,67).

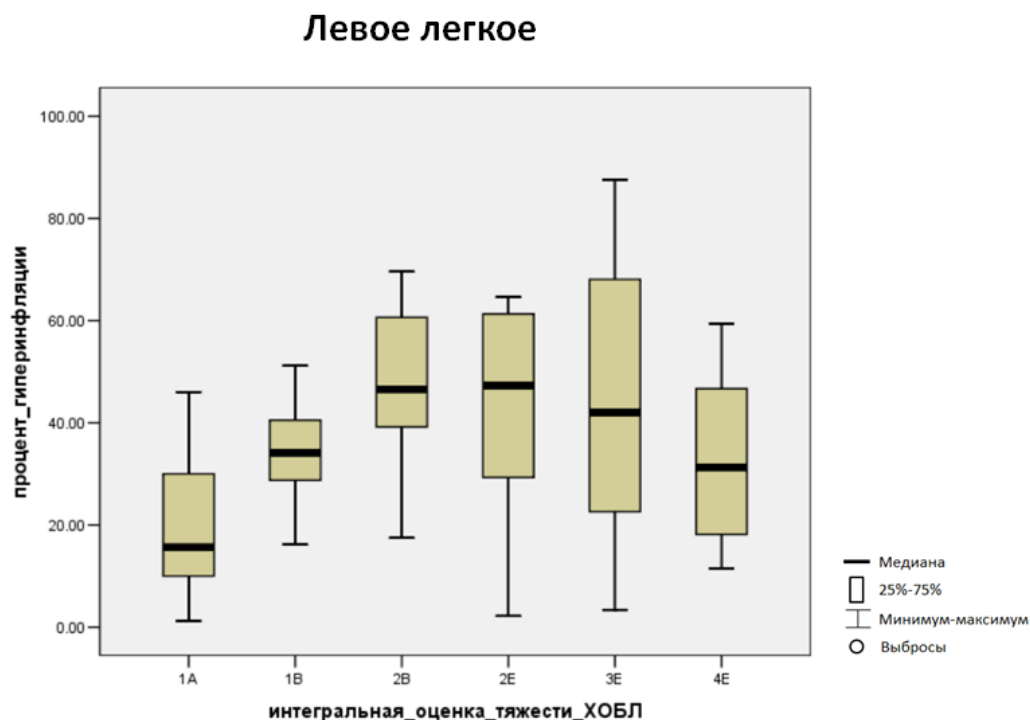


Рисунок 36 - Диаграмма размаха объема гиперинфляции в левом легком в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ (n=102)

Анализ данных по распространению гиперинфляции в левом легком подтверждает несколько ключевых тенденций, аналогичных правому легкому, с некоторыми различиями в характере изменения гиперинфляции на разных стадиях заболевания. На более поздних стадиях заболевания (GOLD 3 Категория Е и GOLD 4 Категория Е) наблюдается некоторое снижение значений гиперинфляции, в то время как на начальных стадиях (Gold 1 Категория А и В, Gold 2 Категория В) гиперинфляция увеличивается. Примечательно, что значения гиперинфляции на более поздних стадиях остаются высокими, но в целом наблюдается тенденция к уменьшению по сравнению с предыдущими стадиями.

GOLD 1 (Категория А и В): на начальных стадиях распространенность гиперинфляции варьируется от $18,96 \pm 13,96\%$ в GOLD 1 Категория А до $34,25 \pm 10,65\%$ в GOLD 1 Категория В, что указывает на увеличение гиперинфляции при переходе от одной категории к другой. Медианы в этих группах составляют 15,6% и 34,05% соответственно, что также подтверждает постепенное увеличение гиперинфляции на начальной стадии заболевания.

GOLD 2 (Категория В и Е): в этих группах гиперинфляция значительно увеличивается, особенно в GOLD 2 Категория В, где среднее значение составляет $48,53 \pm 13,98\%$, а медиана - 46,55%. В GOLD 2 Категория Е значения немного снижаются ($43,61 \pm 18,74\%$), но медиана остается высокой - 47,25%, что свидетельствует о значительном уровне распространенности гиперинфляции у пациентов этой категории.

GOLD 3 и 4 (Категория Е): на более поздних стадиях заболевания наблюдается тенденция к снижению гиперинфляции. В GOLD 3 Категория Е среднее значение гиперинфляции составляет $44,37 \pm 23,64\%$, а в GOLD 4 Категория Е - $32,31 \pm 16,23\%$. Это снижение может указывать на более тяжелую обструкцию, которая ограничивает дальнейшее развитие гиперинфляции в легких на этих стадиях.

Процесс распространения гиперинфляции в левом легком на ранних стадиях заболевания увеличивается, особенно в группе GOLD 2 Категория В. Однако на более поздних стадиях (GOLD 3 Категория Е и GOLD 4 Категория Е) наблюдается тенденция к снижению гиперинфляции, что может быть связано с развитием более выраженной обструкции, ограничивающей возможность дальнейшего увеличения гиперинфляции. При этом на поздних стадиях заболевания имеется значительная вариабельность данных, что свидетельствует о различиях в реакции пациентов на заболевание.

Результаты изучения связи между общим объемом эмфиземы и общим объемом гиперинфляции в легких продемонстрированы на рисунке 37.

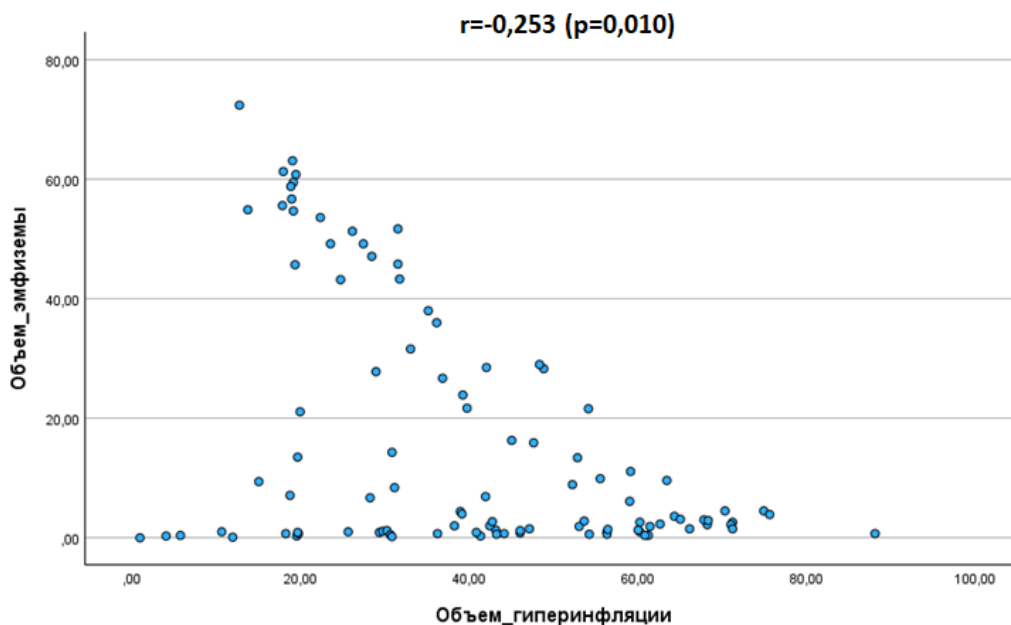


Рисунок 37 - Корреляция между общим объемом эмфиземы и общим объемом гиперинфляции у пациентов с ХОБЛ (n=102)

Из рисунка 37 видна слабая обратная корреляционная зависимость между общим объемом эмфиземы и общим объемом гиперинфляции в легких, (ранговый коэффициент Спирмена $r = -0,253$), что является статистически достоверным ($p = 0,010$). Таким образом, чем больше общий объем эмфиземы в легких, тем ниже общий объем гиперинфляции.

В результате эмфиземы и гиперинфляции легкие увеличиваются в объеме (рисунок 38).

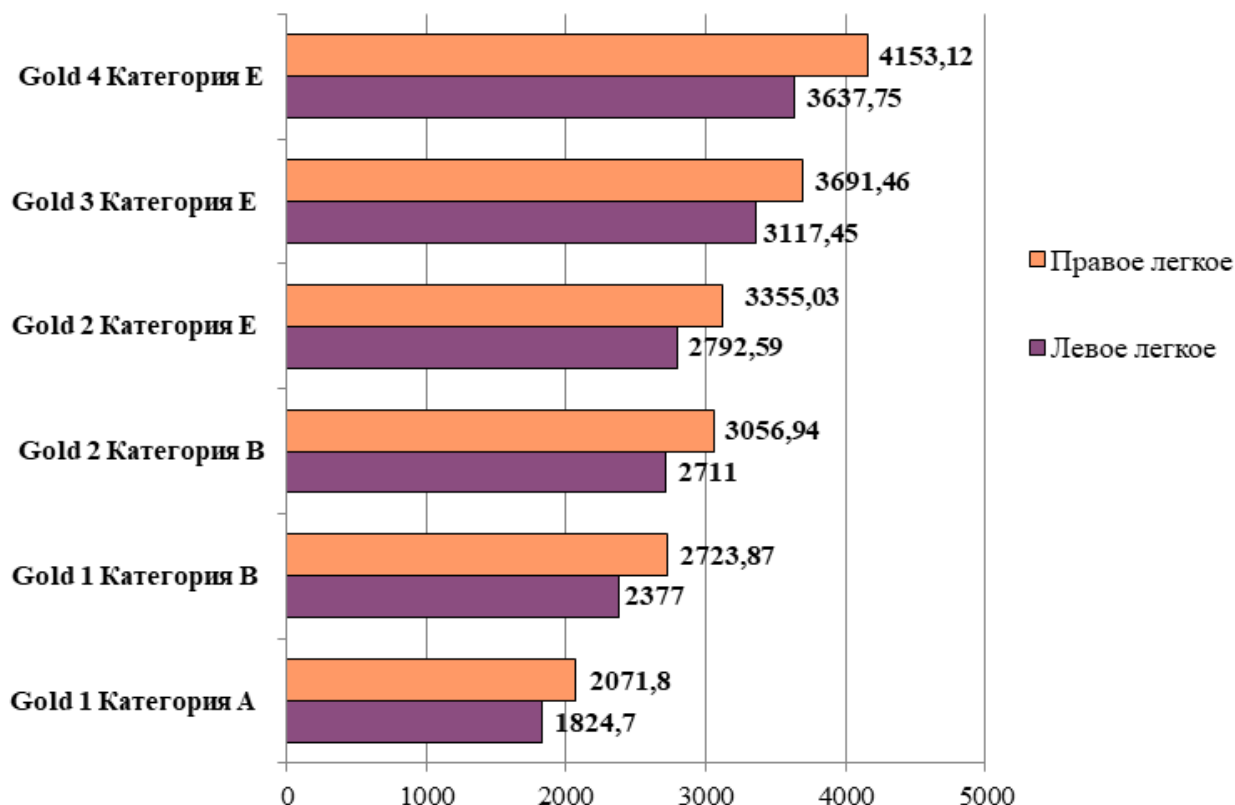


Рисунок 38 - Сравнительная оценка объема легких (мл) методом МСКТ ВР ОГК в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ (n=102)

Как видно из рисунка 38, с увеличением степени обструкции дыхательных путей и количества обострений ХОБЛ за год наблюдается статистически достоверное увеличение объема легких ($p=0,000$).

Выявлена средняя обратная корреляционная зависимость между объемами правого (рисунок 39) и левого (рисунок 40) легких и уровнем ОФВ₁ (ранговый коэффициент Спирмена $r=-0,683$ и $r=-0,613$), что является статистически достоверным ($p<0,001$). С увеличением объема легких наблюдается снижение уровня ОФВ₁.

Для визуального представления распространенности патологических изменений в паренхиме легких выполнено цветовое картирование на основании поддиапазонов плотности. В качестве иллюстрации цветового картирования легких представлены клинические примеры пациентов с различной интегральной оценкой тяжести ХОБЛ.

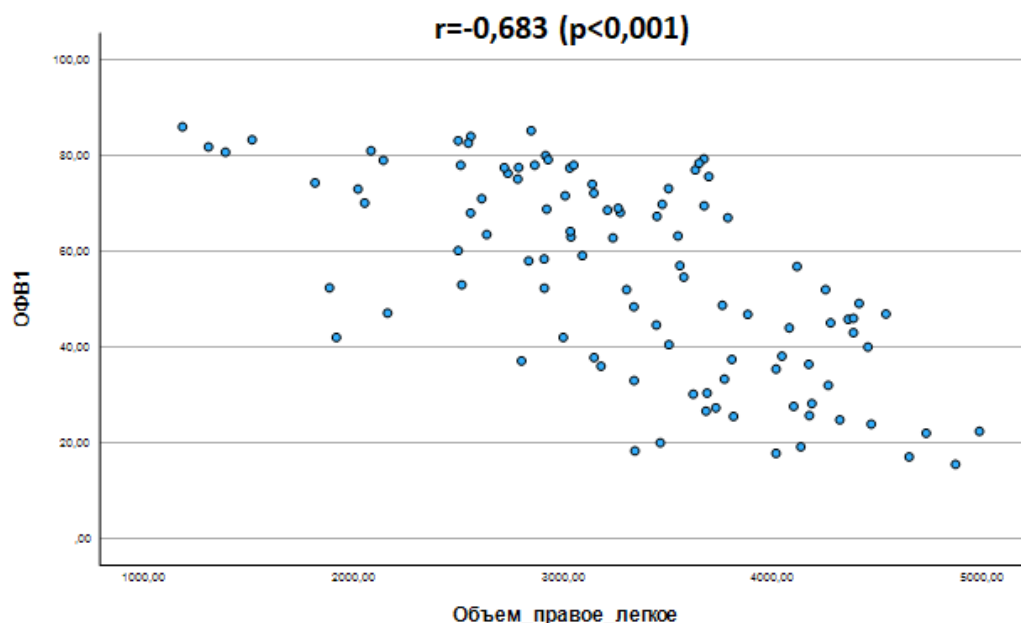


Рисунок 39 - Оценка корреляции между объемом правого легкого и уровнем ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ (n=102)

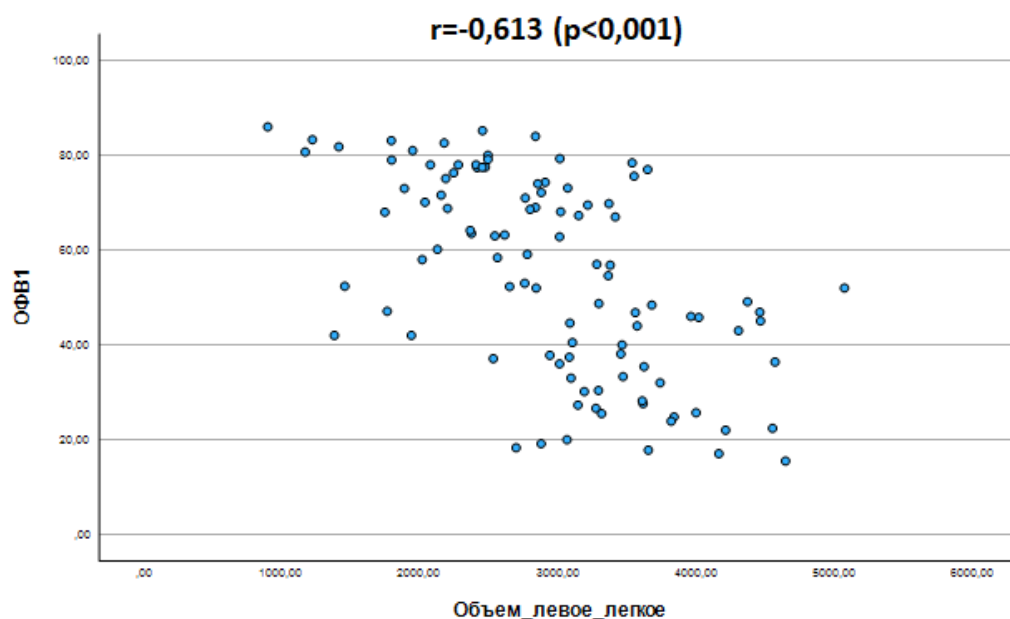


Рисунок 40 - Оценка корреляции между объемом левого легкого и уровнем ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ (n=102)

Пациент Т., 53 года, предъявляет жалобы на сухой кашель. Стаж курения 15 лет. Индекс Тиффно=69,2%, ОФВ₁=83,6%. Частота обострений ХОБЛ в течение года - 0. Шкала mMRC - 0 баллов, тест САТ - 5 баллов. Пациент отнесен к интегральной тяжести ХОБЛ - GOLD 1 Категория А (рисунок 41).

Рисунок 41 демонстрирует значительное преобладание неизменной легочной паренхимы - 75,5%. В то время как эмфизематозные участки

составляют лишь 0,1% легких, что интерпретируется как отсутствие эмфиземы. По всем легочным полям определяются участки гиперинфляции - 11,9%.

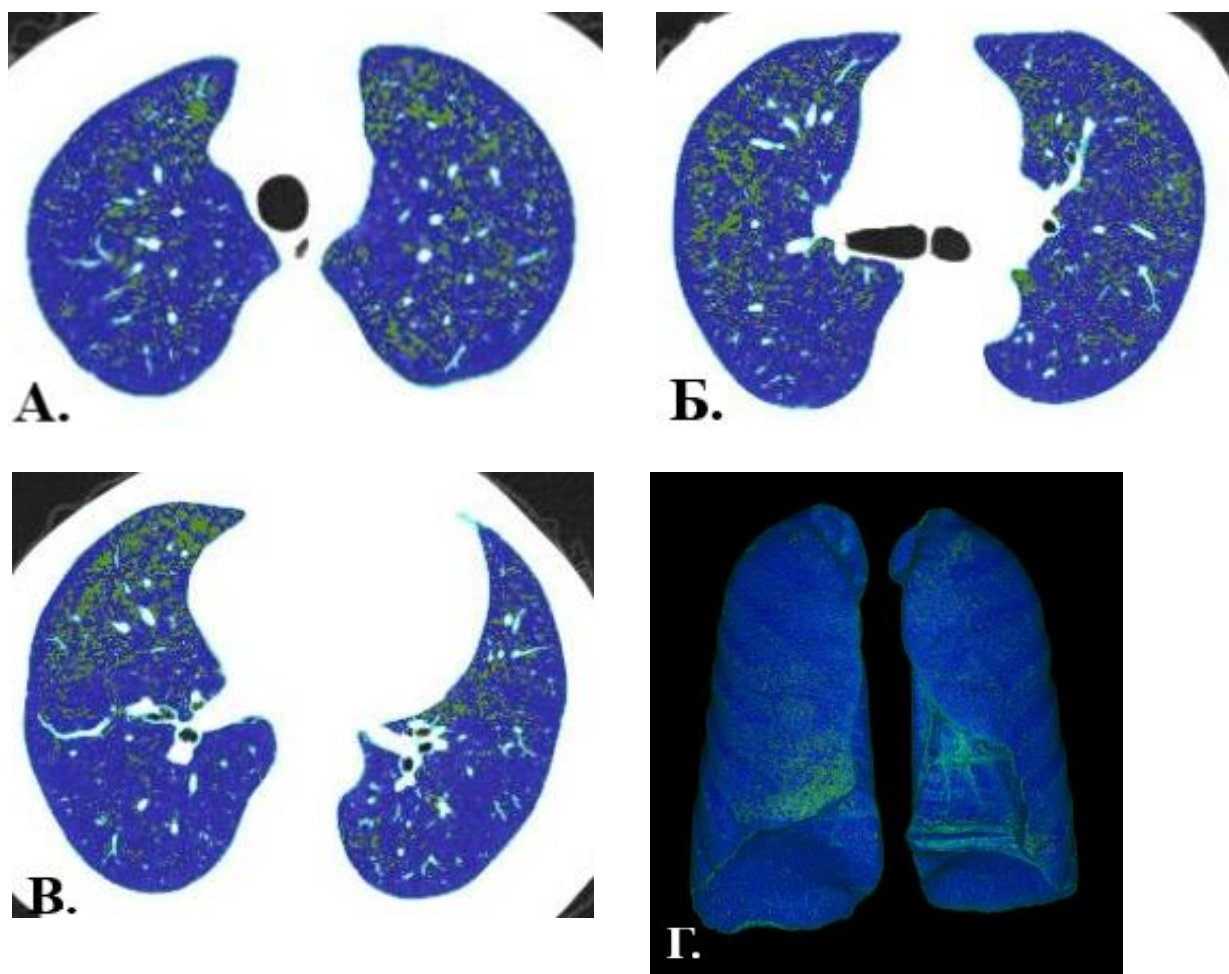


Рисунок 41 - Цветовое картирование легких пациента с ХОБЛ, GOLD 1 Категория А. А - на 5 см выше бифуркации трахеи; Б - на уровне бифуркации трахеи; В - на 5 см ниже бифуркации трахеи; Г - объемный рендеринг.

Обозначения: красный цвет - «эмфизема», диапазон -1000...-950 HU;
 зеленый цвет - «гиперинфляция», диапазоне -949...-850 HU;
 синий цвет - «неизменная легочная паренхима», диапазон -849...-700 HU;
 голубой цвет - «гиповоздушность и участки уплотнения (фиброз)»,
 диапазон -699...-200 HU

Пациент 3., 52 года, предъявляет жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой. Стаж курения 20 лет. Индекс Тиффно=68,7%, ОФВ₁=81%. Частота обострений ХОБЛ в течение года - 0. Шкала mMRC - 1 балл, тест САТ - 10 баллов. Пациент отнесен к интегральной тяжести ХОБЛ - GOLD 1 Категория В (рисунок 42).

Как видно из рисунка 42, у пациента наблюдается увеличение участков гиперинфляции - 30,8%. В субплевральных, базальных отделах легких появляются участки гиповоздушности - 17,8%. Эмфизематозные участки, занимающие 0,2% легких, так же интерпретируются как отсутствие эмфиземы.

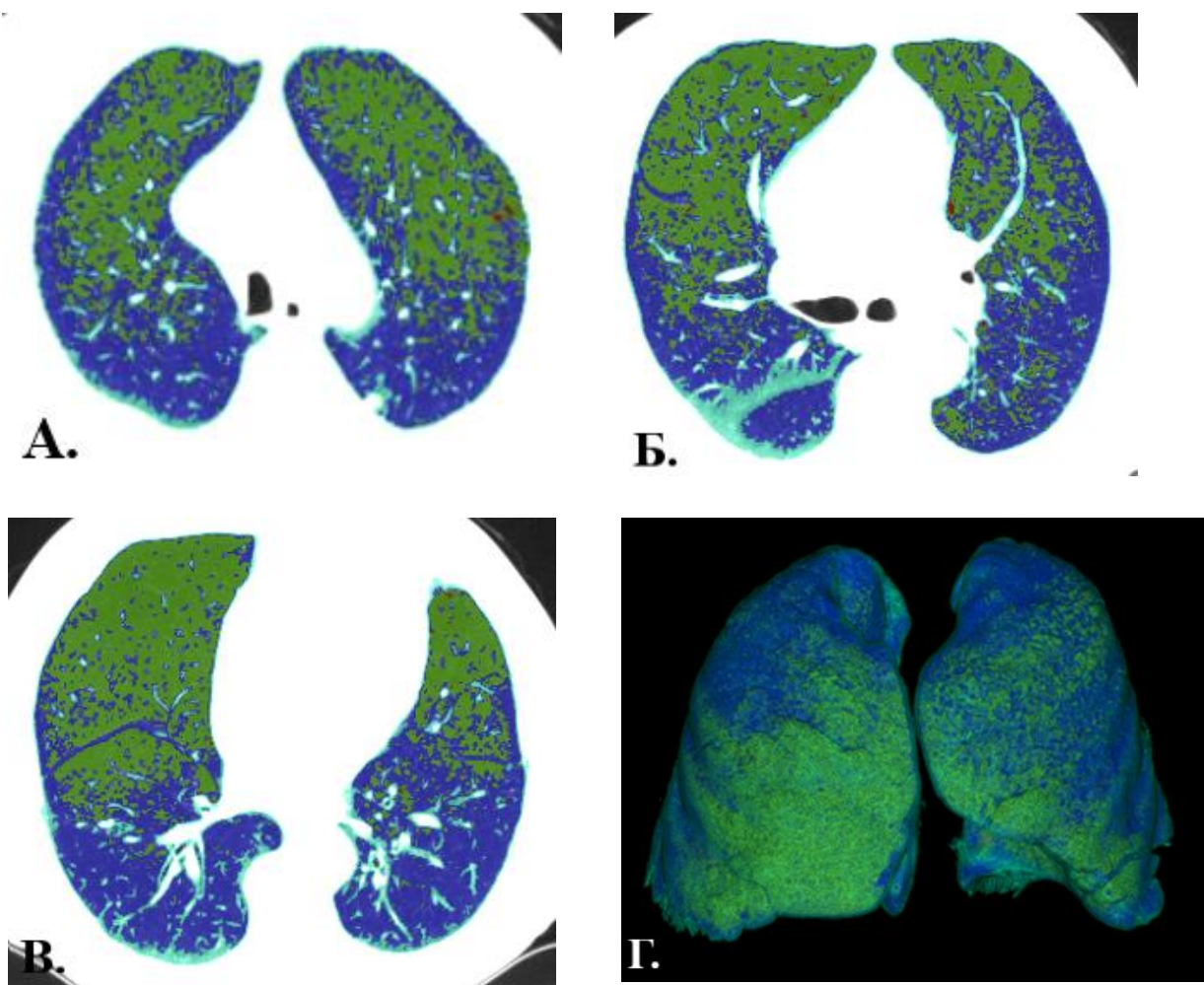


Рисунок 42 - Цветовое картирование легких пациента с ХОБЛ, GOLD 1 Категория В. А - на 5 см выше бифуркации трахеи; Б - на уровне бифуркации трахеи; В - на 5 см ниже бифуркации трахеи; Г - объемный рендеринг.

Обозначения: красный цвет - «эмфизема», диапазон -1000...-950 HU;
 зеленый цвет - «гиперинфляция», диапазоне -949...-850 HU;
 синий цвет - «неизменная легочная паренхима», диапазон -849...-700 HU;
 голубой цвет - «гиповоздушность и участки уплотнения (фиброз)»,
 диапазон -699...-200 HU

Пациент 3., 70 лет, предъявляет жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку при физической нагрузке. Стаж курения 24 года. Индекс Тиффно=67,01%, ОФВ₁=77,4%. Частота обострений ХОБЛ в течение года - 1. Шкала mMRC - 2 балла, тест САТ - 13 баллов. Пациент отнесен к интегральной тяжести ХОБЛ - GOLD 2 Категория В (рисунок 43).

При анализе рисунка 43, определяется небольшое превалирование участков гиперинфляции над неизменной легочной тканью, 41,9% против 37,1%. Увеличивается распространенность эмфизематозных участков - 6,9%, что расценивается как минимальное проявление эмфиземы.

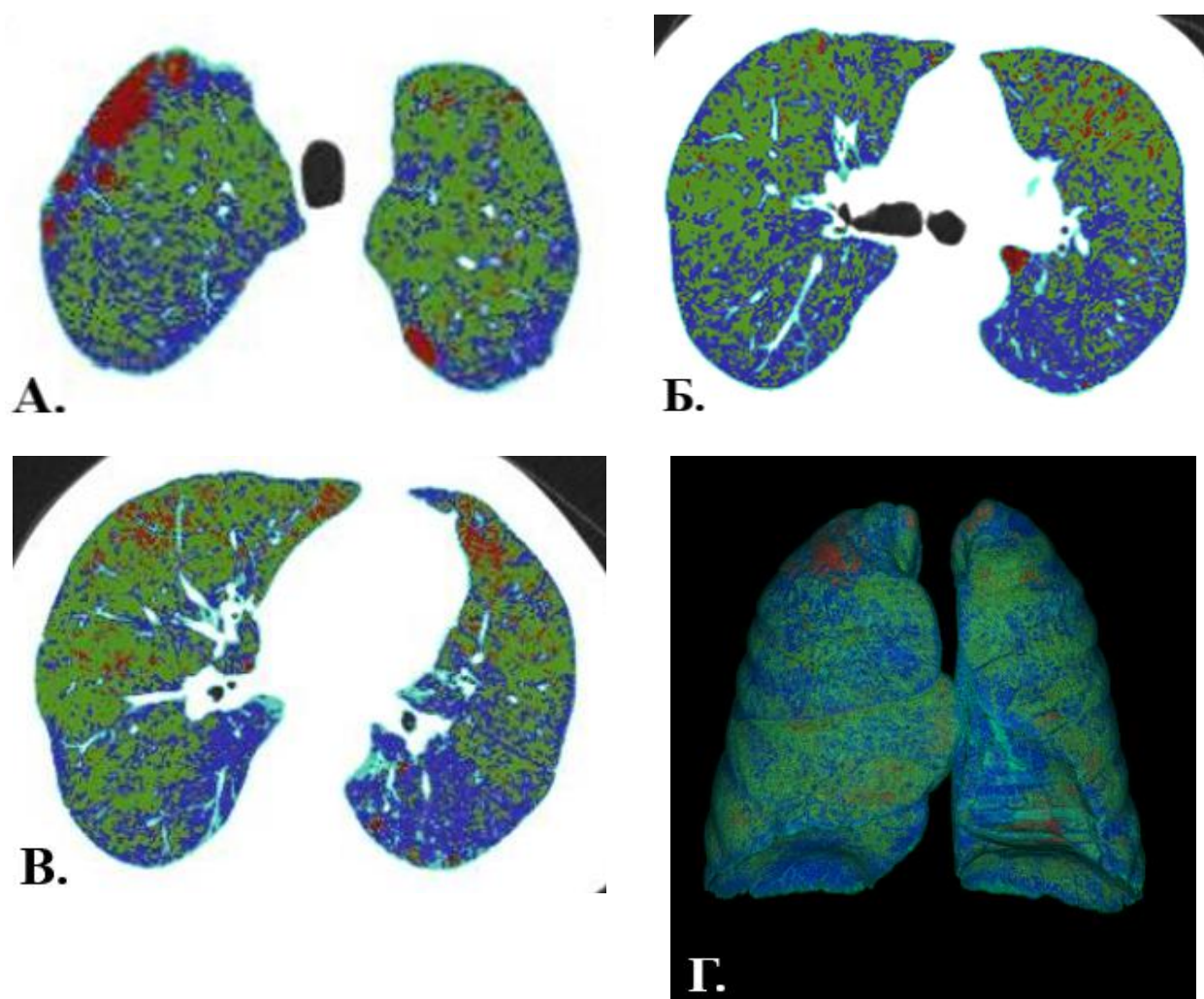


Рисунок 43 - Цветовое картирование легких пациента с ХОБЛ, GOLD 2 Категория В. А - на 5 см выше бифуркации трахеи; Б - на уровне бифуркации трахеи; В - на 5 см ниже бифуркации трахеи; Г - объемный рендеринг.

Обозначения: красный цвет - «эмфизема», диапазон -1000...-950 HU;
 зеленый цвет - «гиперинфляция», диапазоне -949...-850 HU;
 синий цвет - «неизмененная легочная паренхима», диапазон -849...-700 HU;
 голубой цвет - «гиповоздушность и участки уплотнения (фиброз)»,
 диапазон -699...-200 HU

Пациент К., 70 лет, предъявляет жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку при физической нагрузке, слабость. Стаж курения 35 лет. Индекс Тиффно=65,1%, ОФВ₁=67,5%. Частота обострений ХОБЛ в течение года - 2. Шкала mMRC - 2 балла, тест САТ - 21 балл. Пациент отнесен к интегральной тяжести ХОБЛ - GOLD 2 Категория Е (рисунок 44).

Рисунок 44 демонстрирует значительное нарастание эмфизематозных участков - 38,3%, местами сливного характера. Участки гиперинфляции так же распространены - 35,1%. Отмечается значительное уменьшение неизмененной легочной паренхимы - 14,7%.

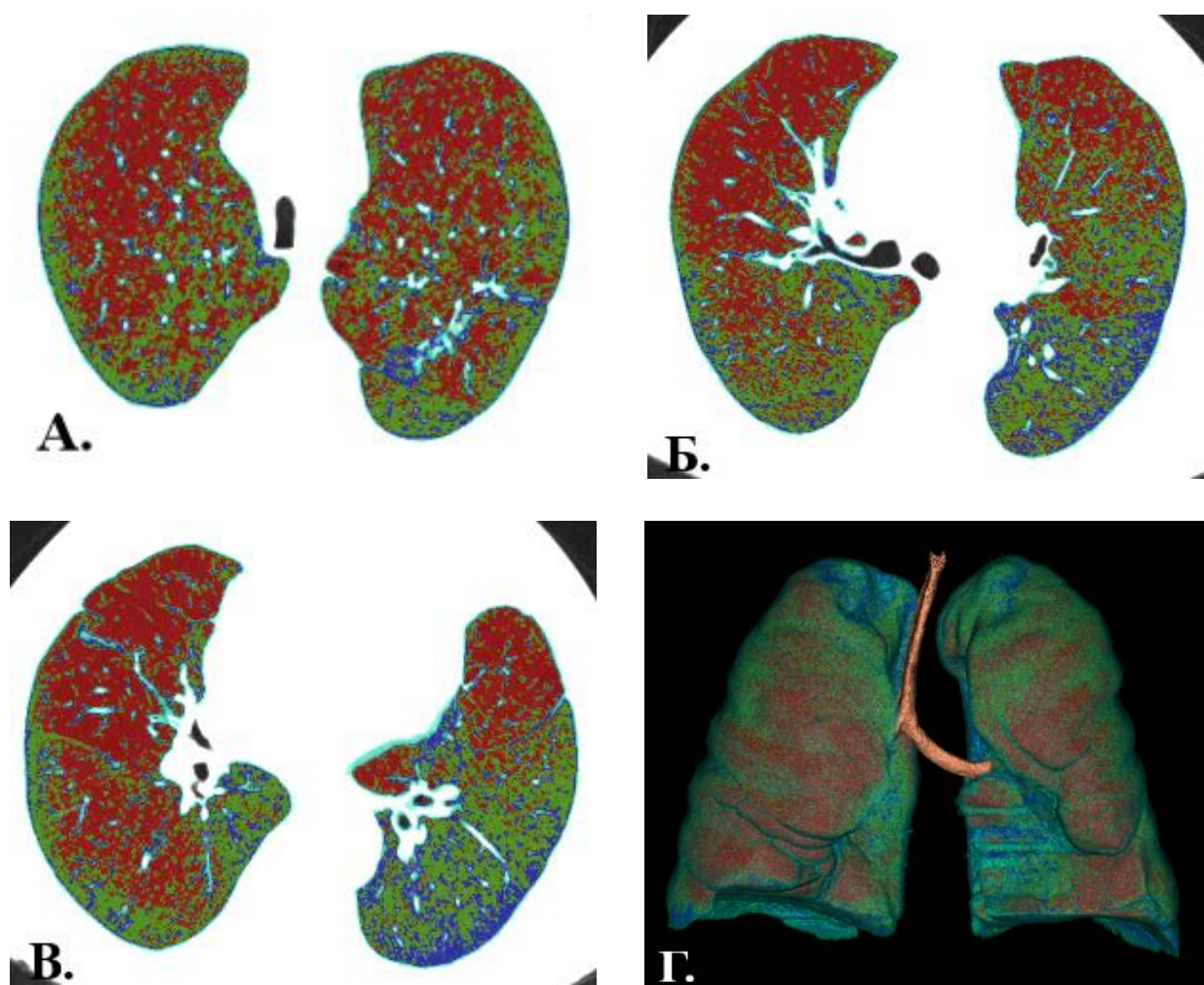


Рисунок 44 - Цветовое картирование легких пациента с ХОБЛ, GOLD 2 Категория Е. А - на 5 см выше бифуркации трахеи; Б - на уровне бифуркации трахеи; В - на 5 см ниже бифуркации трахеи; Г - объемный рендеринг.

Обозначения: красный цвет - «эмфизема», диапазон -1000...-950 HU;
 зеленый цвет - «гиперинфляция», диапазоне -949...-850 HU;
 синий цвет - «неизмененная легочная паренхима», диапазон -849...-700 HU;
 голубой цвет - «гиповоздушность и участки уплотнения (фиброз)»,
 диапазон -699...-200 HU

Пациент Г., 63 года, предъявляет жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, чувство нехватки воздуха, редкий кашель со слизистой мокротой, общую слабость. Стаж курения 45 лет. Индекс Тиффно=61,42%, ОФВ₁=45,05%. Частота обострений ХОБЛ в течение года - 2. Шкала mMRC - 3 балла, тест САТ - 27 балла. Пациент отнесен к интегральной тяжести ХОБЛ - GOLD 3 Категория Е (рисунок 45).

Как видно из рисунка 45, с нарастанием обструкции увеличивается распространенность эмфизематозных участков - 59,1%, преимущественно в верхних долях обоих легких. Участки гиперинфляции составляют 19,1% легких. Участки неизменной легочной ткани практически отсутствуют, составляют лишь 9,8%.

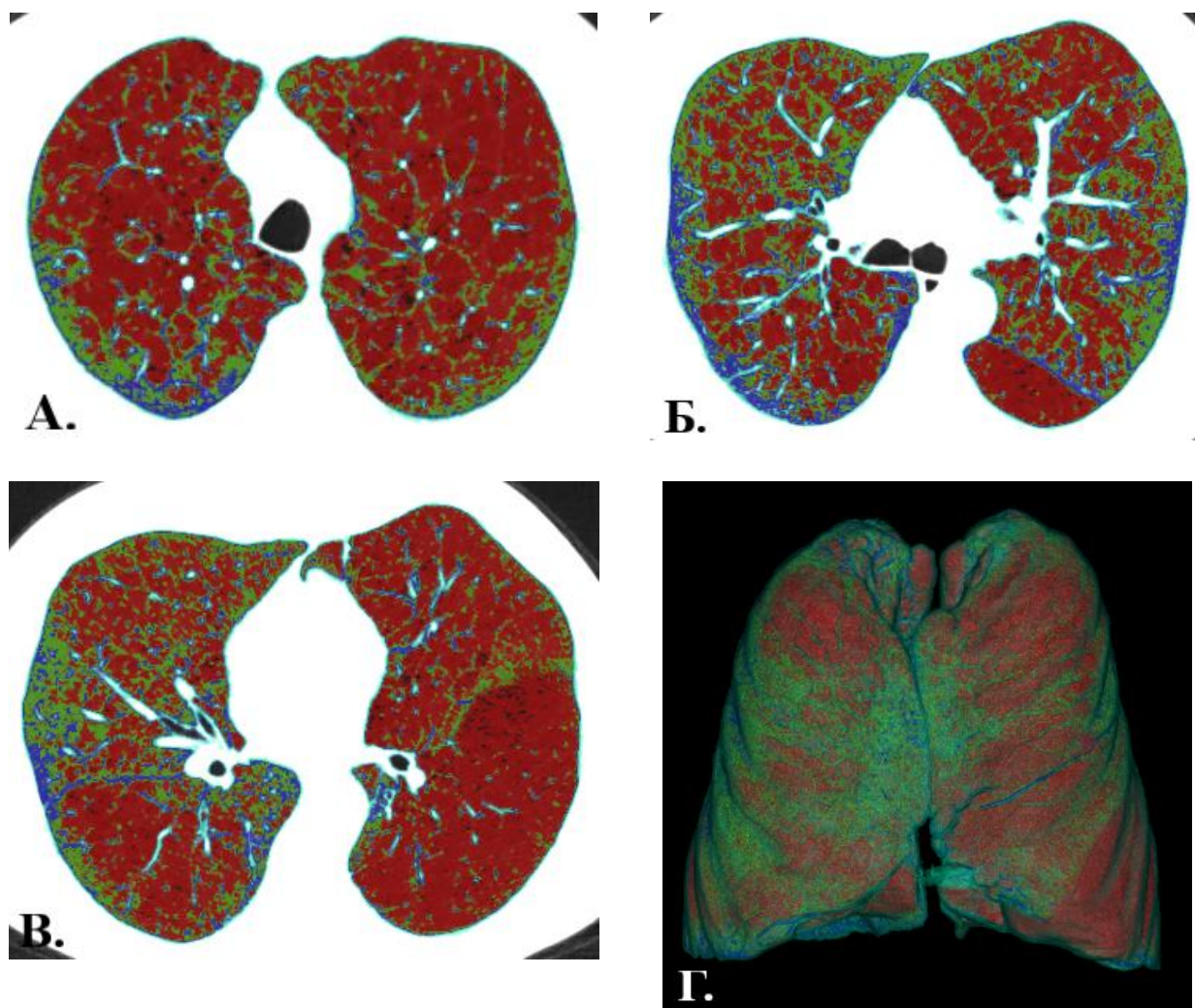


Рисунок 45 - Цветовое картирование легких пациента с ХОБЛ, GOLD 3 Категория Е. А - на 5 см выше бифуркации трахеи; Б - на уровне бифуркации трахеи; В - на 5 см ниже бифуркации трахеи; Г - объемный рендеринг.
 Обозначения: красный цвет - «эмфизема», диапазон -1000...-950 HU;
 зеленый цвет - «гиперинфляция», диапазоне -949...-850 HU;
 синий цвет - «неизмененная легочная паренхима», диапазон -849...-700 HU;
 голубой цвет - «гиповоздушность и участки уплотнения (фиброз)», диапазон -699...-200 HU

Пациент Д., 74 года, предъявляет жалобы на одышку при малейшей физической нагрузке, приступы удушья, кашель со слизистой мокротой, учащенное сердцебиение, слабость. Стаж курения 55 лет. Индекс Тиффно=54,79%, ОФВ₁=15,15%. Частота обострений ХОБЛ в течение года - 3. Шкала mMRC - 4 балла, тест САТ - 35 баллов. Пациент отнесен к интегральной тяжести ХОБЛ - GOLD 4 Категория Е (рисунок 46).

Рисунок 46 демонстрирует значительное распространение эмфиземы, занимающей практически весь объем легких -72,4%. В субплевральных отделах определяются зоны гиперинфляции - 2,7%, распространенность которых менее

выражена за счет преобладания эмфиземы. Участки неизменной легочной ткани практически отсутствуют, составляют лишь 6,8%.

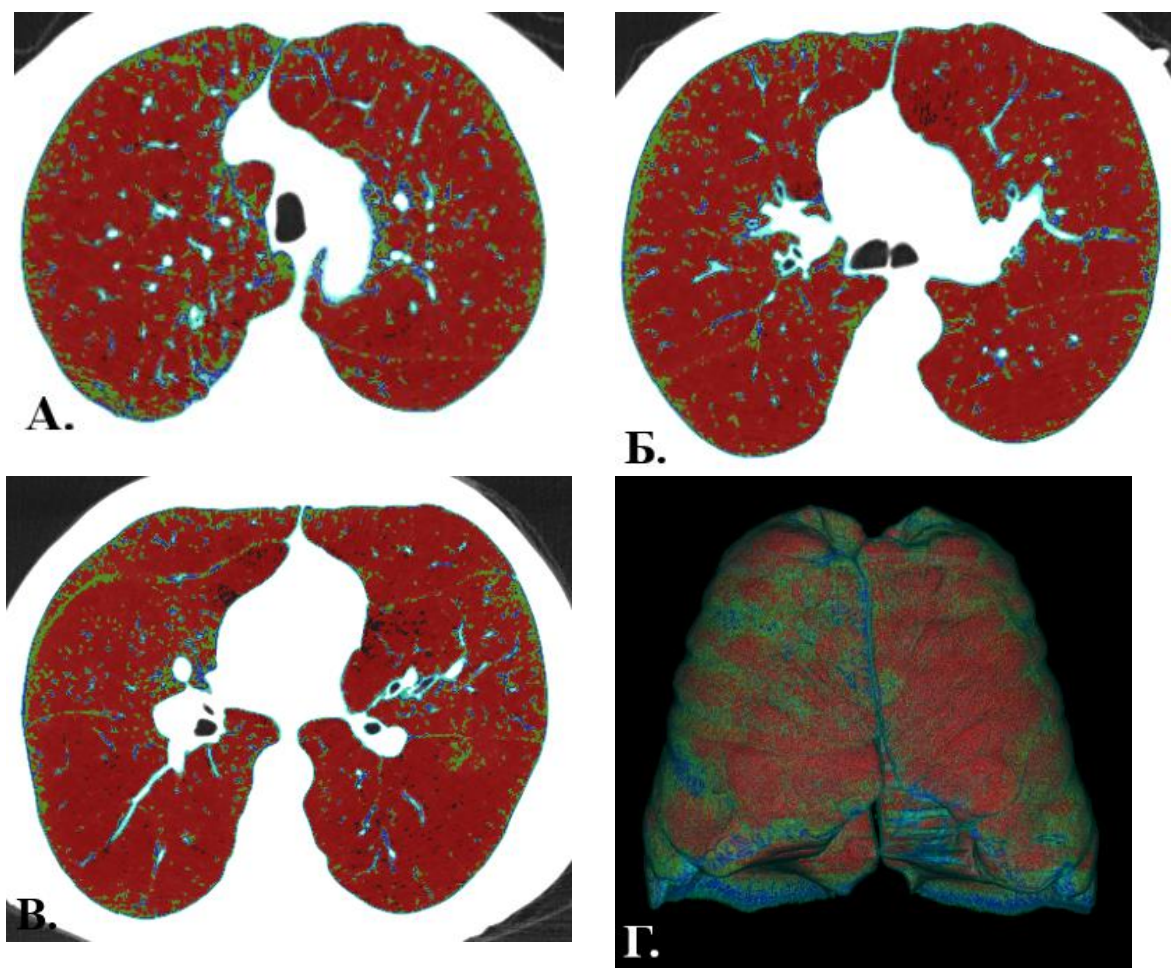


Рисунок 46 - Цветовое картирование легких пациента с ХОБЛ, GOLD 4 Категория Е. А - на 5 см выше бифуркации трахеи; Б - на уровне бифуркации трахеи; В - на 5 см ниже бифуркации трахеи; Г - объемный рендеринг.

Обозначения: красный цвет - «эмфизема», диапазон -1000...-950 HU;
 зеленый цвет - «гиперинфляция», диапазоне -949...-850 HU;
 синий цвет - «неизменная легочная паренхима», диапазон -849...-700 HU;
 голубой цвет - «гиповоздушность и участки уплотнения (фиброз)»,
 диапазон -699...-200 HU

Таким образом, применение компьютер-ассистированной диагностики - автоматизированной МСКТ ВР морфометрии с применением цветового картирования, позволяет получить количественную и качественную оценку патологических процессов в легочной паренхиме, что имеет важное значение в интегральной оценке тяжести хронической обструктивной болезни легких, предполагает объективизацию данных и позволяет прогнозировать снижение функции легких. С увеличением объема эмфиземы усиливается обструкция дыхательных путей ($p=0,000$), увеличивается объем легких ($p=0,000$), а также наблюдается возрастание интегральной оценки тяжести хронической

обструктивной болезни легких ($p=0,000$). С уменьшением общего объема гиперинфляции, увеличивается общий объем эмфиземы в легких ($p=0,010$). Мониторинг прогрессирования эмфиземы и гиперинфляции легких с помощью автоматизированной МСКТ ВР морфометрии может стать важной частью комплексного лечения, позволяющим своевременно оценить динамику заболевания и адаптировать терапию для улучшения состояния пациента с хронической обструктивной болезнью легких.

3.3 Результаты исследования сочетания хронической обструктивной болезни легких и COVID-19 ассоциированной пневмонии

Учитывая, что научное исследование проводилось в период пандемии SARS-CoV-2 и в доступной литературе имелись сообщения о низких показателях выживаемости и неблагоприятного течения коронавирусной инфекции у пожилых людей и у пациентов с сопутствующими заболеваниями, к которым относится и ХОБЛ, проведен анализ клинико-диагностических показателей пациентов с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Изучены МСКТ ВР исследования органов грудной клетки 798 пациентов, находившихся на стационарном лечении с верифицированным диагнозом COVID-19, на основании выявленной вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

При анализе результатов МСКТ ВР органов грудной клетки у 35,2% (281/798) пациентов с коронавирусной инфекцией выявлены анатомо-структурные изменения легких, характерные для COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Из них у 17,8% (50/281) пациентов наряду с МСКТ ВР признаками COVID-19-пневмонии определялись МСКТ ВР признаки хронической обструктивной болезни легких. При изучении анамнеза все 50 пациентов с МСКТ ВР признаками ХОБЛ имели длительный стаж курения.

Спирометрия пациентам не проводилась из-за высокого риска передачи SARS-CoV-2 воздушно-капельным путем.

Все пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией разделены на 2 группы: 1 группа - основная - 17,8% (50/281) пациентов с МСКТ ВР признаками ХОБЛ, 2 группа - контрольная - 82,2% (231/281) пациентов - без МСКТ ВР признаков ХОБЛ.

Данные о демографических показателях и состоянии здоровья пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Клинические и демографические характеристики пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией (n=281)

Показатели	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=231)	ОШ (95% ДИ)	p-value
Демографические показатели				
Мужчины	40 (80,0%)	105 (45,5%)	0,208 (0,099-0,437)	<0,001*
Женщины	10 (20,0%)	126 (54,5%)		
Возраст, годы (средний возраст)	44-85 (68,4±9,8)	41-93 (63,86±11,1)		0,008*
Стаж курения, лет	34,22±12,85	27,57±10,49*		0,007*

Пребывание в стационаре, дни	10,02±6,92	11,64±6,34		0,108
Госпитальная смертность	7 (14,0%)	21 (9,1%)	0,614 (0,246-1,536)	0,300
Клинические симптомы				
Температура $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	26 (52,0%)	98 (42,4%)	0,680 (0,368-1,256)	0,216
Температура $37,0-37,9^{\circ}\text{C}$	12 (24,0%)	98 (42,4%)	2,333 (1,159-4,696)	0,016*
Температура $< 37,0^{\circ}\text{C}$	12 (24,0%)	35 (15,2%)	0,565 (0,269-1,188)	0,128
Одышка в состоянии покоя	34 (68,0%)	125 (54,1%)	0,555 (0,290-1,061)	0,072
Сухой кашель	29 (58,0%)	156 (67,5%)	1,506 (0,806-2,815)	0,198
Насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2) %, при поступлении	91,84±5,40	91,85±6,58		0,986
Сопутствующие заболевания				
Артериальная гипертензия	34 (68,0%)	145 (62,8%)	0,793 (0,414-1,522)	0,486
Ишемическая болезнь сердца	18 (36,0%)	92 (39,8%)	1,177 (0,624-2,220)	0,615
Сахарный диабет	6 (12,0%)	49 (21,2%)	1,974 (0,795-4,902)	0,137
Инсульт в анамнезе	6 (12,0%)	18 (7,8%)	0,620 (0,233-1,650)	0,400
<i>Примечание: Данные представлены в виде медианы (межквартильный размах) или n (%). ДИ - доверительный интервал; ОШ - отношение шансов.</i> <i>*Статистическая значимость $p < 0,05$.</i> <i>**Из 231 пациента только 45 имели стаж курения</i>				

Из таблицы 4 следует, что в основной группе - у пациентов с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией наблюдалось значительное преобладание мужчин - 80,0% (40/50) против 20,0% (10/50) женщин по сравнению с контрольной группой, где женщины представляли 54,5% (126/231) против 45,5% (105/231) мужчин ($p < 0,001$). Независимо от пола, пациенты с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией

старше, $68,4 \pm 9,8$ лет против $63,86 \pm 11,1$ лет по сравнению с пациентами без ХОБЛ ($p=0,008$). Все пациенты в основной группе имели в анамнезе стаж курения более 10 лет, в отличие от контрольной группы, где выявлено только 45 курильщиков, что составило 19,5%. Средний стаж курения в основной группе составил $34,22 \pm 12,85$ лет, в контрольной - $27,57 \pm 10,49$ лет ($p=0,007$).

Продолжительность пребывания в стационаре достоверно не отличалась в основной и контрольной группах: $10,02 \pm 6,92$ против $11,64 \pm 6,34$ дней соответственно ($p=0,108$). Госпитальная смертность имела более высокие показатели у пациентов с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией - 14,0% против 9,1%, чем у пациентов только с COVID-19-ассоциированной пневмонией, но без статистически достоверной значимости ($OR=0,614$; 95% ДИ 0,246-1,536, $p=0,300$).

Спектр клинических симптомов включал повышение температуры тела более $37,0^{\circ}\text{C}$, одышку в состоянии покоя и сухой кашель. Между основной и контрольной группами статистически достоверных различий не выявлено, за исключением повышения температуры тела до $37,9^{\circ}\text{C}$. Таким образом, у пациентов основной группы относительный риск (OR) повышения температуры тела до $37,9^{\circ}\text{C}$ достоверно в два раза ниже, чем в контрольной группе ($OR=2,037$; 95% ДИ 1,114-3,724, $p=0,016$).

При поступлении всем пациентам измеряли степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии ($SpO_2 \leq 95\%$) для определения степени дыхательной недостаточности. Различий в SpO_2 при поступлении ($p=0,986$) между основной ($91,84 \pm 5,4\%$) и контрольной ($91,85 \pm 6,6\%$) группами не наблюдалось.

У пациентов обеих групп наиболее часто встречались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (68,0% против 62,8%), ишемическая болезнь сердца (36,0% против 39,8%), сахарный диабет 2 типа (12,0% против 21,2%) и ранее перенесенный инсульт (12,0% против 7,8%). Однако, статистически достоверных различий между группами не выявлено.

Лабораторные показатели пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией приведены в таблице 5.

Таблица 5 - Сравнительный анализ показателей крови пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией ($n=281$)

Показатели	Основная группа ($n=50$)	Контрольная группа ($n=231$)	p-value
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$7,73 \pm 4,94$	$6,33 \pm 3,6$	0,064
Абсолютное количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$1,19 \pm 0,63$	$1,33 \pm 0,99$	0,343
Абсолютное количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	$6,06 \pm 4,68$	$4,54 \pm 3,22$	0,033*

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов	6,46±6,41	4,34±3,98	0,029*
АЛТ, Ед/л	36,13±26,06	39,2±36,74	0,575
АСТ, Ед/л	36,56±22,27	39,67±27,81	0,461
Общий белок, г/л	66,99±5,75	67,57±7,33	0,597
Протромбиновое время, сек	14,71±2,71	13,9±4,57	0,253
Фибриноген, г/л	4,61±2,18	4,19±1,79	0,208
<i>Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспаратаминотрансфераза. *Статистическая значимость $p < 0,05$</i>			

Как видно из таблицы 5 при сравнительном анализе показателей крови у пациентов обеих групп не наблюдалось значительных различий в уровнях лейкоцитов и абсолютного количества лимфоцитов в основной и контрольной группах: лейкоциты $7,73 \pm 4,94 \times 10^9/\text{л}$ против $6,33 \pm 3,6 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,064$); абсолютное количество лимфоцитов $1,19 \pm 0,63 \times 10^9/\text{л}$ против $1,33 \pm 0,99 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,343$) соответственно. Однако, средний уровень абсолютного количества нейтрофилов выше в основной группе - $6,06 \pm 4,68 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с контрольной группой - $4,54 \pm 3,22 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,033$). Более того, наблюдался более высокий средний уровень соотношения нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией $6,46 \pm 6,41$ против $4,34 \pm 3,98$ у пациентов только с COVID-19-ассоциированной пневмонией ($p=0,029$). Не выявлено статистически достоверной разницы в среднем уровне АЛТ, АСТ, общего белка, протромбинового времени и концентрации фибриногена у пациентов основной и контрольной групп.

Изучена МСКТ ВР семиотика COVID-19-ассоциированной пневмонии в основной и контрольной группах (таблица 6).

Таблица 6 - МСКТ ВР семиотика изменений легких у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией ($n=281$)

КТ-симптомы	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=231)	ОШ (95% ДИ)	p-value
Локализация симптома «матовое стекло»				
Двусторонняя	44 (88,0%)	223 (96,5%)	3,801 (1,257-11,497)	0,023*
Односторонняя	6 (12,0%)	8 (3,5%)	0,263 (0,087-0,796)	0,023*
Периферическая	48 (96,0%)	229 (99,1%)	4,771 (0,656-34,710)	0,147

Центральная	36 (72,0%)	194 (83,9%)	2,039 (1,002-4,149)	0,046*
Верхняя доля правого легкого	43 (86,0%)	216 (93,5%)	2,344 (0,902-6,092)	0,084
Средняя доля правого легкого	40 (80,0%)	205 (88,7%)	1,971 (0,882-4,405)	0,093
Нижняя доля правого легкого	43 (86,0%)	223 (96,5%)	4,538 (1,563-13,171)	0,008*
Верхняя доля левого легкого	46 (92,0%)	219 (94,8%)	1,587 (0,490-5,141)	0,498
Нижняя доля левого легкого	42 (84,0%)	220 (95,2%)	3,810 (1,446-10,036)	0,009*
Другие изменения в легких				
Симптом «булыжная мостовая»	17 (34,0%)	132 (57,1%)	2,615 (1,378-4,963)	0,003*
Фиброзные тяжи	11 (22,0%)	82 (35,5%)	1,951 (0,948-4,014)	0,066
Симптом «обратное гало»	0	8 (3,5%)		0,358
Локальное расширение сосудов легких	42 (84,0%)	204 (88,3%)	1,439 (0,611-3,387)	0,403
Плевральный выпот	5 (10,0%)	7 (3,0%)	0,281 (0,085-0,926)	0,043*
Медиастинальная лимфаденопатия	42 (84,0%)	107 (46,3%)	0,164 (0,074-0,365)	<0,001*
Диффузное альвеолярное повреждение легких	1 (2,0%)	6 (2,6%)	1,307 (0,154-11,100)	1,000
КТ-объем поражения легких				
КТ 1	19 (38,0%)	52 (22,5%)	0,474 (0,248-0,907)	0,022*
КТ 2	17 (34,0%)	83 (35,9%)	1,089 (0,572-2,073)	0,796
КТ 3	10 (20,0%)	65 (28,1%)	1,566 (0,740-3,316)	0,238
КТ 4	4 (8,0%)	30 (12,9%)	1,716 (0,576-5,112)	0,327

*Примечание: Данные представлены в виде медианы (межквартильный размах) или n (%). ДИ - доверительный интервал; ОШ - отношение шансов
Статистическая значимость $p < 0,05$

Так, двустороннее распределение симптома «матовое стекло» наблюдалось в обеих группах: 88,0% (44/50) - в основной группе и 96,5% (223/231) в контрольной группе. Периферическое уплотнение паренхимы легких по типу «матовое стекло» наблюдалось у 96,0% (48/50) пациентов с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией по сравнению с 99,1% (229/231) в группе только с COVID-19-ассоциированной пневмонией (рисунок 47).

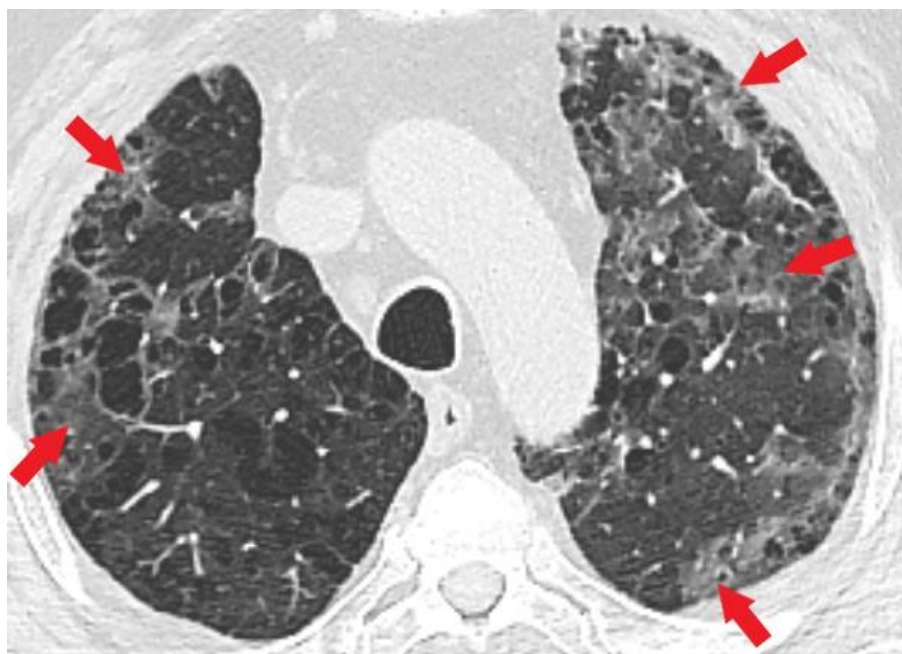


Рисунок 47 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим.

Двустороннее, периферическое, преимущественно субплевральное уплотнение паренхимы легких по типу «матовое стекло» (красные стрелки) на фоне парасептальной и центрилобулярной эмфиземы. МСКТ ВР признаки ХОБЛ, COVID-19-ассоциированной пневмонии

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией вероятность двусторонней (ОР=2,601; 95% ДИ 1,341-5,044, $p=0,023$) и центральной локализации уплотнения легочной паренхимы по типу «матовое стекло» (ОР=1,754; 95% ДИ 1,024-3,003, $p=0,046$) при COVID-19-ассоциированной пневмонии была в 2,6 и 1,7 раза ниже по сравнению с контрольной группой. Одностороннее распределение уплотнения легочной паренхимы по типу «матовое стекло» чаще наблюдалось в основной группе пациентов (12,0% против 3,5%, $p=0,023$). Более того, пациенты с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией по данным МСКТ ВР имели в 2,8 и 2,6 раза меньшую вероятность локализации симптома «матовое стекло» в нижней доле правого легкого (ОР=2,887; 95% ДИ 1,574-5,293,

$p=0,008$) и в нижней доле левого легкого ($OR=2,627$; 95% ДИ 1,448-4,765, $p=0,009$) по сравнению с контрольной группой.

Локальное расширение сосудов - наиболее распространенное изменение по данным МСКТ ВР, 84,0% (42/50) в основной группе и 88,3% (204/231) в контрольной группе. Симптом «булыжная мостовая» (рисунок 48) и фиброзные тяжи более распространены в контрольной группе, 57,1% (132/231) и 35,5% (82/231), против 34,0% (17/50) и 24,0% (11/50) в основной группе, соответственно. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией вероятность возникновения симптома «булыжная мостовая» была в 2,2 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($OR=2,208$; 95% ДИ 1,292-3,774, $p=0,003$).

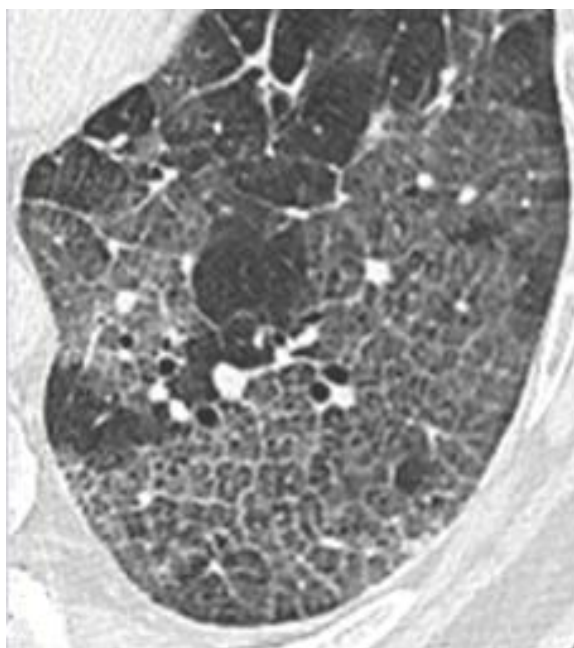


Рисунок 48 - МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим (зона интереса), симптом «булыжная мостовая».

Симптом «обратное гало» (рисунок 49) визуализировался редко и выявлен только у пациентов контрольной группы - в 3,5% случаев.

Плевральный выпот наблюдался в 3 раза чаще в основной группе, но выявлен только у 10% (5/50) пациентов. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией увеличение лимфатических узлов средостения было в 1,3 чаще ($OR=1,308$; 95% ДИ 1,172-1,460, $p<0,001$).

В соответствии с эмпирической визуальной шкалой и конкретными категориями (рисунок 50), объем поражения легких по данным МСКТ ВР в основной группе в сравнении с контрольной группой следующий: КТ 1, 38,0% против 22,5%; ($p=0,022$); КТ 2, 34,0% против 35,9%; КТ 3, 20,0% против 28,1%; КТ 4, 8,0% против 12,9%. Таким образом, при сочетании ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией наллюдается меньший объем поражения легочной паренхимы, особенно КТ 1 ($< 25\%$) в сравнении с группой без ХОБЛ.

Осложнение COVID-19-ассоциированной пневмонии в виде диффузного альвеолярного повреждения легких наблюдалась не часто в обеих группах, 2,0% (1/50) в основной группе и 2,6% (6/231) в контрольной группе.

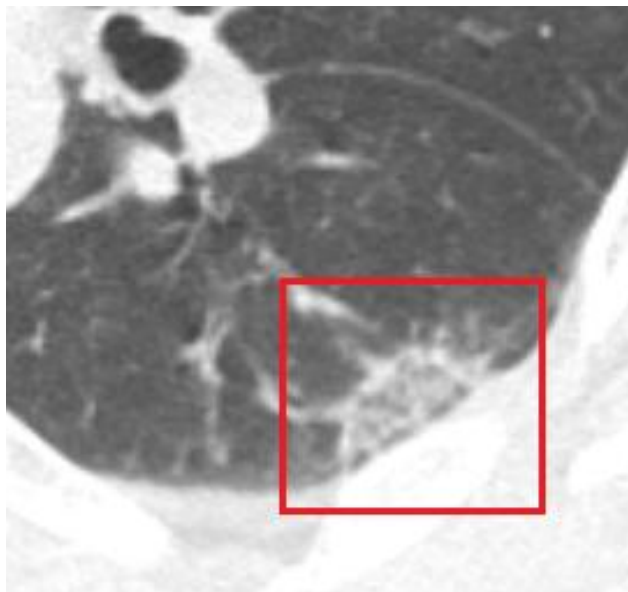


Рисунок 49 - МСКТ ВР ОГК , аксиальная плоскость, легочный режим (зона интереса), симптом «обратное гало» (красный квадрат)

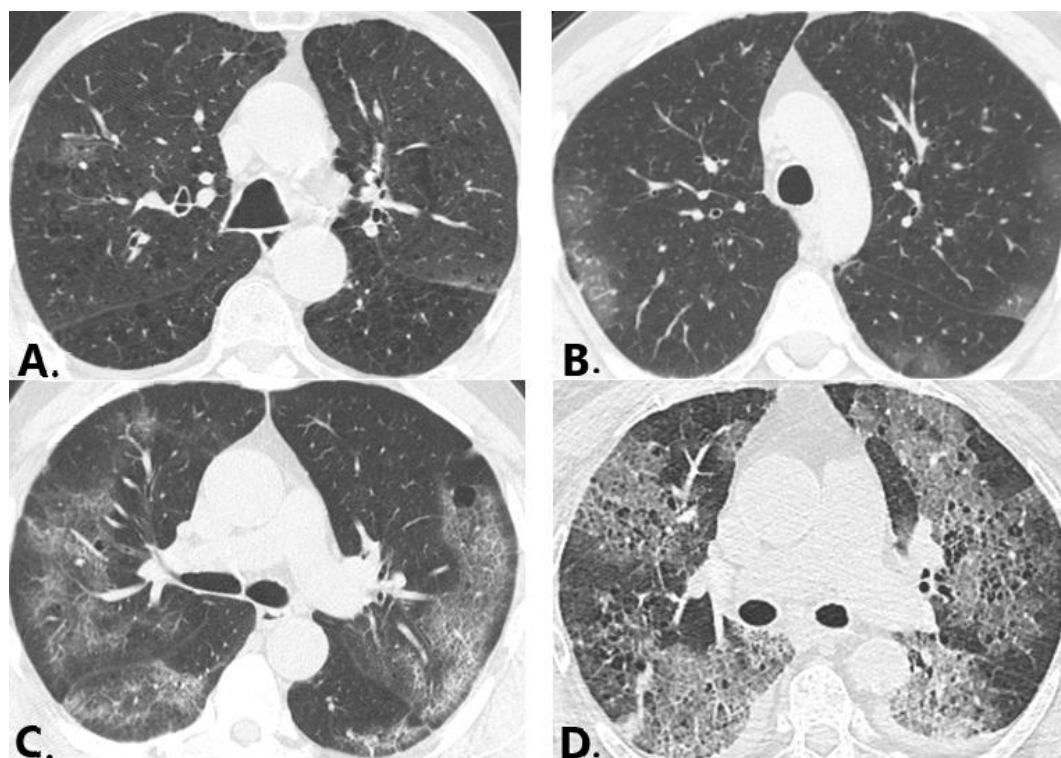


Рисунок 50 - Объем поражения легких по МСКТ ВР ОГК, аксиальная плоскость, легочный режим: А - КТ 1 (легкая), < 25% вовлечения паренхимы легких; В - КТ 2 (средне-тяжелая), 25-50% вовлечения паренхимы легких; С - КТ 3 (тяжелая), 50-75% вовлечения паренхимы легких; D - КТ 4 (критическая), > 75% вовлечения паренхимы легких

Проведен корреляционный анализ между гипоксией, объемом поражения легких по данным МСКТ ВР органов грудной клетки и госпитальной смертностью. У 64,0% (32/50) пациентов основной группы и у 59,7% (138/231) пациентов контрольной группы при поступлении наблюдалась гипоксия ($SpO_2 < 95\%$). В группе с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией наблюдалось 21,8% (7/32) летальных исходов из-за дыхательной недостаточности и сатурации ниже 95% при поступлении. В контрольной группе летальный исход наблюдался в 15,2% (21/138) случаев, из которых у 90,4% (19/21) пациентов - сатурации ниже 95%.

В таблице 7 представлены результаты корреляционного анализа между гипоксией, госпитальной смертностью и объемом поражения легких по данным МСКТ ВР органов грудной клетки в основной и контрольной группах.

Таблица 7 - Корреляционный анализ между гипоксией, госпитальной смертностью и объемом поражения легких по данным МСКТ ВР ОГК у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией (n=170)

	Основная группа (n=32)		Контрольная группа (n=138)	
Критерии	Госпитальная смертность	Гипоксия	Госпитальная смертность	Гипоксия
КТ 1	n=0 r=-0,383 p=0,033*	n=11 r=0,204 p=0,187	n=1 r=-0,105 p=0,220	n=20 r=0,107 p=0,146
КТ 2	n=3 r=0,133 p=0,461	n=10 r=-0,025 p=0,870	n=5 r=-0,054 p=0,530	n=45 r=0,184 p=0,012*
КТ 3	n=1 r=-0,097 p=0,589	n=7 r=-0,099 p=0,520	n=6 r=-0,077 p=0,369	n=49 r=-0,030 p=0,683
КТ 4	n=3 r=0,486 p=0,007*	n=4 r=-0,133 p=0,389	n=9 r=0,261 p=0,002*	n=24 r=-0,288 p=0,000*
Гипоксия	n=7 r=-0,354 p=0,022*	-	n=19 r=-0,248 p=0,001*	-
Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции Кендалла *Статистическая значимость $p < 0,05$				

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал умеренную положительную и отрицательную взаимосвязь между объемом поражения легких КТ 1 и КТ 4, гипоксией и госпитальной смертностью в основной группе

($r=-0,383$, $p=0,033$; $r=0,486$, $p=0,007$; $r=-0,354$, $p=0,022$ соответственно). Корреляция также была значимой в контрольной группе между объемом поражения легких КТ 4, гипоксией и госпитальной смертностью ($r=0,261$, $p=0,002$; $r=-0,248$, $p=0,001$), а также объемом поражения легких КТ 2/КТ 4 и гипоксией ($r=0,184$, $p=0,012$; $r=-0,288$, $p=0,000$).

Таким образом, при сочетании ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией преобладают односторонняя локализация уплотнения паренхимы легких по типу «матовое стекло» ($p=0,023$), с распространением объема поражения до 25% ($p=0,022$), с лимфаденопатией средостения ($p<0,001$). Госпитальная смертность превалировала при сочетании ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией - 14,0% против 9,1%.

4 ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких является актуальной проблемой не только в мировом масштабе, но и в Казахстане, где наблюдаются высокие показатели заболеваемости и смертности среди трудоспособного населения. На сегодняшний день спирометрия является основным методом для диагностики и мониторинга ХОБЛ, однако заболевание часто выявляется впервые при госпитализации пациентов в стационар во время обострения [62,63]. Возможно, это обусловлено рядом ограничений спирометрии в оценке региональной дисфункции и начальных проявлений ХОБЛ в период между обострениями [68]. Кроме того, заболевания мелких дыхательных путей и деструкция легочной паренхимы играют важную роль в патогенезе ХОБЛ, с различной скоростью прогрессирования этих процессов, что приводит к хроническому ограничению воздушного потока. В связи с этим роль спирометрии в обнаружении рестриктивных изменений существенно ограничена [60,146].

Для диагностики ХОБЛ из радиологических методов исследования применяются рентгенография ОГК и КТ ОГК [1]. Лучевое исследование начинается со стандартной рентгенографии ОГК в прямой передней и боковой проекциях на этапе первичной диагностики или в период обострения ХОБЛ [147]. Однако рентгенография обладает низкой чувствительностью для выявления эмфизематозных изменений при умеренной и средней степени выраженности ХОБЛ [44,147]. По данным Ostridge К. и соавторов, Celli В. и соавторов КТ ОГК является альтернативным методом диагностики ХОБЛ [8,77]. КТВР ОГК - наиболее информативный метод визуализации, позволяющий прижизненно и неинвазивно оценить наличие структурных изменений легких при ХОБЛ [148].

МСКТ ВР ОГК является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления эмфиземы, оценки ее степени выраженности и морфологических особенностей. Благодаря МСКТ ВР значительно сокращается время исследования, получают более четкие изображения с меньшими артефактами от физиологических движений [75]. Однако, несмотря на более высокую чувствительность и специфичность в выявлении, оценке выраженности и морфологической характеристики эмфиземы легких и изменений со стороны дыхательных путей, КТ ОГК назначается пациентам с ХОБЛ только в качестве дополнительного метода диагностики [149]. Таким образом, с учетом клинических и экономических последствий хронической обструктивной болезни легких, а также ограничений спирометрии в диагностике этого заболевания, необходимо определить и использовать дополнительные потенциально возможные компьютерно-томографические критерии для выявления заболевания на более ранних стадиях его развития.

В рамках научного исследования проведено проспективное исследование, целью которого является улучшение диагностики хронической обструктивной болезни легких с применением мультиспиральной компьютерной томографии

высокого разрешения. Изучены количественные и качественные изменения органов грудной клетки при хронической обструктивной болезни легких с определением патологических процессов бронхиального дерева и паренхимы легких, что имеет важное значение в выборе своевременного адекватного метода лечения.

ХОБЛ вызывает изменение формы грудной клетки за счет увеличения объема легких и гиперинфляции. По данным Lim SJ. и соавторов при ХОБЛ определяется увеличение среднего значения передне-заднего размера грудной клетки [150]. По результатам нашего исследования в 25,5% (26/102) случаев с ХОБЛ наблюдалась «бочкообразная грудная клетка».

Наиболее частым изменением трахеи при ХОБЛ является «саблевидная» деформация [151]. В нашем исследовании «саблевидная» деформация трахеи выявлена в 9,8% (10/102) случаев. Это согласуется с данными, полученными Gallardo Estrella L. и соавторами, в которых сообщается, что по данным КТ ОГК, на основании измерения трахеального индекса, в 5,5% (11/200) случаев наблюдается «саблевидная» форма трахеи [152].

Утолщение стенки трахеи обусловлено особенностью строения слизистой оболочки, при которой наблюдается тесная взаимосвязь между структурными элементами (толщина собственной пластинки, толщина подслизистой основы, толщина ресничной каймы, толщина эпителия, площадь желез и площадь сосудов). В результате данной взаимосвязи происходит повышенная функциональная нагрузка на трахею [153].

Ведущим морфологическим субстратом при ХОБЛ является изменение бронхов. Крупные дыхательные пути (диаметр просвета > 2 мм) можно надежно визуализировать на компьютерно-томографических сканах [1]. В настоящее время при наличии специального программного обеспечения (SYNAPSE VINCENT, CIRRUS Lung Quantification, Pulmonary Workstation и др.) можно высчитать площадь просвета дыхательных путей (Pi10), толщину стенки, площадь стенки бронхов [152,154,155].

В нашем исследовании измерение просвета и толщины стенки бронхов мы проводили мануальным методом. Наши результаты показали, что сужение просвета главных бронхов и утолщение их стенки встречались в 21,6% против 18,6% и 21,6% против 34,3% случаев соответственно. Сужение просвета правого главного бронха определялось чаще, что составило 21,6% случаев. Наши результаты согласуются с данными Харченко В.В. и соавторов, в которых сообщается, что правый главный бронх более подвержен изменениям в результате функциональной нагрузки, вызванной анатомическими особенностями правого легкого и его большего объема, а также наиболее выраженной перестройкой структур бронха при воздействии на него агрессивных факторов, таких как вдыхание дыма. Кроме того, правый главный бронх является продолжением трахеи и его строение и функция наиболее схожи со строением трахеи [153].

Сужение просвета верхнедолевого бронха преимущественно наблюдалось в правом легком, 87,2% случаев ($p < 0,001$). Частота сужения просвета правого

нижнедолевого бронха наблюдалась в 75,5% случаев против 78,4% случаев слева. При оценке толщины стенок долевых бронхов аналогично выявлено преимущественное утолщение в правом легком: верхнедолевой бронх - 72,5% против 55,9% ($p=0,004$); промежуточный бронх - 74,5%; среднедолевой бронх - 100%; нижнедолевой бронх - 79,4% против 67,6% ($p=0,041$).

При изучении сегментарных бронхов, выявлена тенденция к сужению больше справа, преимущественно верхнего и переднего базального сегментарных бронхов. При этом степень сужения просвета медиального сегментарного бронха справа имела прямую среднюю корреляционную связь со степенью обструкции воздушного потока. Утолщение стенки сегментарных бронхов выявлено в 100% случаев. Charbonnier JP. и соавторы отмечают, что толщина стенки дыхательных путей предсказывает обструкцию воздушного потока и физические нарушения [156]. В нашем исследовании выявлена прямая средняя корреляционная связь между толщиной стенки медиального сегментарного бронха справа и уровнем ОФВ₁, прямые слабые корреляционные связи между толщиной стенки верхнего язычкового и переднемедиального базального сегментарных бронхов слева и уровнем ОФВ₁.

При изучении субсегментарного бронха верхушечного сегментарного бронха правого легкого, выявлено утолщение стенки в 100% случаев, а также значительное сужение просвета.

По данным литературных источников представлены неоднозначные данные о распространенности бронхоэктазов у пациентов с ХОБЛ, которая варьирует от 4% до 72% [157]. В нашем исследовании частота бронхоэктазов составила 27,4% случаев. Цилиндрический тип бронхоэктазов определялся наиболее часто, в 57,1% случаев. Аналогичные данные представлены в исследованиях Seker B. и соавторов, Crisafulli E. и соавторов, пациенты с ХОБЛ чаще всего имеют цилиндрический тип бронхоэктазов [158,159].

Симптом «дерево с почками» выявлен в 3,9% случаев и является проявлением закупорки просвета бронхиол слизью, вследствие инфекционного процесса любой этиологии. По данным Higham A. и соавторов симптом «дерево с почками» не является ведущим диагностическим компьютерно-томографическим признаком ХОБЛ, однако может наблюдаться за счет снижения эвакуации бронхиального секрета из-за повышения концентрации и вязкости муцина [160].

Наиболее частым изменением паренхимы легких при компьютерно-томографической визуализации является эмфизема. Основным преимуществом КТВР является то, что в дополнение к предоставлению данных о наличии эмфиземы, она также определяет локализацию участков деструкции легочной паренхимы. По данным нашего исследования, компьютерно-томографические признаки эмфиземы определялись при ХОБЛ в 94,1% случаев. Частота центрилобулярной эмфиземы - 88,5% случаев. Согласно данным Shiraishi Y. и соавторов, центрилобулярная эмфизема является классической формой, характерной для ХОБЛ.

По результатам нашего исследования преобладал смешанный тип эмфиземы, представленный преимущественно сочетанием «парасептальная+центрилобулярная эмфизема+буллы», который наблюдался в 77,2% случаев. Буллы визуализировались в 66,6% случаев при ХОБЛ, с локализацией в субплевральной и парамедиастинальной областях. Преимущественная локализация булл в верхних долях легких - 78,1% в правом легком и 71,8% в левом легком, что является статистически значимым ($p < 0,001$). Локализация булл в верхних долях легких возможно связана с тем, что буллы развиваются на фоне имеющейся парасептальной эмфиземы, преимущественной локализацией которой являются верхние доли легких. В единичном случае выявлено редкое сочетание центрилобулярного и парасептального типов эмфиземы, с гигантскими буллами до 1/3 гемиторакса. Полученные данные согласовываются с результатами работы Шейх Ж. и соавторов [82].

Результаты нашего исследования позволили определить дополнительные паренхиматозные изменения в виде нечетких контуров мелких сосудов на фоне измененной легочной паренхимы, а также появление бессосудистых участков вблизи междолевых щелей, которые наблюдались у пациентов с $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ от должного, в 14,7% случаев. Нечеткость контуров мелких легочных сосудов связана с начальными изменениями в интерстициальной ткани, сопровождающимися воспалением и отеком. Эти изменения могут свидетельствовать о начале процесса эмфиземы или нарушении микроциркуляции в легких, так же могут указывать на потерю нормальной анатомии и структуры легочной паренхимы, что является характерным для прогрессирующего воспалительного процесса. Появление бессосудистых участков вблизи междолевых щелей является ранним признаком эмфиземы, где участки легочной паренхимы теряют свою нормальную структуру и становятся менее васкуляризированными. Эти изменения могут быть связаны с развитием альвеолярных разрушений и уменьшением обмена газов.

Развитие хронической легочной гипертензии при ХОБЛ связано с ремоделированием легочных сосудов, которое встречается не только при тяжелой степени данного заболевания, но и на ранней стадии. По данным литературных источников, наиболее достоверным радиологическим показателем легочной гипертензии является отношение $\text{ЛА}/\text{А} \geq 1$ [82]. В нашем исследовании $\text{ЛА}/\text{А} \geq 1$ выявлено в 9,8% случаев, тогда как увеличенный диаметр легочной артерии (≥ 29 мм) выявлен у 25,4% пациентов. Такое различие может быть обусловлено увеличением диаметра аорты, связанного с возрастным снижением эластичности стенок сосуда.

Таким образом, в нашем исследовании методом мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения, мы провели анализ анатомо-структурных изменений бронхов и изменений плотности паренхимы легких при хронической обструктивной болезни легких. В целом, в совокупности со стандартными преимуществами, а именно высокой разрешающей способностью, отсутствием специальной подготовки; возможностью

проведения исследования в амбулаторных условиях, метод мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения позволит своевременно диагностировать хроническую обструктивную болезнь легких.

По данным GOLD 2023 наибольшее влияние на течение ХОБЛ оказывает количество обострений за год, которые увеличивают риск смертности [161,162]. По литературным данным, эмфизема оказывает значительное влияние на размеры дыхательных путей и частоту обострений при ХОБЛ [86,163]. В частности, эмфизема приводит к разрушению паренхимы легких, что приводит к деформации и потере эластических волокон, которые стабилизируют дыхательные пути и предотвращают их коллапс.

Качественная визуальная оценка наличия и распространенности эмфиземы является основополагающим, но операторозависимым методом, и может приводить как к гипо-, так и к гипердиагностике эмфиземы. Количественная оценка эмфиземы *in vivo* в меньшей степени зависит от оператора и быстрее, чем визуальная полуколичественная оценка, позволяет полностью оценить распространение и тяжесть эмфиземы [164,165].

С целью изучения возможностей компьютер-ассистированной диагностики в интегральной оценке тяжести хронической обструктивной болезни легких, нами проведена автоматизированная МСКТ ВР морфометрия паренхимы легких с цветовым картированием.

По результатам нашего исследования выявлена сильная и средняя прямая корреляционная зависимость между объемом эмфиземы в левом и правом легком, и повышением интегральной оценки тяжести ХОБЛ ($p=0,000$). С увеличением объема эмфиземы ухудшалась проходимость дыхательных путей (ОФВ₁), с сильной обратной корреляционной зависимостью ($p<0,001$). Эти данные согласуются с сообщениями о снижении ОФВ₁ в других исследованиях. Так, Occhipinti M. и соавторы сообщают, что индекс тяжести эмфиземы увеличивается параллельно со стадиями GOLD ($p<0,001$) [166]. А Gomes P. и соавторы отмечают, что нарушение функции легких более выражено у пациентов с большим объемом эмфиземы и с ее более однородным распределением [167].

Гиперинфляция является важным проявлением ХОБЛ, вызвана повышенной податливостью и потерей эластичной тяги в легких в результате дисфункции мелких дыхательных путей и деструкции паренхимы. При корреляционном анализе количественных параметров взаимосвязи между объемом гиперинфляции в легких и ОФВ₁ не выявлено. Это согласуется с данными, полученными Augustin IML. и соавторами, в которых сообщается, что гиперинфляция не коррелирует со степенью тяжести обструкции дыхательных путей [168]. Однако мы выявили достоверную слабую обратную корреляционную зависимость между объемом гиперинфляции и объемом эмфиземы ($p=0,010$). С уменьшением общего объема гиперинфляции, увеличивается общий объем эмфиземы в легких. Таким образом, имеющиеся участки гиперинфляции в легких при ХОБЛ реорганизуются в участки

эмфиземы, поэтому, можно предположить, что устранение предиктора тяжести эмфиземы - гиперинфляции, позволит замедлить прогрессирование ХОБЛ.

При гиперинфляции и эмфиземе может увеличиваться объем легких. Несмотря на то, что наиболее часто используемый метод измерения объема легких - бодиплетизмография, остаточный объем легких может быть переоценен при наличии абдоминального газа или при значительных потерях давления между альвеолами и отверстием дыхательных путей при наличии сильной обструкции дыхательных путей. Более того, при бодиплетизмографии предполагается, что давление во рту и альвеолярное давление равны, что не соответствует действительности при тяжелой степени ХОБЛ. Это может привести к переоценке объемов легких [146].

Мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения позволяет количественно оценить объем легких [169]. Анализ МСКТ ВР волюметрии в нашем исследовании показал, что с увеличением интегральной оценки тяжести ХОБЛ (увеличение степени обструкции дыхательных путей и количества обострений за год) наблюдается статистически достоверное увеличение объема легких ($p=0,000$). Цветовое картирование, на основании поддиапазонов плотности, позволило наглядно определить и оценить точную локализацию участков гиперинфляции и эмфиземы в легких. Результаты нашего исследования подтверждают важную роль мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения МСКТ ВР в диагностике патологических процессов в легочной паренхиме при ХОБЛ.

Одной из причин обострений ХОБЛ являются вирусные респираторные инфекции (риновирус, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, коронавирус, метапневмовирус и аденовирус) [12]. Учитывая, что научное исследование проводилось в период пандемии COVID-19, мы провели анализ клинико-диагностических показателей при сочетании ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Данные о риске заражения пациентов с ХОБЛ вирусом SARS-CoV-2 остаются противоречивыми. Некоторые авторы утверждают, что при ХОБЛ существует высокий риск заражения COVID-19 [13,14,111,112,113]. Другие авторы напротив, утверждают, об относительно низких показателях госпитализации пациентов с ХОБЛ и COVID-19, в среднем 2-12% [118,123,170,171,172]. В соответствии с кратким изложением GOLD 2022, пациенты с ХОБЛ не подвергаются значительному риску заражения SARS-CoV-2 [173]. В нашем исследовании при сочетании ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией частота госпитализации составила - 17,8%.

В группе ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией средний возраст и количество мужчин выше, чем в группе только с COVID-19-ассоциированной пневмонией ($68,4\pm 9,8$ против $63,86\pm 11,1$, $p=0,008$; 80,0% против 45,5%, $p<0,001$). Наши результаты согласуются с демографическими данными, полученными Wu F. и соавторами и Turan O. и соавторами в которых сообщается, что количество мужчин в группе с ХОБЛ составляет 79-83% и

средний возраст 70-71 год по сравнению с 55-56 лет для группы пациентов без ХОБЛ [135, 174].

При сочетании ХОБЛ и COVID-19, ХОБЛ является независимым фактором развития дыхательной недостаточности, т.к. характеризуется хронической дисфункцией дыхательных путей [141]. Однако, в литературных источниках представлены неоднозначные данные об уровне гипоксии, внутрибольничной смертности и частоте поступления в отделения интенсивной терапии. Gemicioğlu B. и соавторы продемонстрировали высокий уровень сатурации - $92,57 \pm 7,1\%$ при ХОБЛ в сочетании с COVID-19 [175]. В то же время Aalinezhad M. и соавторы установили, что ХОБЛ ассоциируется с более выраженной гипоксемией у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией (среднее значение $89,83 \pm 8,02\%$) [176]. По данным Lee SC. и соавторов у пациентов с ХОБЛ наблюдается высокая частота госпитализаций в отделения интенсивной терапии и более выраженная потребность в искусственной вентиляции легких [122].

По результатам нашего исследования статистически значимых различий в уровне сатурации и продолжительности пребывания в стационаре между пациентами основной и контрольной групп не выявлено. Госпитальная смертность имела более высокие показатели в группе с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией - 14,0% против 9,1%, чем у пациентов только с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Наши наблюдения совпадают с результатами исследований Turan O. и соавторов, согласно которым уровень смертности составил 13,2% против 7,0%, а продолжительность госпитализации - $10,06 \pm 4,04$ дня против $11,05 \pm 5,42$ дня в группах с ХОБЛ и без него соответственно. [174]. В ряде других исследований ХОБЛ не рассматривается как значимый фактор риска повышения госпитальной смертности по сравнению с пациентами, не имеющими данного заболевания [174, 177, 178]. Напротив, Guan WJ. и соавторы, а также Lee SC. и соавторы выявили ХОБЛ как фактор риска госпитализации в отделение интенсивной терапии, проведения искусственной вентиляции легких и смертности, при этом этот фактор оставался значимым даже после поправки на возраст и курение [122, 138]. Gerayeli FV. и соавторы сообщили о высокой вероятности госпитализации (ОШ=4,23, 95% ДИ 3,65-4,90), поступления в отделение интенсивной терапии (ОШ=1,35, 95% ДИ 1,02-1,78) и смертности (ОШ=2,47, 95% ДИ 2,18-2,79), в дополнение к результатам Sanchez-Ramirez DC. и соавторов о более высоких шансах осложнений (ОШ=5,8; 95% ДИ: 3,9-8,5) у пациентов с ХОБЛ [120, 121].

Такая вариабельность полученных данных между исследованиями может быть многофакторной и частично объясняться уникальным генетическим профилем (включая экспрессию рецепторов АПФ-2), этнической и географической принадлежностью, а также наличием сопутствующих заболеваний, вариантами лечения, критериями поступления в отделение интенсивной терапии и режимами искусственной вентиляции легких. По данным Lee SC. и соавторов использование антикоагулянтов с

терапевтической, а не с профилактической целью даже при более легком течении инфекции COVID-19, может противостоять последствиям дисфункции эндотелиальных клеток и коагулопатии, о которых ранее сообщалось при COVID-19 [122]. Кроме того, тяжелое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии и связанное с ним диффузное повреждение альвеол по данным МСКТ ВР в нашем исследовании наблюдалось в 2% случаев при сочетании хронической ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией и в 2,6% случаев только при COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Основные сопутствующие заболевания наблюдались с одинаковой частотой в основной и в контрольной группах: артериальная гипертензия (68,0% против 62,8%), ишемическая болезнь сердца (36,0% против 39,8%), сахарный диабет 2 типа (12,0% против 21,2%) и ранее перенесенный инсульт (12,0% против 7,8%). Полученные данные согласуются с рядом других исследований [122,138,171]. Например, Marron RM. и соавторы продемонстрировали увеличение частоты ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности и наличие инсульта в анамнезе среди пациентов с ХОБЛ, без явной разницы в показателях госпитализации по сравнению с пациентами без ХОБЛ [179].

Мы наблюдали, что одышка в покое, сухой кашель и температура $> 38,0^{\circ}\text{C}$ - наиболее распространенные симптомы при поступлении в обеих группах. Guan WJ. и соавторы, Zhang J. и соавторы продемонстрировали частоту высокой температуры (88,0% против 79,5%) и кашля (70,2% против 61,8%) в обеих группах, соответственно [138,180]. Goyal P. и соавторы пришли к выводу, что кашель (79,4%), высокая температура (77,1%) и одышка (56,5%) - наиболее распространенные клинические проявления COVID-19 независимо от статуса ХОБЛ [172].

При сочетании ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией наблюдались лимфоцитопения и лейкоцитоз, включая нейтрофилию и повышенный уровень соотношения нейтрофилов к лимфоцитам. Аналогичные результаты продемонстрированы Gemicioglu B. и соавторами, более низкий уровень абсолютного количества лимфоцитов ($1,42 \pm 0,77 \times 10^9/\text{л}$), более высокий уровень лейкоцитов ($10,6 \pm 5,2 \times 10^9/\text{л}$) и абсолютного количества нейтрофилов ($7,94 \pm 4,18 \times 10^9/\text{л}$), при среднем уровне отношении нейтрофилов к лимфоцитам $8,09 \pm 7,25$ [175]. Напротив, Basin S. и соавторы не наблюдали существенных различий в уровне лейкоцитов и лимфоцитов при хронической обструктивной болезни легких по сравнению с контрольной группой ($6,4 \times 10^9/\text{л}$ против $6,5 \times 10^9/\text{л}$ и $1,0 \times 10^9/\text{л}$ против $0,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) [181]. Такая неоднородность результатов может быть обусловлена различиями в тяжести заболевания у пациентов, включенных в различные исследования.

В нашем исследовании при хронической обструктивной болезни легких выявлены мультиспиральные компьютерно-томографические особенности изменений легких, характерных для COVID-19-ассоциированной пневмонии. Так, реже наблюдались двусторонняя ($p=0,023$) и центральная локализации ($p=0,046$) уплотнения легочной паренхимы по типу «матовое стекло», реже

поражались нижняя доля правого ($p=0,008$) и левого ($p=0,009$) легких. Частота встречаемости симптома «булыжная мостовая» реже при сочетании ХОБЛ и COVID-19-ассоциированной пневмонии (34,0% против 57,1%, $p=0,003$). Однако Wu F. и соавторы отмечают, что интерстициальные изменения при COVID-19-ассоциированной пневмонии были более выражены у пациентов с ХОБЛ [135]. Лимфаденопатия средостения ($p<0,001$) наблюдалась значительно чаще (84,0% против 46,3%), что может быть обусловлено хроническим, персистирующим воспалительным процессом при ХОБЛ.

При выявлении на компьютерных томограммах органов грудной клетки изменений, характерных для COVID-19-ассоциированной пневмонии, проводится оценка объема поражения легких. Объем поражения легких является важным показателем для оценки степени тяжести состояния пациента и выбора оптимальной тактики лечения [125]. В нашем исследовании для пациентов с ХОБЛ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией характерно поражение меньшего объема паренхимы легких, преимущественно КТ 1 ($< 25\%$) по сравнению с контрольной группой (38,0% против 22,5%, $p=0,022$). Наши результаты согласуются с результатами исследования Basin S. и соавторов [181]. В частности, в исследовании сообщалось, что категория КТ 1 составила 63,1% против 42,4%; категория КТ 2, 26,2% против 40,2%; категория КТ 3 - 9,2% против 15,0%; категория КТ 4 - 1,5% против 3,3% соответственно.

По результатам нашего исследования, определена положительная корреляция между объемом поражения легких по данным МСКТ ВР ОГК и госпитальной смертностью у пациентов с гипоксией независимо от статуса ХОБЛ, с наиболее значительным уровнем смертности среди пациентов с объемом поражения легких - КТ 4 ($> 75\%$). Объем поражения легких КТ 4 наблюдался в 8,0% случаев при сочетании ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией и в 12,9% случаев в контрольной группе.

Наши результаты дополняют существующие данные о клинических и радиологических особенностях ХОБЛ при сочетании с COVID-19. Пожилой возраст, мужской пол, оценка тяжести по данным МСКТ ВР и гипоксия коррелируют с клинической тяжестью и госпитальной смертностью независимо от статуса ХОБЛ.

Таким образом, применение мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике хронической обструктивной болезни легких позволяет оценить количественные и качественные изменения бронхов и паренхимы легких при данном заболевании. Применение компьютер-ассистированной диагностики - автоматизированной МСКТ ВР морфометрии легких с цветовым картированием позволяет получить количественную и качественную оценку патологических процессов в легких, что имеет важное значение в интегральной оценке тяжести ХОБЛ, предполагает объективизацию данных и позволяет прогнозировать ухудшение функции легких, а также возможное прогрессирование морфологических изменений. При сочетании ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией преобладают односторонняя локализация уплотнения легочной паренхимы по типу «матовое стекло»

($p=0,023$), с распространением объема поражения до 25% ($p=0,022$), лимфаденопатия средостения ($p<0,001$) и более высокие показатели госпитальной смертности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность научного исследования обусловлена необходимостью улучшения диагностики хронической обструктивной болезни легких, с целью выявления заболевания на более ранних этапах его развития и выбора своевременного, адекватного метода лечения.

В литературном обзоре представлены эпидемиологические особенности ХОБЛ как в Казахстане, так и в мировом масштабе, а также факторы риска и патогенез синдрома бронхиальной обструкции. Рассмотрены возможности исследования функции внешнего дыхания при ХОБЛ, а также современные возможности лучевых методов диагностики этого заболевания. Учитывая, что выполнение диссертационной работы проводилось в период пандемии COVID-19, особое внимание уделено мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике сочетания ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

В ходе выполнения научного исследования изучены количественные и качественные характеристики изменений бронхов и паренхимы легких при ХОБЛ методом мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения. Полученные результаты свидетельствуют о совместном вкладе ремоделирования дыхательных путей и эмфиземы при хронической обструктивной болезни легких, что подтверждает гетерогенность заболевания. Выявлена тенденция к анатомо-структурным изменениям бронхов, преимущественно в правом легком, а также наличие у пациентов смешанного типа эмфиземы, включающего парасептальную и центрилобулярную эмфизему, а также буллы. Определены дополнительные радиологические признаки паренхиматозных изменений в легких на ранних стадиях ХОБЛ.

Проведение автоматизированной МСКТ ВР морфометрии паренхимы легких позволило разграничить основные патологические изменения - эмфизему и гиперинфляцию, а также определить их количественные параметры и выявить влияние этих изменений на интегральную оценку тяжести ХОБЛ. Цветовое картирование позволило визуально представить степень распространенности патологических изменений в легочной паренхиме. Выявление значимой прямой корреляции показало, что повышение интегральной оценки тяжести ХОБЛ связано с увеличением распространенности эмфиземы в легких. Следует отметить наличие слабой корреляционной зависимости между объемом гиперинфляции и объемом эмфиземы. Полученные результаты позволили оценить влияние общего объема эмфиземы и гиперинфляции в легких на снижение уровня $ОФВ_1$, а также на общий объем легких.

Анализ МСКТ ВР волюметрии в нашем исследовании показал, что с возрастанием интегральной оценки тяжести ХОБЛ (усилением степени обструкции дыхательных путей и увеличением числа обострений ХОБЛ за год) наблюдается статистически достоверное увеличение объема легких. Эти

изменения являются ключевыми для диагностики и оценки степени выраженности заболевания, а также для мониторинга его прогрессирования.

В нашем исследовании подробно рассматривались радиологические особенности сочетания ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией методом МСКТ ВР. Сочетание ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией демонстрирует специфическую радиологическую картину, отличающуюся от таковой в контрольной группе. Хотя объем поражения легких при сочетании ХОБЛ с COVID-19-ассоциированной пневмонией меньше, чем в контрольной группе, наблюдается более выраженная лимфаденопатия и высокие показатели смертности. Это подчеркивает важность комплексной оценки состояния таких пациентов, а также необходимость интеграции клинических и радиологических данных для более точного прогноза и выбора оптимальной тактики лечения.

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие **выводы:**

1. Хроническая обструктивная болезнь легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения характеризуется ремоделированием дыхательных путей, проявляющееся сужением просвета и утолщением стенок бронхов, с преимущественным поражением сегментарных и долевых бронхов справа ($p < 0,001$), коррелирующее с объемом форсированного выдоха за 1 секунду ($p < 0,001$);

2. Изменения легочной паренхимы при хронической обструктивной болезни легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения характеризуется эмфизематозными изменениями легких (94,1%), с преобладанием центрилобулярной эмфиземы (88,5%), и развитием буллезной эмфиземы в 66,6% случаев чаще в верхних долях легких ($p < 0,001$);

3. Автоматизированная компьютерно-томографическая морфометрия легких с цветным картированием позволяет определить количественные характеристики изменений паренхимы и объема легких, коррелирующие с интегральной оценкой тяжести хронической обструктивной болезни легких ($p = 0,000$), и гиперинфляцию, как предиктор развития эмфиземы ($p = 0,010$).

4. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией характеризуется радиологической картиной с преобладанием одностороннего уплотнения легочной паренхимы по типу «матовое стекло» ($p = 0,023$), с минимальным объемом поражения легких - до 25% ($p = 0,022$), с лимфаденопатией средостения ($p < 0,001$), с превалированием госпитальной смертности.

На основании всего вышесказанного мы предлагаем следующие научно-обоснованные **практические рекомендации:**

1. Изученные МСКТ ВР признаки ремоделирования дыхательных путей и изменений паренхимы легких при ХОБЛ, рекомендуется применять врачам-радиологам при проведении любого МСКТ ВР органов грудной клетки, для своевременного выявления ХОБЛ на более ранних стадиях.

2. При интерпретации результатов МСКТ ВР органов грудной клетки у пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ, рекомендуется применение компьютер-ассистированной диагностики - автоматизированной компьютерно-томографической морфометрии легких с цветовым картированием, для определения патологических изменений легочной паренхимы, их распространенности, динамики патологических процессов и тяжести ХОБЛ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
2. Информационный бюллетень ВОЗ. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), 2024 г. [Электронный ресурс]. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Wang H, Ye X, Zhang Y, Ling S. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease from 1990 to 2019. *Front Physiol.* 2022 Aug 9;13:925132. doi:10.3389/fphys.2022.925132
4. Wu Y, Zhang S, Zhuo B, Cai M, Qian ZM, Vaughn MG, McMillin SE, Zhang Z, Lin H. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease attributable to ambient particulate matter pollution and household air pollution from solid fuels from 1990 to 2019. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 May;29(22):32788-32799. doi:10.1007/s11356-021-17732-8
5. Nugmanova D, Feshchenko Y, Iashyna L, et al. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):26. doi:10.1186/s12890-018-0589-5
6. Sin DD. The Importance of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Lecture from 2022 Asian Pacific Society of Respiriology. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2023 Apr;86(2):71-81. doi:10.4046/trd.2023.0005
7. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, Bai C, Chalmers JD, Criner GJ, Dharmage SC, Franssen FME, Frey U, Han M, Hansel NN, Hawkins NM, Kalhan R, Konigshoff M, Ko FW, Parekh TM, Powell P, Rutten-van Mölken M, Simpson J, Sin DD, Song Y, Suki B, Troosters T, Washko GR, Welte T, Dransfield MT. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet.* 2022 Sep 17;400(10356):921-972. doi:10.1016/S0140-6736(22)01273-9
8. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, Montes de Oca M, Papi A, Sin DD, Han MK, Agusti A. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Dec 1;206(11):1317-1325. doi: 10.1164/rccm.202204-0671PP
9. Almeida, S.D., Norajitra, T., Lüth, C.T. et al. Prediction of disease severity in COPD: a deep learning approach for anomaly-based quantitative assessment of chest CT. *Eur Radiol* 34, 4379–4392 (2024). doi: 10.1007/s00330-023-10540-3
10. Wu, Y., Xia, S., Liang, Z. et al. Artificial intelligence in COPD CT images: identification, staging, and quantitation. *Respir Res* 25, 319 (2024). doi: 10.1186/s12931-024-02913-z
11. Zou, X., Ren, Y., Yang, H. et al. Screening and staging of chronic obstructive pulmonary disease with deep learning based on chest X-ray images and clinical parameters. *BMC Pulm Med* 24, 153 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12890-024-02945-7>

12. Jang JG, Ahn JH, Jin HJ. Incidence and Prognostic Factors of Respiratory Viral Infections in Severe Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1265-1273. doi:10.2147/COPD.S306916
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
15. Клинический протокол диагностики и лечения коронавирусной инфекция COVID-19, МЗ РК, 2020 г (редакция 2021 г.). <https://diseases.medelement.com/disease/короновирусная-инфекция-covid-19-у-взрослых-кп-рк-4-редакция/16942>
16. Есетова Г.У., Идрисова Л.Р., Салимова С.С., Конысбай Б., Батырбай Д., Муминов Т.А. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и COVID-19 в Алматы (Республика Казахстан). *Пульмонология*. 2022;32(6):923-926. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-6-923-926
17. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2019;25(1):47-57. doi:10.26719/emhj.18.014
18. Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, Toraldo DM. Role of Diet in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2019;11(6):1357. doi:10.3390/nu11061357
19. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ*. 2022;378:e069679. doi:10.1136/bmj-2021-069679
20. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey, 2019-2020. Analysis by the American Lung Association Research and Program Services Division using SPSS software. https://wwwn.cdc.gov/NHISDataQueryTool/SHS_adult/index.html
21. CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), 2020. <https://www.cdc.gov/copd/data-and-statistics/state-estimates.html>
22. Fang L, Gao P, Bao H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):421-430. doi:10.1016/S2213-2600(18)30103-6
23. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Прогностические факторы исхода пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (по результатам проспективного динамического наблюдения). *Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; С.24–28. doi:10.26442/2619-0079.2018.24-28

24. Зейтказиева С.М., Мырзамуратова А.О., Ырыскулова Ж.С., Усенова А.О. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких. Вестник КазНМУ. 2018, №3. С.130-131
25. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1507-1514. doi:10.2147/COPD.S146390
26. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(11):1131-1141. doi:10.5588/ijtld.19.0397
27. Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких. Научное обозрение. Мед. науки. 2016, №3. С.5-22
28. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). Пульмонология. 2021;31(5):551-561. doi:10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561
29. Статистический сборник. 2016 г. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2016 г.: Статистические материалы. М.; 2017
30. Альмуханова А.Б., Пивцова А.М., Исмаилова У.У. Эпидемиологические тенденции хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). Вестник КазНМУ, 2020, №2. С. 268-272
31. Касенова С.Л., Куанышбекова Р.Т., Саменбаева А.Б., Ахтаева Н.С., Филипенко Е.В., Мухаметкалиева А.Б. Предикторы тяжести течения ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией. Человек и Лекарство – Казахстан №11|15 (171|175), 2022. С.34
32. Bai JW, Chen XX, Liu S, Yu L, Xu JF. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3323-3328. doi:10.2147/COPD.S150243
33. Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Пассивное курение и болезни органов дыхания. Медицинский альянс 2016, № 3. С.73-77
34. Chen P, Li Y, Wu D, Liu F, Cao C. Secondhand Smoke Exposure and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023 Jun 7;18:1067-1076. doi: 10.2147/COPD.S403158
35. Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, Bowler RP, DeMeo DL, Diaz AA, Dransfield MT, Fawzy A, Foreman MG, Hanania NA, Hersh CP, Kim V, Kinney GL, Putcha N, Wan ES, Wells JM, Westney GE, Young KA, Silverman EK, Han MK, Make BJ. Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPD Gene Study. *Chest.* 2019 Aug;156(2):228-238. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.135
36. Pérez-Rubio G, Córdoba-Lanús E, Cupertino P, Cartujano-Barrera F, Campos MA, Falfán-Valencia R. Role of genetic susceptibility in nicotine addiction

and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Invest Clin.* 2019;71(1):36-54. doi:10.24875/RIC.18002617

37. Deolmi M, Decarolis NM, Motta M, Makrinioti H, Fainardi V, Pisi G, Esposito S. Early Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prenatal and Early Life Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 27;20(3):2294. doi: 10.3390/ijerph20032294

38. Health Effects Institute and Institute for Health Metrics and Evaluation. State of Global Air 2020: A special report on global exposure to air pollution and its health impacts. 2020. www.stateofglobalair.org

39. Vinnikov D, Raushanova A, Kyzayeva A, et al. Lifetime Occupational History, Respiratory Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a Population-Based Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:3025-3034. doi:10.2147/COPD.S229119

40. Vinnikov D, Rybina T, Strizhakov L, Babanov S, Mukatova I. Occupational Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Commonwealth of Independent States: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:614827. doi:10.3389/fmed.2020.614827

41. De Matteis S. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022 Apr 1;22(2):73-79. doi: 10.1097/ACI.0000000000000817

42. Bai JW, Mao B, Yang WL, Liang S, Lu HW, Xu JF. Asthma-COPD overlap syndrome showed more exacerbations however lower mortality than COPD. *QJM.* 2017;110(7):431-436. doi:10.1093/qjmed/hcx005

43. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2022 Report. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>

44. Клинический протокол диагностики и лечения. Хроническая обструктивная болезнь легких, Республика Казахстан, 2019 г. Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 16 сентября 2022 года, Протокол №169. <https://diseases.medelement.com/disease//хроническая-обструктивная-болезнь-легких-кр-рк-2019/17354>

45. Анаев Э.Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*, №1, 2018. С.26-32

46. Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.В. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии. *Пульмонология.* 2017;27(3):410-418

47. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011

48. Авдеев, С. Н. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких: настоящее и будущее. *Медицинский совет*, 2023 (3). С.8-15

49. Song Q, Chen P, Liu XM. The role of cigarette smoke-induced pulmonary vascular endothelial cell apoptosis in COPD. *Respir Res.* 2021;22(1):39. doi:10.1186/s12931-021-01630-1
50. Котова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Оксидативный стресс в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*, 2023 (87). С.62-70
51. Herb M, Gluschko A, Schramm M. Reactive Oxygen Species: Not Omnipresent but Important in Many Locations. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:716406. doi:10.3389/fcell.2021.716406
52. Herb M, Schramm M. Functions of ROS in Macrophages and Antimicrobial Immunity. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):313. doi:10.3390/antiox10020313
53. Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Carru C, Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res.* 2016;17(1):150. doi:10.1186/s12931-016-0471-z
54. Ahamed J, Laurence J. Role of Platelet-Derived Transforming Growth Factor- β 1 and Reactive Oxygen Species in Radiation-Induced Organ Fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2017 Nov 1;27(13):977-988. doi:10.1089/ars.2017.7064
55. Barnes PJ. COPD 2020: new directions needed. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(5):L884-L886. doi:10.1152/ajplung.00473.2020
56. Щупакова А.Н., Окулич В.К., Беляева Л.Е., Прудников А.Р. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*, 15 (2), 2016, С.17-26
57. Ozkaya S, Dirican A, Tuna T. The objective evaluation of obstructive pulmonary diseases with spirometry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2009-2015. doi:10.2147/COPD.S113774
58. Huang X, Mu X, Deng L, et al. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1139-1158. doi:10.2147/COPD.S203215
59. Dunican EM, Elicker BM, Henry T, Gierada DS, Schiebler ML et al. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Apr 15;203(8):957-968. doi:10.1164/rccm.202006-2248OC
60. Şerifoğlu İ, Ulubay G. The methods other than spirometry in the early diagnosis of COPD. *KOAH erken tanısında spirometri dışındaki yöntemler. Tuberk Toraks.* 2019;67(1):63-70. doi:10.5578/tt.68162
61. O'Sullivan JW, Albasri A, Nicholson BD, et al. Overtesting and undertesting in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(2):e018557. doi:10.1136/bmjopen-2017-018557
62. Hunter LC, Lee RJ, Butcher I, et al. Patient characteristics associated with risk of first hospital admission and readmission for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) following primary care COPD diagnosis: a

cohort study using linked electronic patient records. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009121. doi:10.1136/bmjopen-2015-009121

63. Perret J, Yip SWS, Idrose NS, et al. Undiagnosed and 'overdiagnosed' COPD using postbronchodilator spirometry in primary healthcare settings: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001478. doi:10.1136/bmjresp-2022-001478

64. Hadakie R, Kakaje A, Al Kwatly K, Haddad S. COPD awareness among the Syrian community: population-based study. *Sci Rep*. 2023;13(1):5997. doi:10.1038/s41598-023-32612-6

65. Sang L, Gong X, Huang Y, Sun J. Proportions and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease and preserved ratio impaired spirometry, and association with small airway disease, in the positive screening older population from China: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2024 Mar 5;24(1):114. doi:10.1186/s12890-024-02920-2

66. Diab N, Gershon AS, Sin DD, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1130-1139. doi:10.1164/rccm.201804-0621CI

67. Fazleen A, Wilkinson T. Early COPD: current evidence for diagnosis and management. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620942128. doi:10.1177/1753466620942128

68. Li K, Gao Y, Pan Z, et al. Influence of Emphysema and Air Trapping Heterogeneity on Pulmonary Function in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2863-2872. doi:10.2147/COPD.S221684

69. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-1821. doi:10.1056/NEJMoa1505971

70. Sin DD. RETHINCKing COPD - Bronchodilators for Symptomatic Tobacco-Exposed Persons with Preserved Lung Function?. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1230-1231. doi:10.1056/NEJMe2210347

71. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Dec 1;198(11):1463]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):1540-1551. doi:10.1164/rccm.201710-2028PP

72. Siafakas N, Bizymi N, Mathioudakis A, Corlateanu A. EARLY versus MILD Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir Med*. 2018;140:127-131. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.007

73. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, de Oca MM, Lopez MV, Jardim JR, Muiño A, Valdivia G, Menezes AMB. Outcomes for symptomatic non-obstructed individuals and individuals with mild (GOLD stage 1) COPD in a population based cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Oct 26;13:3549-3561. doi:10.2147/COPD.S175527

74. Дергилев А.П., Горбунов Н.А., Кочура В.И., Манакова Я.Л., Волченко С.Н., Сударкина А.В. Диагностическая эффективность цифровой

рентгенографии при хронической обструктивной болезни легких. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2018 (1). С.32-37

75. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Российская Федерация, 2021. https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

76. Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Захырова Х.. Роль компьютерной томографии в диагностике ХОБЛ (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*, 2018 (2). С.22-26

77. Ostridge K, Wilkinson TM. Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. *Eur Respir J*. 2016 Jul;48(1):216-28. doi:10.1183/13993003.00041-2016

78. Wisselink HJ, Pelgrim GJ, Rook M, Imkamp K, van Ooijen PMA, van den Berge M, de Bock GH, Vliegenthart R. Ultra-low-dose CT combined with noise reduction techniques for quantification of emphysema in COPD patients: An intra-individual comparison study with standard-dose CT. *Eur J Radiol*. 2021 May;138:109646. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109646

79. Ostridge K, Williams N, Kim V, et al. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD. *Thorax*. 2016;71(2):126-132. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207428

80. Ostridge K, Williams N, Kim V, et al. Distinct emphysema subtypes defined by quantitative CT analysis are associated with specific pulmonary matrix metalloproteinases. *Respir Res*. 2016;17(1):92. doi:10.1186/s12931-016-0402-z

81. Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like. *Respirology*. 2016;21(2):224-236. doi:10.1111/resp.12611

82. Шейх Ж.В., Николаев Э.В., Тюрин И.Е., Жестков К.Г., Алексеев В.Г., Поддубный В.В., Араблинский А.В., Газарян Я.Р., Климко С.В., Мышкин К.В., Курзанцева О.О. Хроническая обструктивная болезнь легких с эмфиземой и гигантскими буллами у курильщика. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018;99(4):204-210. doi:10.20862/0042-4676-2018-99-4-204-210

83. Tunsupon P, Dhillon SS, Harris K, Alraiyes AH. Saber-sheath trachea in a patient with severe COPD. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016214648. doi:10.1136/bcr-2016-214648

84. Omair Ashraf Shah, Iqbal Javaid, Manzoor Aaqib, Gojwari Tariq, Shera Tehleel, Shera Faiz, Evaluation of Tracheal Index in Obstructive Airway Disease Using High Resolution Computed Tomography (HRCT), *J Res Med Dent Sci*, 2020, 8 (4): 01-05

85. Ostridge K, Gove K, Paas KHW, et al. Using Novel Computed Tomography Analysis to Describe the Contribution and Distribution of Emphysema and Small Airways Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(8):990-997. doi:10.1513/AnnalsATS.201810-669OC

86. Gove K, Wilkinson T, Jack S, Ostridge K, Thompson B, Conway J. Systematic review of evidence for relationships between physiological and CT indices of small airways and clinical outcomes in COPD. *Respir Med*. 2018;139:117-125. doi:10.1016/j.rmed.2018.05.005

87. Mascalchi M, Camiciottoli G, Diciotti S. Lung densitometry: why, how and when. *J Thorac Dis.* 2017;9(9):3319-3345. doi:10.21037/jtd.2017.08.17
88. Jimborean G, Ianoși ES, Postolache P, Arghir O. The role of quantitative computed tomography in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologia.* 2016 Oct-Dec;65(4):184-8
89. Dirksen A, Wille MM. Computed Tomography-based Subclassification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Apr;13 Suppl 2:S114-7. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-178KV
90. Wisselink HJ, Yang X, Rook M, et al. CT-based emphysema characterization per lobe: A proof of concept. *Eur J Radiol.* 2023;160:110709. doi:10.1016/j.ejrad.2023.110709
91. Xie W, Jacobs C, Charbonnier JP, Slebos DJ, van Ginneken B. Emphysema subtyping on thoracic computed tomography scans using deep neural networks. *Sci Rep.* 2023 Aug 29;13(1):14147. doi: 10.1038/s41598-023-40116-6
92. Lynch DA, Moore CM, Wilson C, Nevrekar D, Jennermann T et al.; Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Investigators. CT-based Visual Classification of Emphysema: Association with Mortality in the COPDGene Study. *Radiology.* 2018 Sep;288(3):859-866. doi: 10.1148/radiol.2018172294
93. Slebos DJ, Ten Hacken NH, Hetzel M, Herth FJF, Shah PL. Endobronchial Coils for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. *Respiration.* 2018;96(1):1-11. doi:10.1159/000490193
94. Ash SY, San José Estépar R, Fain SB, Tal-Singer R et al. COPDGene Investigators and the COPD Biomarker Qualification Consortium. Relationship between Emphysema Progression at CT and Mortality in Ever-Smokers: Results from the COPDGene and ECLIPSE Cohorts. *Radiology.* 2021 Apr;299(1):222-231. doi:10.1148/radiol.2021203531
95. Raoof S, Bondalapati P, Vydyula R, et al. Cystic Lung Diseases:Algorithmic Approach. *Chest.* 2016;150(4):945-965. doi:10.1016/j.chest.2016.04.026110
96. Konietzke P, Brunner C, Konietzke M, Wagner WL, Weinheimer O, Heußel CP, Herth FJF, Trudzinski F, Kauczor HU, Wielpütz MO. GOLD stage-specific phenotyping of emphysema and airway disease using quantitative computed tomography. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jul 18;10:1184784. doi: 10.3389/fmed.2023.1184784
97. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Леменкова О.С. Бронхоэктазы: современный взгляд на проблему. *Практическая пульмонология*, 2017 (1). С. 74-81
98. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? [published correction appears in *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Jan 18;14:245]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1401-1411. doi:10.2147/COPD.S132961
99. Терпигорев С.А. Бронхоэктазы в клинической практике: современное состояние проблемы. *Практическая пульмонология*, 2017 (3). С 28-39
100. Dou S, Zheng C, Ji X, et al. Co-existence of COPD and bronchiectasis: a risk factor for a high ratio of main pulmonary artery to aorta diameter (PA:A) from

computed tomography in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:675-681. doi:10.2147/COPD.S156126

101. Maselli DJ, Yen A, Wang W, Okajima Y, Dolliver WR, Mercugliano C, et al. Small Airway Disease and Emphysema Are Associated with Future Exacerbations in Smokers with CT-derived Bronchiectasis and COPD: Results from the COPDGene Cohort. *Radiology*. 2021 Sep;300(3):706-714. doi:10.1148/radiol.2021204052

102. Nambu A, Zach J, Schroeder J, Jin G, Kim SS, Kim YI, Schnell C, Bowler R, Lynch DA. Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. *Eur J Radiol*. 2016 Nov;85(11):2144-2151. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.09.010

103. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Tree-in-bud pattern. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):407. doi:10.1590/S1806-37562017000000303

104. Mohamed Hoesein FA, Besselink T, Pompe E, et al. Accuracy of CT Pulmonary Artery Diameter for Pulmonary Hypertension in End-Stage COPD. *Lung*. 2016;194(5):813-819. doi:10.1007/s00408-016-9926-8

105. Blanco I, Piccari L, Barberà JA. Pulmonary vasculature in COPD: The silent component. *Respirology*. 2016;21(6):984-994. doi:10.1111/resp.12772

106. Ortaç Ersoy E, Durusu Tanrıover M, Öcal S, Gulsun Akpınar M, Topeli A. Measurement of pulmonary artery to aorta ratio in computed tomography is correlated with pulmonary artery pressure in critically ill chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Crit Care*. 2016 Jun;33:42-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.01.020

107. Wu XG, Shi YJ, Wang XH, Yu XW, Yang MX. Diagnostic value of computed tomography-based pulmonary artery to aorta ratio measurement in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2022 Apr;16(4):276-283. doi: 10.1111/crj.13485

108. Williams LH, Drew T. What do we know about volumetric medical image interpretation?: A review of the basic science and medical image perception literatures. *Cogn Res Princ Implications*. 2019;4:1–24

109. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z

110. Noh J, Chang HH, Jeong IK, Yoon KH. Coronavirus Disease 2019 and Diabetes: The Epidemic and the Korean Diabetes Association Perspective. *Diabetes Metab J*. 2020;44(3):372-381. doi:10.4093/dmj.2020.0138

111. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation [published correction appears in *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Oct;28(10):1994]. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. doi:10.1002/oby.22831

112. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1915-1921. doi:10.1002/jmv.25889
113. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233147. doi:10.1371/journal.pone.0233147
114. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432
115. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1557-1559. doi:10.1164/rccm.202003-0693LE
116. Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2002378. doi:10.1183/13993003.02378-2020
117. Smith JC, Sausville EL, Girish V, et al. 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):514-529.e3. doi:10.1016/j.devcel.2020.05.012
118. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1113]. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
119. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1915-1924. doi:10.1111/dom.14124
120. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;33:100789. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100789
121. Sanchez-Ramirez DC, Mackey D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2020;171:106096. doi:10.1016/j.rmed.2020.106096
122. Lee SC, Son KJ, Han CH, Park SC, Jung JY. Impact of COPD on COVID-19 prognosis: A nationwide population-based study in South Korea. *Sci Rep.* 2021;11(1):3735. Published 2021 Feb 12. doi:10.1038/s41598-021-83226-9
123. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ.* 2020;369:m1996. Published 2020 May 29. doi:10.1136/bmj.m1996
124. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD

Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):24-36. doi:10.1164/rccm.202009-3533SO

125. Жолдыбай Ж.Ж., Загуровская М.А., Жакенова Ж.К., Дуйсенова А.К., Толешбаев Д.К., Филиппенко Е.В., Әшімбеков С.Ж. Лучевая диагностика COVID-19 ассоциированной пневмонии. Методические рекомендации. Алматы, 2021. С.42

126. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031

127. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1413-1419. doi:10.1002/jum.15285

128. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E117. doi:10.1148/radiol.2020200432

129. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40. doi:10.1148/radiol.2020200642

130. Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol*. 2020;55(5):257-261. doi:10.1097/RLI.0000000000000670

131. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152. Published 2020 Mar 25. doi:10.1148/ryct.2020200152

132. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19) [published correction appears in *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Apr 07;2(2):e204002]. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200110. doi:10.1148/ryct.2020200110

133. Sinitsyn V.E., Tyurin I.E., Mitkov V.V. Consensus Guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) «Role of Imaging (X-ray, CT and US) in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia» (version 2). *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2020;101(2):72-89. (In Russ.) doi:10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89

134. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest*. 2020;158(1):106-116. doi:10.1016/j.chest.2020.04.003

135. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):1811-1823. doi:10.21037/jtd-20-1914
136. Tittaferante S, Gupta R, Kim V; Temple University COVID-19 Research Group. Thoracic Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 Patients with Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020;7(3):290-296. doi:10.15326/jcopdf.7.3.2020.0166
137. Лихоносова С.Э., Лукина О.В., Амосов В.И. Осложнения новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких. *REJR* 2023; 13(1):18-29. doi: 10.21569/2222-7415-2023-13-1-18-29
138. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
139. Gasmi A, Peana M, Pivina L, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol.* 2021;224:108651. doi:10.1016/j.clim.2020.108651
140. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):200199. Published 2020 Nov 5. doi:10.1183/16000617.0199-2020
141. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014
142. Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2070-2079. doi:10.1093/eurheartj/ehaa408
143. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. Published 2020 May 14. doi:10.1183/13993003.00547-2020
144. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1392-1398. doi:10.2337/dc20-0576
145. Filippenko Y., Zagurovskaya M., Abdrakhmanova A. et al. Impact of COPD on clinical and CT characteristics of COVID-19-associated pneumonia: single tertiary center experience. *Egypt J Radiol Nucl Med* 53, 245 (2022). doi:10.1186/s43055-022-00932-8
146. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60: 2101499. doi:10.1183/13993003.01499-2021
147. 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: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356-392. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392

148. Agusti A, Faner R. CT in COPD: To be or not to be. *Respirology*. 2022 Apr;27(4):258-259. doi:10.1111/resp.14233
149. Васильев Ю.А., Гончарова И.В., Владзимирский А.В., Арзамасов К.М., Пестренин Л.Д. Популяционное исследование эмфизематозных изменений легких у населения г. Москвы методом автоматизированного анализа результатов лучевых исследований. *Менеджер здравоохранения*, (9), 2023, С. 23-36. doi:10.21045/1811-0185-2023-9-23-36
150. Lim SJ, Kim JY, Lee SJ, Lee GD, Cho YJ, Jeong YY, Jeon KN, Lee JD, Kim JR, Kim HC. Altered Thoracic Cage Dimensions in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018 Apr;81(2):123-131. doi:10.4046/trd.2017.0095
151. Brassil C, Srigandan S, Murray CP. Sabre-sheath trachea: An underused diagnostic weapon in the thoracic armoury. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2022 Feb;66(1):49-53. doi:10.1111/1754-9485.13281
152. Gallardo Estrella L, Pompe E, Kuhnigk JM, Lynch DA, Bhatt SP, van Ginneken B, van Rikxoort EM. Computed tomography quantification of tracheal abnormalities in COPD and their influence on airflow limitation. *Med Phys*. 2017 Jul;44(7):3594-3603. doi:10.1002/mp.12274
153. Харченко В.В., Мантулина Л.А., Никишина Е.И., Бахмет А.А., Ключкова С.В. Состояние слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в норме у людей зрелого возраста. *Человек и его здоровье*, №3, 2016. С.89-99
154. Chubachi S, Yamada Y, Yamada M, Yokoyama Y, Tanabe A, Matsuoka S, Niijima Y, Yamasawa W, Irie H, Murata M, Fukunaga K, Jinzaki M. Differences in airway lumen area between supine and upright computed tomography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2021 Mar 31;22(1):95. doi:10.1186/s12931-021-01692-1
155. Nardelli P, Ross JC, San José Estépar R. Generative-based airway and vessel morphology quantification on chest CT images. *Med Image Anal*. 2020 Jul;63:101691. doi:10.1016/j.media.2020.101691
156. Charbonnier JP, Pompe E, Moore C, Humphries S, van Ginneken B, Make B, Regan E, Crapo JD, van Rikxoort EM, Lynch DA, 2019. Airway wall thickening on CT: Relation to smoking status and severity of COPD. *Respiratory medicine* 146, 36–41
157. Silva S, Paschoal I, De Capitani E, Moreira M, Palhares L, Pereira M. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11(1):503-513. doi:10.2147/COPD.S90638
158. Seker B., Yigitbas B.A., Satıcı C., Yurt S., Kosar A.F. The relationship of bronchiectasis to airway obstruction and inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eurasian J Pulmonol*. 2019;21(1):21–28. doi:10.4103/ejop.ejop_17_19
159. Crisafulli, E., Guerrero, M., Ielpo, A. et al. Impact of bronchiectasis on outcomes of hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive

pulmonary disease: A propensity matched analysis. *Sci. Rep.* 2018;8(1):9236. doi:10.1038/s41598-018-27680-y

160. Higham, A., Quinn, A.M., Cançado, J.E.D. et al. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res* 20, 49 (2019). doi:10.1186/s12931-019-1017-y

161. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

162. Daniels K, Lanes S, Tave A, et al. Risk of Death and Cardiovascular Events Following an Exacerbation of COPD: The EXACOS-CV US Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024 Jan 18;19:225-241. doi: 10.2147/COPD.S438893

163. Diaz AA. Paraseptal Emphysema: From the Periphery of the Lobule to the Center of the Stage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):783-784. doi:10.1164/rccm.202006-2138ED

164. Kang HS, Bak SH, Oh HY, et al. Computed tomography-based visual assessment of chronic obstructive pulmonary disease: comparison with pulmonary function test and quantitative computed tomography. *J Thorac Dis.* 2021;13(3):1495-1506. doi:10.21037/jtd-20-3041

165. Chaudhary MFA, Hoffman EA, Guo J, et al. Predicting severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using quantitative CT: a retrospective model development and external validation study. *Lancet Digit Health.* 2023;5(2):e83-e92. doi:10.1016/S2589-7500(22)00232-1

166. Occhipinti, M., Paoletti, M., Crapo, J.D. et al. Validation of a method to assess emphysema severity by spirometry in the COPDGene study. *Respir Res.* 2020 May 1;21(1):103. doi:10.1186/s12931-020-01366-4

167. Gomes P, Bastos HNE, Carvalho A, Lobo A, Guimarães A, Rodrigues RS, Zin WA, Carvalho ARS. Pulmonary Emphysema Regional Distribution and Extent Assessed by Chest Computed Tomography Is Associated With Pulmonary Function Impairment in Patients With COPD. *Front Med (Lausanne).* 2021 Sep 23;8:705184. doi:10.3389/fmed.2021.705184

168. Augustin IML, Spruit MA, Houben-Wilke S, Franssen FME, Vanfleteren LEGW, Gaffron S, Janssen DJA, Wouters EFM. The respiratory physiome: Clustering based on a comprehensive lung function assessment in patients with COPD. *PLoS One.* 2018 Sep 12;13(9):e0201593. doi: 10.1371/journal.pone.0201593

169. Koopman M, Posthuma R, Vanfleteren LEGW, Simons SO, Franssen FME. Lung Hyperinflation as Treatable Trait in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024 Jul 2;19:1561-1578. doi:10.2147/COPD.S458324

170. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395(10229):1054–1062. doi:10. 1016/ S0140-6736(20) 30566-3

171. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al (2020) Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes

among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 323(20):2052–2059. doi:10. 1001/ jama. 2020. 6775 217

172. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A et al (2020) Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 382(24):2372–2374. doi:10. 1056/ NEJMc 20104 19

173. GOLD. COPD diagnosis, management, and prevention - 2022 strategy. Available from: [https:// www. guide lines. co. uk/ respi ratory/ gold- copd- 2022- strat egy/ 456656](https://www.guidelines.co.uk/respiratory/gold-copd-2022-strategy/)

174. Turan O, Arpinar Yigitbas B, Turan PA, Mirici A (2021) Clinical characteristics and outcomes of hospitalized COVID-19 patients with COPD. *Expert Rev Respir Med* 15(8):1069–1076. doi:10. 1080/ 17476 348. 2021. 19234 84

175. Gemicioglu B, Uzun H, Borekci S, Karaali R, Kurugoglu S, Atukeren P et al (2021) Focusing on asthma and chronic obstructive pulmonary disease with COVID-19. *J Infect Dev Ctries* 15(10):1415–1425. doi:10.3855/ jidc. 14611

176. Aalinezhad M, Alikhani F, Akbari P, Rezaei MH, Soleimani S, Hakamifard A (2021) Relationship between CT severity score and capillary blood oxygen saturation in patients with COVID-19 infection. *Indian J Crit Care Med* 25(3):279–283. doi: 10. 5005/ jp- journ als- 10071- 23752

177. Calmes D, Graff S, Maes N, Frix AN, Thys M, Bonhomme O et al (2021) Asthma and COPD are not risk factors for ICU stay and death in case of SARS-CoV2 infection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9(1):160–169. doi:10. 1016/j. jaip. 2020. 09. 044

178. Attaway A, Hatipoğlu U. Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *Cleve Clin J Med*. 2020. doi:10. 3949/ ccjm. 87a. ccc007

179. Marron RM, Zheng M, Fernandez Romero G, Zhao H, Patel R, Leopold I et al (2021) Impact of chronic obstructive pulmonary disease and emphysema on outcomes of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 pneumonia. *Chronic Obstr Pulm Dis* 8(2):255–268. doi:10. 15326/ jcopdf. 2020. 0200

180. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G et al (2020) Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan. *China Clin Microbiol Infect* 26(6):767–772. doi:10. 1016/j. cmi. 2020. 04. 012

181. Basin S, Valentin S, Maurac A, Poussel M, Pequignot B, Brindel A et al (2021) Progression to a severe form of COVID-19 among patients with chronic respiratory diseases. *Respir Med Res* 30(81):100880. doi:10. 1016/j. resmer. 2021. 100880

ПРИЛОЖЕНИЕ А

«Кардиология және ішкі аурулар
ғылыми-зерттеу институты» АҚ
АО «Научно-исследовательский институт
кардиологии и внутренних болезней»

АКТ № 1

внедрения результатов диссертационной работы «Оценка количественных и качественных характеристик хронической обструктивной болезни легких с использованием мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения»
(на соискание степени доктора философии (PhD) Филиппенко Е.В.)

АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»,
г. Алматы, Казахстан

Наименование предложения: Способ диагностики ранних паренхиматозных изменений при хронической обструктивной болезни легких.

Форма внедрения: Практические занятия по оценке ранних паренхиматозных изменений, характерных для хронической обструктивной болезни легких методом мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения.

Ответственные за внедрение: Жолдыбай Ж.Ж. – д.м.п., профессор, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» КазНМУ, Филиппенко Е.В. – ассистент кафедры «Визуальная диагностика» КазНМУ, Нурумова Ж.Ж. – магистр ОЗ, заведующая отделением лучевой диагностики НИИ кардиологии и внутренних болезней, Касенова С.Л. – д.м.н., профессор, профессор кафедры департамента послевузовского и дополнительного образования НИИ кардиологии и внутренних болезней, Кайбуллаева Д.А. – заместитель Председателя Правления по научно-клинической и инновационной деятельности НИИ кардиологии и внутренних болезней.

Эффективность внедрения: Определение ранних радиологических признаков паренхиматозных изменений, характерных для хронической обструктивной болезни легких, при проведении мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения, позволит улучшить процесс раннего выявления хронической обструктивной болезни легких и способствует своевременному направлению пациентов к пульмонологу. Практические занятия позволят повысить уровень знаний и навыков специалистов в области лучевой диагностики.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендовать «Способ диагностики ранних паренхиматозных изменений при хронической обструктивной болезни легких» для применения в отделении лучевой диагностики АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».

Сроки внедрения: 2024-2025 гг.

Ответственные за внедрение:

Заведующая кафедрой «Визуальная диагностика»,
д.м.н., профессор

Жолдыбай Ж.Ж.

Ассистент кафедры «Визуальная диагностика»

Филиппенко Е.В.

Заведующая отделением лучевой диагностики
АО «НИИКВБ», магистр ОЗ

Нурумова Ж.Ж.

Профессор кафедры ДПО АО «НИИКВБ»,
д.м.н., профессор

Касенова С.Л.

Заместитель Председателя Правления
по научно-клинической и инновационной
деятельности АО «НИИ КВБ»

Кайбуллаева Д.А.

внедрения результатов диссертационной работы «Оценка количественных и качественных характеристик хронической обструктивной болезни легких с использованием мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения»
(на соискание степени доктора философии (PhD) Филиппенко Е.В.)

**КГП на ПХВ «Карасайская клиническая многопрофильная
центральная районная больница», г. Каскелен, Казахстан**

Наименование предложения: Способ диагностики ранних паренхиматозных изменений при хронической обструктивной болезни легких.

Форма внедрения: Практические занятия по оценке ранних паренхиматозных изменений, характерных для хронической обструктивной болезни легких методом мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения.

Ответственные за внедрение: Жолдыбай Ж.Ж. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» КазНМУ, Филиппенко Е.В. – ассистент кафедры «Визуальная диагностика» КазНМУ, Исаматов Б.К. – заведующий отделением лучевой и функциональной диагностики КГП на ПХВ «Карасайская клиническая многопрофильная центральная районная больница», Стадников М. А. – заместитель директора по лечебной работе КГП на ПХВ «Карасайская клиническая многопрофильная центральная районная больница».

Эффективность внедрения: Определение ранних радиологических признаков паренхиматозных изменений, характерных для хронической обструктивной болезни легких, при проведении мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения, позволит улучшить процесс раннего выявления хронической обструктивной болезни легких и способствует своевременному направлению пациентов к пульмонологу. Практические занятия позволят повысить уровень знаний и навыков специалистов в области лучевой диагностики.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендовать «Способ диагностики ранних паренхиматозных изменений при хронической обструктивной болезни легких» для применения в отделении лучевой и функциональной диагностики КГП на ПХВ «Карасайская клиническая многопрофильная центральная районная больница».

Сроки внедрения: 2024-2025 гг.

Ответственные за внедрение:

Заведующая кафедрой «Визуальная диагностика»,
д.м.н., профессор

Жолдыбай Ж.Ж.

Ассистент кафедры «Визуальная диагностика»

Филиппенко Е.В.

Заведующий отделением лучевой и
функциональной диагностики ККМЦБ

Исаматов Б.К.

Заместитель директора по лечебной работе К.Б.МЦРБ

Стадников М. А.



ПРИЛОЖЕНИЕ Б



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**ПАТЕНТ
PATENT**

№ 9683

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL



(21) 2024/0925.2

(22) 25.07.2024

(45) 25.07.2025

(54) Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы аясындағы патологиялық үрдісті диагностикалау тәсілі
Способ диагностики патологического процесса на фоне хронической обструктивной болезни легких
Method of diagnostics of pathological process on the background of chronic obstructive pulmonary disease

(73) Филиппенко Евгения Владимировна (KZ)
Filippenko Yevgeniya Vladimirovna (KZ)

(72) Филиппенко Евгения Владимировна (KZ) Filippenko Yevgeniya Vladimirovna (KZ)
Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна (KZ) Zholdybay Zhamilya Zholdybayevna (KZ)
Жакенова Жанар Кабдуалиевна (KZ) Zhakenova Zhanar Kabdualiyevna (KZ)



ЭИК қол қойылды
Подписано ЭИП
Signed with EDS

С. Ахметов
S. Akhmetov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директорының м.а.
И.о. директора РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Executive director of RSE «National institute of intellectual property»

ПРИЛОЖЕНИЕ В

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ.С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

Ж.Ж. Жолдыбай, М.А. Загуровская, Ж.К. Жакенова, А.К. Дуйсенова,
Д.К. Толешбаев, Е.В. Филиппенко, С.Ж. Әшімбеков

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

(Методические рекомендации)

УДК: 616.24-002
ББК: 54.12
Л87

Рецензенты:

Мухамеджанов К.Х. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Лучевая диагностика» КазНМУО

Куттыкужанова Г.Г. – д.м.н., профессор, кафедра детских инфекций КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

Авторы:

Жолдыбай Ж.Ж. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Визуальная диагностика» КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

Загуровская М.А. – ассоциированный профессор, Кентукский университет

Жакенова Ж.К. – к.м.н., доцент кафедры «Визуальная диагностика» КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

Дуйсенова А.К. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных и тропических болезней КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

Толешбаев Д.К. – врач лучевой диагностики КазНИИОнР

Филиппенко Е.В. – ассистент кафедры «Визуальная диагностика» КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

Әшімбеков С.Ж. – врач лучевой диагностики Городской клинической инфекционной больницы имени И.С.Жекеновой

Алматы, 2021

Лучевая диагностика COVID-19 ассоциированной пневмонии: Л87
Методические рекомендации /Жолдыбай Ж.Ж., Загуровская М.А., Жакенова Ж.К., Дуйсенова А.К., Толешбаев Д.К., Филиппенко Е.В., Әшімбеков С.Ж.
//Алматы: Казахский Национальный Медицинский Университет им.С.Д.Асфендиярова, 2021. – 42 с.

ISBN 978-601-246-699-7

Методические рекомендации посвящены вопросам лучевой диагностики COVID-19 пневмонии. Представлены основные радиологические признаки, позволяющие проводить дифференциальную диагностику вирусных пневмоний и сопутствующих осложнений в формате практического руководства для врачей лучевой диагностики, врачей инфекционистов, резидентов, интернов и студентов. Иллюстрированы собственными наблюдениями авторов.

УДК: 616.24-002
ББК: 54.12

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» (№280, 23.06.2020 г.)

ISBN 978-601-246-699-7

© Жолдыбай Ж.Ж., Загуровская М.А., Жакенова Ж.К., Дуйсенова А.К., Толешбаев Д.К., Филиппенко Е.В., Әшімбеков С.Ж., 2021.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ.С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

Е.В. Филиппенко, Ж.Ж. Жолдыбай, М.А. Zagurovskaya,
Ж.К. Жакенова, М. Сулейменова

**РАДИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Методические рекомендации



УДК 616.24-007.63
ББК 54.12
P15

Рецензенты:

Ахметова Г.С. – к.м.н., врач отделения радиологии и ядерной медицины
Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии
Мустапаева А.А. – PhD, доцент кафедры «Визуальная диагностика»
Казахского национального медицинского университета имени
С.Д.Асфендиярова

Авторы:

Филиппенко Е.В. – ассистент профессора кафедры «Визуальная
диагностика» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
Жолдыбай Ж.Ж. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Визуальная
диагностика» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
Zagurovskaya M.A. – Associate Professor of Radiology, Department of
Radiology and Imaging Sciences, Indiana University School of Medicine
Жакенова Ж.К. – к.м.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры
«Визуальная диагностика» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
Сулейменова М. – резидент по специальности «Радиология» кафедры
«Визуальная диагностика» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Радиологическая диагностика хронической обструктивной болезни
легких: P15 Методические рекомендации /Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж.,
Zagurovskaya M.A., Жакенова Ж.К., Сулейменова М. //Алматы: Казахский
национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, 2025. – 35 с.
ISBN 978-601-246-806-9

Методические рекомендации посвящены важным аспектам радиологической
диагностики хронической обструктивной болезни легких. Иллюстрированы
собственными наблюдениями авторов. Предназначены для радиологов (врачей
лучевой диагностики), пульмонологов, резидентов, интернов и студентов
медицинских ВУЗов.

УДК: 616.24-007.63
ББК: 54.12

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП на ПХВ
«Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат
Каирбековой» МЗ РК (№524 от 12.03.2025 г.)

ISBN 978-601-246-806-9

© Филиппенко Е.В., Жолдыбай Ж.Ж., Загуровская М.А., Жакенова Ж.К.,
Сулейменова М., 2025.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

4243587D4CA64F6C

«С.Ж.Асфендияров атындағы
Қазақ ұлттық медицина
университеті» коммерциялық
емес акционерлік
қоғамы»



«Некоммерческое
акционерное общество
Казахский национальный
медицинский университет
имени С.Д.Асфендиярова»

050012, Алматы қаласы, Төле би көшесі, 94 үй
телефон: +7/727/292-78-85, 292-79-37, 338-70-30
факс: +7/727/292-13-88, e-mail: info@kaznmu.kz

050012, город Алматы, улица Төле би, д.94
телефон: +7/727/292-78-85, 292-79-37, 338-70-30
факс: +7/727/292-13-88, e-mail: info@kaznmu.kz

БҰЙРЫҚ

08.10.2021

Алматы қаласы

ПРИКАЗ

№ Shyǵys09-05-341

город Алматы

О привлечении работников во временный научный коллектив

В соответствии с решением Сената №10/1 от 17.06.2021г., приказом ректора №312 «О выделении внутривузовского гранта на проведение научных исследований в области медицины и здравоохранения» от 18.06.2021г. **ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. Для осуществления научно-исследовательского проекта «Характеристика клинико-эпидемиологических особенностей инфекций, вызванных COVID-19 у лиц разного возраста г. Алматы (ретроспективное исследование)» привлечь следующих работников:
1. Рамазанова Б.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии;
2. Колоскова Е.А., PhD, доцент кафедры микробиологии и вирусологии;
3. Мустафина К.К., к.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии;
4. Таурбаева Н.Т., к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии;
5. Бисекенова А.Л., к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии;
6. Маматова А.С., PhD, доцент кафедры микробиологии и вирусологии;
7. Асылханов Д.У., магистр, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии;
8. Шарипов К.О., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии
9. Булыгин К.А., к.м.н., доцент кафедры биохимии;
10. Киргизбаева А.А., к.б.н., доцент кафедры биохимии
11. Жетписбай Д.Ш., к.х.н., доцент кафедры биохимии
12. Жакыпбекова С.С., к.б.н., доцент кафедры биохимии
13. Омирзакова К.К., к.б.н., доцент кафедры биохимии

14. Мухамадиева Е.О., ассистент кафедры биохимии
15. Кенешева С.Т., магистр, ассистент кафедры биохимии
16. Калиева А.М., лектор кафедры биохимии
17. Сатбаева Э.М., к.м.н., ассоциированный профессор, заведующий кафедрой фармакологии
18. Ананьева Л.В., к.м.н., доцент кафедры фармакологии
19. Батагоева З.Ж., лектор кафедры фармакологии
20. Малкова Т.В., ассистент кафедры фармакологии
21. Бижигитова Б.Б., к.м.н., доцент кафедры общей иммунологии
22. Абилябаева А.А. PhD, ассистент кафедры общей иммунологии
23. Жолдыбай Ж.Ж., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой визуальной диагностики
24. Жакенова Ж.К., к.м.н., доцент кафедры визуальной диагностики
25. Ахмад Н.С., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой нормальной анатомии
26. Абдыкеримова К.Б., к.м.н., доцент кафедры нормальной анатомии
27. Филиппенко Е.В., PhD докторант кафедры Визуальной диагностики
28. Әшімбеков С.Ж., PhD докторант кафедры Визуальной диагностики
29. Алжанбекова Г.Т., ассистент кафедры нормальной анатомии
30. Ажибекова Ж.Ж., к.п.н., заведующий кафедрой ИКТ
31. Рахимбаева Г.С., магистр, лектор кафедры ИКТ
32. Нуфтиева А.И. к.м.н., доцент кафедры СМНП
33. Кириятова Т., Магистрант 2-го года обучения «Биомедицина»
34. Рослякова Е.М. Доцент кафедры нормальной физиологии с курсом биофизики
35. Сагатбаева Н.А., к.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней
36. Батырханов Ш.К., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней
37. Абдуллаева Г.М., к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней
38. Умбетова Л.Ж., завуч Завуч кафедры пропедевтики детских болезней
39. Измайлова С.Х., к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней,
40. Тургимбекова Н.Ж., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней
41. Калжанов Ж.Р., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней
42. Жуманбаева К.Р., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней
43. Абирова А.Ч., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней
44. Катарбаев А.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней
45. Куттыкужанова Г.Г. д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней

77. Жакенова Гаухар, резидент кафедры инфекционных и тропических болезней
78. Жуманова Лаура, резидент кафедры инфекционных и тропических болезней
79. Төлеуова Балжан, резидент кафедры инфекционных и тропических болезней
80. Садуакасова Назым, резидент кафедры инфекционных и тропических болезней
81. Совет Айсұлу, резидент кафедры инфекционных и тропических болезней
2. Финансовому департаменту (Утегенов А.К.) производить закуп услуг и товаров в соответствии с утвержденной сметой расходов.
3. Отделу науки и инноваций совместно с юридическим управлением заключить трудовые договора и дополнительные соглашения с вышеуказанными работниками.
4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на и.о. проректора по научно-клинической деятельности и цифровизации Датхаева У.М.

Основание: протокол №2 от 10.09.2021г. заседания временного научного коллектива по НТП «Характеристика клинико-эпидемиологических особенностей инфекций, вызванных COVID-19 у лиц разного возраста г. Алматы (ретроспективное исследование)»;

Издатель ЭЦП - ҰЛТТЫҚ КҰӘЛАНДЫРУШЫ ОРТАЛЫҚ (GOST), ДАТХАЕВ УБАЙДИЛЛА, НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С. Д. АСФЕНДИЯРОВА", BIN181240006407



<https://short.salemoffice.kz/MUsCGS>

Электрондық құжатты тексеру үшін: <https://salemoffice.kz/verify> мекен-жайына өтіп, қажетті жолдарды толтырыңыз. Электрондық құжаттың көшірмесін тексеру үшін қысқа сілтемеге өтіңіз немесе QR код арқылы оқыңыз. Бұл құжат, «Электрондық құжат және электрондық цифрлық қолтаңба туралы» Қазақстан Республикасының 2003 жылғы 7 қаңтарда шыққан Заңының 7-бабының 1-тармағына сәйкес, қағаз құжатпен тең дәрежелі болып табылады. / Для проверки электронного документа перейдите по адресу: <https://salemoffice.kz/verify> и заполните необходимые поля. Для проверки копии электронного документа перейдите по короткой ссылке или считайте QR код. Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Локальная этическая комиссия (ЛЭК)	Выписка из протокола заседания ЛЭК № 5(96)

спирометрической характеристиками ХОБЛ, будет определена с помощью непараметрического критерия Спирмена. Все оценки будут представлены с 95% доверительным интервалом, р-значение, меньшее или равное 0,05 будет считаться статистически значимым.

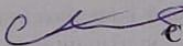
Заключение эксперта: Одобрить проведение исследования.

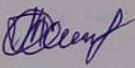
Принятое решение: Одобрить проведение медицинского исследования. Решение ЛЭК с рекомендациями экспертов по устранению замечаний было своевременно передано заявителю. Замечания устранены, ответы на вопросы экспертов предоставлены в полном объеме.

ПОСТАНОВИЛИ: Локальная этическая комиссия НАО Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова считает представленные документы согласно рекомендациям экспертов ЛЭК соответствующими установленным этическим требованиям.

РЕШЕНИЕ ЛЭК: ОДОБРИТЬ проведение исследования №912. В рамках диссертационного исследования на соискание степени PhD по специальности 8D10103 - «Медицина» на тему: «Оценка количественных и качественных характеристик хронической обструктивной болезни легких с использованием мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения». Главный исследователь: Филиппенко Е.В. PhD докторант. Научный руководитель: Жолдыбай Ж.Ж., заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», д.м.н., профессор.

Заключение об одобрении ЛЭК действует один год, с 15 мая 2020 года по 15 мая 2021 года. По истечении указанного срока необходимо представить в ЛЭК отчет о выполненной работе за год, не позднее 15 мая 2021 года. Ответственность за представление в ЛЭК отчета по исследованию возлагается на главного исследователя Е.В. Филиппенко PhD докторанта и ее научного руководителя Ж.Ж. Жолдыбай, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», д.м.н., профессор.

Председатель ЛЭК  **С. Алтынбеков**

Секретарь ЛЭК  **А. Тажиева**

НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»

ОДОБРЕНО

Локальная Этическая Комиссия

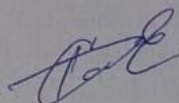
№ 912 от «15» 05 2020 г. 15.05.2020

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Локальная этическая комиссия (ЛЭК)	Выписка из протокола заседания ЛЭК № 8 (114)	Редакция: 1 Страница 8 из 8

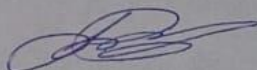
Заключение об одобрении ЛЭК действует один год, с 30 июня 2021 года по 30 июня 2022 года. По истечении указанного срока необходимо представить в ЛЭК отчет о выполненной работе за год, не позднее 30 июня 2022 года. Ответственность за представление в ЛЭК отчета по исследованию возлагается на главного исследователя Е.В.Филиппенко, Рн докторанта и ее научного руководителя Ж.Ж.Жолдыбай, д.м.н., профессора, зав.кафедрой «Визуальная диагностика» НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова».

Заместитель председателя ЛЭК



Т.Салиев

Секретарь ЛЭК



Р.Онгалова

