

Легочное кровотечение при муковисцидозе: обзор актуальных данных

М.М.Федотова ✉, А.А.Доронина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

Резюме

Легочное кровотечение (ЛК), распространенность которого достигает 9,1 %, является серьезным осложнением при муковисцидозе (МВ). По данным Регистра пациентов с МВ Российской Федерации (2020), распространенность ЛК составила 1,5 %, а среди пациентов старше 18 лет – 6,5 %. Несмотря на актуальность данной проблемы, в настоящее время систематизированная информация о ЛК при МВ отсутствует. **Целью** работы явился обзор актуальных данных о патогенезе, факторах риска и подходах к лечению ЛК у пациентов с МВ. Поиск информации проводился по электронным базам данных *eLibrary* и *PubMed*. **Результаты.** По результатам анализа литературных источников обобщены и систематизированы накопленные научные данные в отношении ЛК при МВ. Установлено, что основной патогенез ЛК является хроническое воспаление в стенке бронхов, которое сопровождается повышенной продукцией факторов ангиогенеза и приводит к образованию извилистых тонкостенных сосудов. Обострение воспалительного процесса в стенке бронхов и механические нагрузки способствуют эрозии и повреждению хрупких сосудов и становятся причиной развития ЛК. Основными факторами риска данного осложнения являются колонизация *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, наличие сахарного диабета, снижение объема форсированного выдоха в 1-ю секунду < 70 %. При комплексной терапии ЛК применяются антибактериальные и антифибринолитические препараты; также опубликованы схемы использования β-блокаторов, VII фактора свертывания крови. Данные об эффективности витамина К неоднозначны, однако указанный препарат также используется в составе комплексной терапии данного осложнения. При массивных ЛК (МЛК) рекомендуется временно прекратить ингаляции гипертонического раствора и кинезиотерапевтические приемы с положительным давлением на выдохе. При рецидивирующих МЛК выполняется эмболизация бронхиальных артерий, в исключительных случаях проводится резекция легкого. **Заключение.** Кровохарканье при МВ представляет собой сложную клиническую проблему, при решении которой требуется мультидисциплинарный подход. В настоящее время важные аспекты патогенеза ЛК остаются недостаточно изученными. Учитывая увеличение продолжительности жизни пациентов с МВ и связанное с возрастом повышение риска развития ЛК, актуальным является изучение различных патогенетических аспектов данного осложнения для последующей разработки эффективных и обоснованных алгоритмов лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, кровохарканье, легочные осложнения, легочное кровотечение, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

© Федотова М.М., Доронина А.А., 2023

Для цитирования: Федотова М.М., Доронина А.А. Легочное кровотечение при муковисцидозе: обзор актуальных данных. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 820–831. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-820-831

Pulmonary hemorrhage in cystic fibrosis: a review of current data

Marina M. Fedotova ✉, Aleksandra A. Doronina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Pulmonary hemorrhage is a serious complication of cystic fibrosis (CF) with a prevalence up to 9.1%. According to the Registry of Patients with Cystic Fibrosis of the Russian Federation for 2020, the prevalence of pulmonary hemorrhage was 1.5% in the general population, and 6.5% in patients over 18 years of age. Despite the importance of this problem, there is no systematic information on pulmonary hemorrhage in CF. **Aim.** The purpose of this study was to review current data on the pathogenesis, risk factors, and approaches to the treatment of pulmonary hemorrhage in patients with CF. Information was searched in *eLibrary* and *PubMed* databases. **Results.** During the literature review, we summarized and systematized the collected scientific data on pulmonary hemorrhage in CF. The pathogenesis of pulmonary hemorrhage is chronic inflammation in the bronchial wall accompanied by increased angiogenesis factors that promote neovascularization with development of many tortuous, thin-walled vessels. Exacerbation of bronchial inflammation and mechanical strain contribute to erosion and damage of fragile vessels and cause the bleeding. The main risk factors for pulmonary hemorrhage were colonization with *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, diabetes mellitus, and FEV1 < 70%. Complex therapy for pulmonary hemorrhage includes the use of antibiotics and antifibrinolytic agents. Some of the published regimens use β-blockers and blood coagulation factor VII. Data on the efficacy of vitamin K are unclear, but it is also used in the treatment of pulmonary hemorrhage. In cases of massive bleeding, temporarily discontinuation of inhalations of hypertonic solution and kinesiotherapy is recommended. In case of recurrent massive bleedings, bronchial artery embolization is performed and lung resection can be done in extreme cases. **Conclusion.** Hemoptysis in CF is a complex clinical problem that requires a multidisciplinary approach. Currently, important aspects of the pathogenesis of pulmonary hemorrhage remain unclear. Given the increasing life expectancy of CF patients

and the age-related risk of pulmonary hemorrhage, it is important to investigate the pathogenetic aspects of this complication for the subsequent development of effective and justified treatment algorithms.

Key words: cystic fibrosis, hemoptysis, pulmonary complications, pulmonary hemorrhage, treatment.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflicts of interest.

Funding. The study did not have financial support.

© Fedotova M.M., Doronina A.A., 2023

For citation: Fedotova M.M., Doronina A.A. Pulmonary hemorrhage in cystic fibrosis: a review of current data. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 820–831 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-820-831

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся нарушением клиренса слизи из дыхательных путей [1–4]. Легочное кровотечение (ЛК) является одним из серьезных осложнений при МВ, которое наблюдается примерно у 0,87 % пациентов ежегодно, при этом у 1 из 100 больных регистрируется эпизод массивного ЛК (МЛК) [5]. Даже незначительное кровохарканье является тревожным симптомом как для пациента, так и для врача. МЛК может представлять угрозу для жизни пациента, в отсутствие лечения данное осложнение приводит к летальному исходу в 75 % случаев [6]. Показано, что ЛК послужило причиной смерти 8,5 % пациентов с МВ, у которых трансплантация легких не проводилась [7]. Появление МЛК сопряжено с ухудшением прогноза заболевания в связи со снижением функции легких, а также сопровождается повышением 2-летнего риска смерти с 5,8 до 16 % по сравнению с таковым при аналогичных показателях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у пациентов без ЛК [5].

По данным Регистра пациентов с МВ Российской Федерации (2011–2020), распространенность ЛК в общей популяции пациентов составляет 0,9–2,6 % (табл. 1) [8].

Таким образом, проблема ЛК при МВ, несомненно актуальна для клинической практики, однако в настоящее время систематизированная информация о данном осложнении при МВ отсутствует.

Целью данной работы явились изучение и анализ накопленных данных о патогенезе, распространенности, факторах риска и подходах к лечению ЛК при МВ.

Этиология и патогенез легочного кровотечения при муковисцидозе

В контексте этиологии ЛК важно напомнить о двойном кровоснабжении легких: легочные вены и артерии малого круга кровообращения обеспечивают оксигенацию крови, а питание собственно бронхиального дерева осуществляется артериями большого круга кровоснабжения. Необходимо отметить, что ЛК при МВ в подавляющем большинстве случаев происходит из артерий большого круга кровообращения [6].

Патофизиология и механизмы кровохарканья при МВ до конца не изучены. Известно, что хроническое воспаление слизистой респираторного тракта приводит к ремоделированию бронхиального дерева и развитию бронхоэктазов. Персистирующее воспаление в сочетании с гипоксией стимулируют продукцию

Таблица 1
Распространенность легочного кровотечения при муковисцидозе по данным Регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации за 2011–2020 гг. [8]

Table 1

The prevalence of pulmonary hemorrhage according to the Register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation for 2011 – 2020 [8]

Год	Показатели распространенности, %		
	общая группа	дети	взрослые
2020	1,5	0,5	6,1
2019	1	0,47	2,4
2018	0,91	0,6	1,84
2017	1,46	0,76	3,93
2016	1,65	0,71	4,73
2015	1,4	0,8	3,1
2014	1,3	0,5	3,2
2013	1,8	0,4	5,2
2012	2,1	0,6	6,0
2011	2,6	1,5	6,5

факторов роста, способствующих активному ангиогенезу, в связи с этим в стенках бронхиального дерева формируется сеть извилистых, увеличенных, тонкостенных патологических сосудов, что сопровождается значительным увеличением кровотока [6, 9–11]. Бронхиальные артерии, кровоснабжающие дыхательные пути, отходят от грудной аорты и представляют собой сосуды малого калибра, объем кровотока в которых составляет $\leq 1\%$ сердечного выброса [6, 12]. Однако при развитии бронхоэктазов с сетью извилистых патологических сосудов емкость бассейна бронхиальных артерий значительно возрастает и может достигать 35 % от общего сердечного выброса [6, 13]. Развитие ЛК предполагает сочетание воспалительных и механических нагрузок, ослабляющих стенки кровеносных сосудов, при этом гипертрофированные и рыхлые подслизистые артерии разрушаются и кровоточат в дыхательные пути [5, 6, 11]. ЛК потенциально является источником железа для потребления и развития биопленок бактериями *Pseudomonas aeruginosa* в дыхательных путях, усугубляя воспаление и создавая условия для обострений, ведущих к снижению функции легких [14].

Известно также, что на фоне обострения МВ может изменяться агрегационная функция тромбоцитов, что может выражаться, с одной стороны, активацией тромбоцитов с последующей гиперагрегацией и тромбообразованием, а с другой — развитием геморрагических осложнений. Однако влияние агрегационных свойств тромбоцитов на развитие ЛК в настоящее время изучено недостаточно, требуются дальнейшие исследования [15, 16].

Роль витамина К в патогенезе легочных кровоотечений

Одним из проявлений синдрома мальабсорбции у больных МВ является дефицит витамина К, обеспечивающего образование плазменных факторов свертывания крови. В контексте ЛК, безусловно, возникает вопрос о связи данного осложнения с недостаточностью витамина К [17]. Однако накопленные научные данные по этому вопросу неоднозначны. С одной стороны, по данным ряда исследований показано изменение коагуляционного гемостаза у пациентов, не получающих витамин К, либо получающих небольшие дозы [18, 19]. С другой стороны, клинические проявления кровоточивости, обусловленные дефицитом витамина К, встречаются крайне редко: описанные в литературе единичные случаи обычно регистрировались у детей раннего возраста, преимущественно в виде геморрагической болезни новорожденных [17, 20, 21]. При изучении факторов риска ЛК у пациентов с МВ не показано ассоциации дефицита витамина К с развитием данного осложнения (табл. 2). В частности, по данным израильского исследования отмечено, что у пациентов с МВ с симптомами ЛК и без таковых показатели коагулограммы не различались [22]. Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных о влиянии дефицита витамина К, а также дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания на развитие ЛК.

Распространенность и факторы риска

Исследования, посвященные изучению распространенности и факторов риска ЛК у пациентов с МВ, немногочисленны и очень разнородны по дизайну, составу выборки и методам статистического анализа (см. табл. 2).

Наиболее часто отмечаются симптомы ЛК легкой или средней степени тяжести, в то время как эпизоды МЛК регистрируются значительно реже [23, 24]. Манифестация симптомов, как правило, происходит у молодых людей до 25 лет, при этом риск развития ЛК увеличивается с возрастом: у взрослых пациентов вероятность возникновения данного осложнения почти в 4 раза выше, чем у детей [23]. Так, отмечен более поздний дебют симптомов у лиц мужского пола по сравнению с таковым у женщин, хотя по данным других исследований указанная закономерность не прослеживается [25].

До 90 % случаев ЛК возникают на фоне обострения. При этом отмечено, что ЛК примерно у 1 из 100 пациентов относится к категории МЛК [5, 23, 27–29]. По данным ряда исследований отмечается ассоциация ЛК со снижением ОФВ₁ $< 70\%$ и наличием *P. aeruginosa* в посевах мокроты при сравнении с пациентами без данных симптомов (см. табл. 2).

Важно отметить, что развитие ЛК сопряжено с наличием МВ-ассоциированного сахарного диабета (см. табл. 2), что, очевидно, обусловлено специфическими диабетическими изменениями сосудистой стенки [22, 26]. *O. Efrati* также показано, что в анамнезе у пациентов с ЛК цирроз печени встречается чаще по сравнению с лицами без данного осложнения [22]. Печень, являясь органом синтеза всех факторов свертывания, играет ключевую роль в реализации первичного и вторичного гемостаза. Цирроз печени приводит к комплексным нарушениям в системе гемостаза, однако при этом не всегда развиваются спонтанные ЛК, поскольку сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами со сниженным резервом. Обострение инфекции является одним из факторов, смещающих баланс в сторону гипокоагуляции, при этом значительно ухудшается процесс свертывания крови [29–31].

Интересно, что при анализе факторов риска только для МЛК статистически значимой ассоциации с синегнойной инфекцией не выявлено, а в качестве факторов риска отмечаются колонизация *S. aureus* и наличие сахарного диабета (см. табл. 2). Более того, по результатам масштабного ретроспективного исследования с использованием данных Американского национального регистра пациентов с МВ показано, что колонизация *P. aeruginosa* и *B. cepacia* статистически значимо ассоциирована с более низким риском МЛК [5]. Таким образом, предрасположенность к проявлениям ЛК тяжелой степени связана не с синегнойной инфекцией, а с другими факторами, в частности изменением состояния сосудистой стенки при сахарном диабете. Предполагается, что ассоциация колонизации *S. aureus* с риском МЛК определяется особенностями патофизиологии микроорганизма —

Таблица 2
Распространенность и факторы риска легочного кровотечения при муковисцидозе

Table 2
Prevalence and risk factors for pulmonary hemorrhage in cystic fibrosis

Автор, год, страна	Участники, число пациентов, дизайн исследования	Распространенность ЛК	Возраст манифестации, годы	Исследование факторов риска
O.Efrati (2008), Израиль [22]	Дети, взрослые (n = 440)	9,1 %, из них:	18,4 ± 7,4	Наличие ассоциированных заболеваний (СД, портальная гипертензия): 57,5 % vs 5,2 % в контрольной группе; p < 0,001 (критерий Фишера)
	Ретроспективный обзор по данным регистра пациентов с МВ (2001–2005)	42,5 % – незначительное		Цирроз печени: 12,5 % vs 1,7 %; p = 0,04 (критерий Фишера)
		32,5 % – умеренное		ОФВ ₁ : 65,4 % vs 62,4 %; p > 0,05 (t-критерий Стьюдента)
		22,5 % – МЛК		P. aeruginosa: 100 % vs 93 %; p > 0,05 (критерий Фишера)
				Частичное протромбиновое время: 28,1 с vs 26,2 с; p > 0,05 (t-критерий Стьюдента)
V.Thompson (2015), США [23]	Дети, взрослые (n = 1 008)	8 %, из них:	–	Возраст > 18 лет: RR – 9,44; ДИ – 5,5–15,96; p < 0,001
	Ретроспективное когортное исследование по данным клинических исследований у пациентов с МВ (2000–2012)	15 % – легкой степени		ОФВ ₁ < 70 %: RR 5,89; ДИ – 3,46–10,16; p < 0,001
		76 % – средней степени		P. aeruginosa: RR – 11,23; ДИ – 4,41–31,80; p < 0,001
		9 % – МЛК		S. aureus: RR – 0,48; ДИ – 0,21–1,07; p = 0,072
И.В. Филинов (2019), Россия [24]	Дети (n = 219)	6,4 %, из них:	14	–
	Ретроспективный обзор медицинских записей пациентов с МВ (2008–2019)	35,7 % – скудное и незначительное		
		28,6 % – умеренное		
		35,7 % – МЛК		
J.U.Barben (2003), Австралия [25]	Дети < 18 лет (n = 750)	6 % – МЛК	Пол: 16,2 – мужской 13,5 – женский	–
	Ретроспективный обзор медицинских записей пациентов с МВ (1980–1999)			
Исследования массивных легочных кровотечений				
P.A.Flume (2005), США [5]	Дети, взрослые (n = 28 858)	4,1 % – МЛК	24,2 ± 8,7	S. aureus: OR – 1,29; ДИ – 1,204–1,396; p < 0,001
	Ретроспективное когортное исследование по данным Национального регистра пациентов с МВ (1990–1999)	Среднегодовая частота – 0,87 %		СД: OR – 1,15; ДИ – 1,017–1,297; p = 0,03
				P. aeruginosa: OR – 0,42; ДИ – 0,393–0,459; p < 0,001
				Burkholderia cepacia: OR – 0,49; ДИ – 0,433–0,566; p < 0,001
				Дорназа альфа: OR – 0,67; ДИ – 0,51–0,89; p = 0,007
Тобрамицин (ингаляционная форма): OR – 0,57; ДИ – 0,43–0,74; p < 0,001				
G.Pavaut (2020), Франция [26]	Взрослые > 18 лет с симптомами ЛК (n = 62)	24,2 % – МЛК	19,0 (16,0–22,0)	Аллергический бронхолегочный аспергиллез: HR – 6,03; ДИ – 1,97–18,45; p = 0,002
	Ретроспективный анализ данных пациентов с МВ с симптомами ЛК (2008–2018)	СД: HR – 5,66; ДИ – 1,84–17,42; p = 0,002		
		ОФВ ₁ < 70 %: HR – 1,01; ДИ – 0,98–1,03; p = 0,55		
		P. aeruginosa: HR – 0,46; ДИ – 0,15–1,38; p = 0,17		
		MSSA: HR – 1,53; ДИ – 0,53–4,42; p = 0,43		
		MRSA: HR – 1,17; ДИ – 0,14–9,41; p = 0,88		
		Aspergillus: HR – 0,88; ДИ – 0,20–3,96; p = 0,87		
		Дорназа альфа: HR – 2,19; ДИ – 0,28–16,85; p = 0,45		
		Тобрамицин: HR – 1,26; ДИ – 0,34–4,71; p = 0,73		
		Колистиметат: HR – 1,05; ДИ – 0,33–3,36; p = 0,93		

Примечание: МВ – муковисцидоз; СД – сахарный диабет; ЛК – легочное кровотечение; МЛК – массивное легочное кровотечение; OR (odds ratio) – отношение шансов; HR (hazard ratio) – отношение рисков; RR (relative risk) – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; MSSA (Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

выработкой экзотоксинов и способностью вызывать легочную деструкцию [5, 32]. Снижение риска МЛК, ассоциированное с колонизацией *P. aeruginosa* и *B. ceratiae*, возможно, обусловлено интенсивной антибактериальной терапией (АБТ), при которой эффективно контролируется хроническое воспаление слизистой бронхиального дерева.

По результатам ряда исследований отмечается более высокий риск развития МЛК у лиц с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) [26, 33]. Патогенез АБЛА включает в себя разрушение эпителиального покрова и нарушение мукоцилиарного клиренса в связи с прорастанием в эпителий спор грибов *Aspergillus fumigatus*. В ответ на повреждение формируется мощный провоспалительный ответ, что приводит к развитию прогрессирующего фиброза и бронхоэктатической болезни [34]. В целом присоединение АБЛА сопровождается прогрессирующим ухудшением клинического течения МВ и, в частности, повышается риск развития ЛК за счет разрушения эпителия и усиления активности хронического воспаления в ткани легких.

Показано, что вероятность развития ЛК не зависит от вида мутации, этнической принадлежности и пола пациентов [5, 22, 23, 26]. Имеются также убедительные доказательства того, что при применении ингаляционных препаратов дорназы альфа, тобрамицина, колистина риск развития ЛК не повышается [5, 26], что свидетельствует в пользу возможности продолжения ингаляционной терапии на фоне данного обострения.

Классификация и диагностика

В соответствии с действующими зарубежными рекомендациями по лечению ЛК при МВ выделяются ЛК легкой (до 5 мл), средней (5–240 мл) степени и МЛК (> 240 мл крови за 24 ч) [11, 27]. С целью диагностики источника ЛК рекомендуется проведение спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением, а также ангиографии бронхиальных артерий [6, 11, 27, 35]. Бронхоскопия, по мнению экспертов, не является достаточно информативным методом для установления локализации источника кровопотери [6, 11, 27].

Лечение

Существующие подходы к лечению ЛК у пациентов с МВ, представленные как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях, обладают слабой доказательной базой и основаны на экспертном мнении ключевых специалистов [3, 11, 27, 28]. Такая ситуация связана с отсутствием достаточного количества клинических исследований, по результатам которых оценивалась эффективность того или иного вида терапии при кровохарканье у пациентов с МВ. Немногочисленные исследования по изучению различных методов медикаментозного лечения выполнены на малочисленных выборках без группы сравнения, необходимой для получения обоснованных выводов об эффективности или неэффективности терапии.

Обращение за медицинской помощью и госпитализация. При незначительном кровохарканье (мокрота с прожилками крови < 5 мл) обычно не требуется специального лечения, рекомендуется обращаться за медицинской помощью, если речь идет об эпизоде, впервые возникшем в жизни, либо если симптомы продолжаются и становятся регулярными. Госпитализация при скудном ЛК необязательна [11, 27, 28].

В случае симптомов ЛК ≥ 5 мл рекомендуется обращаться за медицинской помощью всегда, однако эксперты не пришли к единому мнению относительно необходимости госпитализации, конкретный пороговый объем ЛК для госпитализации таких пациентов не определен. Необходима индивидуальная оценка рисков в каждом конкретном случае, в отдельных случаях допускается лечение пациента в амбулаторных условиях [11, 27, 28]. При МЛК (240 мл за 1 стуки) всегда рекомендуется госпитализация [11, 27, 28].

Продолжение регулярной терапии. Вопрос о продолжении ингаляционной терапии и кинезиотерапии на фоне ЛК при МВ является дискуссионным, однозначного заключения коллегии экспертов по данной проблеме нет, что отражено в опубликованных материалах [27, 28]. С одной стороны, прекращение мероприятий по очищению дыхательных путей способствует поддержанию воспалительного процесса в легких, а с другой — кашель и интенсивное отхождение мокроты препятствуют укреплению тромба в месте кровотечения. Рекомендации ключевых экспертов по данному вопросу, изложенные в согласительных документах «Стандарты помощи и качественной клинической практики для проведения физиотерапии при муковисцидозе» и «Руководство по лечению легочных осложнений муковисцидоза: кровохарканье и пневмоторакс», обобщены в табл. 3 [28, 36]. Вопрос о коррекции кинезиотерапии в связи с кровохарканьем должен решаться в зависимости от интенсивности кровотечения с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациента. При кровотечении небольшого объема, как правило, не требуется изменения объема кинезиотерапии, снижения физической активности и отмены ингаляционной терапии. При умеренном кровотечении можно продолжать использование ингаляционных препаратов при тщательном контроле над состоянием пациента, также рекомендуется применение методов активного цикла дыхания и аутогенного дренажа (см. табл. 3), однако нет данных о том, что при использовании этих техник наносится меньший вред по сравнению с другими дренажными упражнениями [36]. В случае массивного кровохарканья следует прекратить ингаляции гипертонического раствора, однако единое мнение относительно других препаратов отсутствует [27, 28]. Активные приемы кинезиотерапии (дыхание с постоянным и переменным положительным давлением на выдохе, аутогенный дренаж), а также использование виброжелеза и физические упражнения следует прекратить до остановки кровотечения / или проведения эмболизации бронхиальных артерий (ЭБА) [27, 28].

Таблица 3
Рекомендации по лечению пациентов в зависимости от интенсивности легочного кровотечения [28, 36]

Table 3
Guidelines for pulmonary hemorrhage treatment in accordance with severity of the symptoms [28, 36]

Объем ЛК	Кинезиотерапия (физические упражнения)	Ингаляционная терапия	АБТ	НПВП
Скудное кровохарканье (< 5 мл, прожилки в мокроте)	В обычном объеме с тщательным мониторингом симптомов		Не рекомендуется, если нет других признаков обострения	Обязательная отмена
Легкое ЛК (5–50 мл в течение 24 ч)	В обычном объеме с тщательным мониторингом симптомов		Рекомендуется	
Умеренное ЛК (50–250 мл в течение 24 ч)	Приостановить использование методов с постоянным или переменным положительным давлением на выдохе в течение 24–48 ч	Продолжение всех видов ингаляционной терапии	Рекомендуется	
	Допустимо использование техник активного дыхательного цикла, аутогенного дренажа, при которых используется контролируемый кашель (необходимо свести к минимуму сильный или чрезмерный кашель)	Если ингаляции каких-либо препаратов являются триггером неконтролируемого кашля или дальнейшего ЛК, рассмотреть вопрос об их прекращении до остановки ЛК, взвесив потенциальные риск и пользу		
	Прекращение физических упражнений в течение 24–48 ч			
	Постельный режим не показан, необходимо поддержание умеренной физической активности с тщательным контролем над состоянием пациента			
Выраженное ЛК (> 250 мл за 24 ч)	Временное прекращение неинвазивной вентиляции легких, однако если это является нежелательным для конкретного пациента, рекомендуется рассмотреть возможность временного снижения давления на вдохе до остановки ЛК	Если ингаляции каких-либо препаратов являются триггером неконтролируемого кашля или дальнейшего ЛК, рассмотреть вопрос об их прекращении до остановки ЛК, взвесив потенциальные риск и пользу	Рекомендуется	
	Прекратить кинезиотерапию и физические упражнения до остановки ЛК			Прекратить ингаляцию гипертонического раствора до остановки ЛК
	Рекомендуется положение на боку, на стороне поражения			
	Постепенно возобновить процедуры по очистке дыхательных путей после остановки ЛК / ЭБА			
	Если боль в груди ограничивает эффективную очистку дыхательных путей, необходимо обеспечить адекватную аналгезию			

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; ЛК – легочное кровотечение; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЭБА – эмболизация бронхиальных артерий.

Рекомендуется прекратить прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов или антиагрегантов независимо от интенсивности ЛК [28].

Причинами рецидивирующих ЛК могут быть следующие факторы, сопровождающиеся увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [36]:

- применение сальбутамола;
- физическая нагрузка;
- употребление напитков на основе кофеина;
- эмоциональные переживания;
- тревога.

Предполагается, что в результате повышения ЧСС происходит увеличение кровотока в бронхиальных артериях, что вызывает прорывное ЛК в мелких сосу-

дах вокруг очагов инфекции, при этом рекомендуется исключить факторы, провоцирующие увеличение ЧСС. Если тахикардия, вызванная сальбутамолом, является причиной кровохарканья, необходимо рассмотреть возможность снижения дозы препарата или подобрать альтернативный бронходилататор. В случаях четкой связи ингаляционной терапии и ЛК необходимо рассмотреть преимущества и риски отмены ингаляционной терапии. Также рекомендуется исключить употребление кофеин-содержащих напитков. В том случае, если триггером кровохарканья является физическая нагрузка, рекомендуется избегать увеличения ЧСС более чем на 20–30 в минуту по сравнению с ЧСС в покое, при этом максимальные значения ЧСС должны быть < 120–130 в минуту. При ЧСС в покое

> 100 в минуту рекомендуется ограничивать физическую активность для сохранения минимальных значений ЧСС во время острой фазы рецидивирующего кровохарканья [36].

Применение антибактериальных препаратов.

По мнению специалистов экспертной группы, единственный эпизод скудного ЛК не является достаточным основанием для назначения антибактериальных препаратов (АБП) [28]. Инициация курса АБТ уместна в случае продолжающихся и стойких симптомов кровохарканья (при переходе в другую категорию тяжести кровотечения), при наличии в анамнезе рецидивирующих ЛК у пациента, а также при сочетании с другими признаками обострения воспалительного процесса в легких.

В случае средних по интенсивности и МЛК в комплексную терапию должны быть включены АБП, поскольку данный вид осложнения связан с обострением воспалительного процесса в легких [28, 37]. Учитывая ассоциацию колонизации *S. aureus* с высоким риском развития МЛК, высказывалось мнение о целесообразности назначения противостафилококковых препаратов [5, 11, 27]. Однако в целом выбор АБП должен проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению обострения, изложенными в действующем консенсусе по МВ, с учетом микробного профиля пациента и результатов посевов, предшествующих обострению / кровотечению [4, 11, 37].

Витамин К. Применение витамина К является распространенным методом лечения кровохарканья у пациентов с МВ. Однако в действующих согласительных документах отсутствуют однозначные данные в отношении эффективности витамина К при ЛК, равно как и информация о дозировках и схемах применения препарата [3, 28, 37]. В одном из исследований описано использование 10 мг витамина К при кровохарканье легкой и средней степени ежедневно перорально, либо в виде внутривенной инъекции в течение 5 дней (табл. 4), после чего доза препарата снижалась с последующей отменой. На фоне описанной схемы отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения или прекращения ЛК в течение 5 дней [38]. Важно отметить, что при проведении данного исследования не предусматривалось наличие группы сравнения, пациенты которой получали бы плацебо, либо другое вмешательство, поэтому оценить эффективность предложенного лечения сложно. Также авторы отмечают, что не проводилось исследование специфичных маркеров дефицита витамина К, и подчеркивают необходимость разработки обоснованных схем лечения легочного кровотечения у пациентов с муковисцидозом [38].

Антифибринолитическая терапия. Применение антифибринолитических препаратов (транексамовой (ТК) или аминокапроновой (АКК) кислоты) является распространенным методом купирования ЛК различной локализации с доказанной эффективностью [39, 40]. Однако данные об использовании указанных препаратов для лечения ЛК у пациентов с МВ немногочисленны. Пульмологами и гематологами Гарвардской медицинской школы, работающими с пациентами с МВ, разработан алгоритм лечения ЛК

для взрослых пациентов [41], согласно которому назначался антифибринолитический препарат (ТК или АКК) коротким курсом в дозировке, соответствующей интенсивности ЛК (см. табл. 4). При первых признаках повторного ЛК пациенту рекомендовалось возобновление приема препарата в выбранной дозировке сроком до 5 дней. Согласно опубликованным данным, предложенный алгоритм позволяет эффективно контролировать ЛК даже в амбулаторных условиях. При последующем длительном наблюдении (54 мес.) у пациентов данной группы показано значительное снижение частоты госпитализаций по причине рецидивирующего ЛК [41].

Также доступны результаты исследования с применением ингаляционной формы ТК для купирования ЛК [42]. Так, предложена схема лечения с применением витамина К и ТК в ингаляционной или пероральной форме в зависимости от степени тяжести ЛК (см. табл. 4) [43].

β-Блокаторы. Хроническое воспаление при МВ сопровождается развитием бронхоэктазов и активным ангиогенезом, что приводит к увеличению кровотока в бронхиальных артериях [6, 12, 13]. *J. Moua et al.* предположили, что при назначении β-блокаторов при МВ снижается среднее артериальное давление, уменьшая кровоток и давление в бронхиальных артериях и бронхолегочных коллатералях, что приводит к уменьшению частоты и объема ЛК. В ходе интервенционного исследования эффективности β-блокаторов для лечения рецидивирующего ЛК у пациентов с МВ (см. табл. 4) пациентам назначался атенолол в стартовой дозе 12,5 мг 1 раз в день в течение первых 24 ч после начала ЛК [44]. Доза препарата постепенно повышалась до прекращения ЛК. Согласно опубликованным данным, на фоне предложенного метода лечения наблюдалось прекращение либо значительное уменьшение объема ЛК, а также отмечено статистически значимое снижение частоты госпитализаций [44].

Помимо этого, известен значительный эффект β-блокаторов в отношении лечения гемангиом, связанный со способностью вызывать вазоконстрикцию, ингибировать ангиогенез и индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток [45, 46]. Подчеркивается необходимость экспериментальных и клинических исследований эффективности препаратов данной группы в отношении лечения ЛК [44].

Несмотря на ряд ограничений данного исследования, таких как маленькая выборка, непродолжительный период наблюдения, предложенный метод лечения можно применять в составе комплексного лечения в случае стойких эпизодов ЛК, в т. ч. после ЭБА [44].

Рекомбинантный активированный VII фактор свертывания крови. Для лечения стойкого кровохарканья может быть использован рекомбинантный активированный VII фактор свертывания крови (rFVIIa). Данный препарат показан для лечения кровотечения у больных гемофилией, однако он широко используется при кровотечениях другой этиологии [47]. *E.M.T.Lau et al.* сообщается о пациентах ($n = 4$), по-

Таблица 4
Схемы медикаментозного лечения кровотечения, используемые разными центрами лечения муковисцидоза

Table 4
Treatment regimens for pulmonary hemorrhage used by various cystic fibrosis treatment centers

Автор, год, страна	Число участников, возраст	Схема медикаментозного лечения кровохарканья			Результаты лечения
<i>E.M.Gavioli</i> (2021), США [38]	<i>n</i> = 38 > 18 лет	Витамин К 10 мг 1 раз в день в течение 5 дней перорально или внутривенно			Средняя продолжительность ЛК – 5 дней
<i>H.Al-Samkari</i> (2019), США [41]	<i>n</i> = 21 > 18 лет Наблюдение: 54 мес.	Легкое ЛК	ТК 650–1 300 мг перорально 3 раза в день 5 дней или АКК 500–1 000 мг перорально 4 раза в день 5 дней	Повторить 5-дневный курс амбулаторно при первых признаках повторного ЛК	Средняя продолжительность ЛК – 2 дня Частота госпитализаций снизилась с 2,44 до 1,23 раза в год ($p = 0,0024$)
		Умеренное ЛК	ТК 1 300 мг перорально 3 раза в день 5 дней или АКК 1 000 мг перорально 4 раза в день 5 дней		
		МЛК	АКК 4 000–5 000 мг внутривенно каждые 4–6 ч до контроля затем ТК 1 300 мг перорально 3 раза в день 5 дней или АКК 1 000 мг перорально 4 раза в день 5 дней		
<i>J.Moia</i> (2013), США [44]	<i>n</i> = 12 13–40 лет Наблюдение: 3 мес.		Атенолол 12,5 мг 1 раз в день до остановки ЛК		Средняя продолжительность ЛК – 3 дня Снизилась частота ($p = 0,02$) и интенсивность кровохарканья ($p = 0,004$)
<i>E.M.Gavioli</i> (2020), США [43]	–	Легкое ЛК	Витамин К внутривенно 10 мг в день	Повторить 5-дневный курс при первых признаках повторного ЛК	
		Умеренное ЛК	Витамин К внутривенно 10 мг в день + ТК ингаляционно 550 мг 3 раза в день		
		МЛК	Витамин К внутривенно 10 мг в день + ТК перорально 1 300 мг 3 раза в день 5 дней + ЭБА		

Примечание: ТК – транексамовая кислота; АКК – аминокaproновая кислота; ЛК – легочное кровотечение; МЛК – массивное легочное кровотечение; ЭБА – эмболизация бронхиальных артерий.

лучавших успешное лечение rFVIIa по причине продолжающегося ЛК после ЭБА. Использование rFVIIa может быть рассмотрено у пациентов с рефрактерным кровотечением, а также в качестве экстренной терапии при МЛК, когда немедленное проведение ЭБА невозможно [48].

Эмболизация бронхиальных артерий. В соответствии с зарубежными рекомендациями по лечению легочных осложнений МВ, ЭБА является рекомендуемой процедурой для клинически нестабильных пациентов с МЛК [28]. По данным ряда исследований показано, что по сравнению с консервативной терапией у пациентов с МВ, перенесших ЭБА, отмечается увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, снижается количество легочных обострений [49–54]. Немедленная эффективность ЭБА (в течение 24 ч) при лечении МЛК составляет 73–100 % [51–54], од-

нако в долгосрочной перспективе риск повторных ЛК после ЭБА достигает 46–67 % и сопоставим с частотой рецидивов при консервативном лечении [24, 50, 53]. Более низкая частота рецидивов отмечается при непродолжительном периоде наблюдения [51]. Причиной повторных ЛК является наличие большого количества анастомозов вдоль стенки бронха и аортобронхиальных коллатеральных сосудов, которые позволяют быстро обходить обтурированную бронхиальную артерию. Кроме того, некоторые эмболизирующие агенты (например, на основе желатина) склонны к реканализации, что становится причиной недолговечности окклюзии [52–54].

ЭБА также может рассматриваться как метод лечения необильных, но повторяющихся ЛК, устойчивых к консервативной терапии. По результатам ретроспективного исследования с участием пациентов, перенес-

ших ЭБА по поводу немассивного рецидивирующего кровохарканья, отмечено меньшее количество кровотечений и легочных обострений, лучшее качество жизни по сравнению с лицами, получавшими только консервативное лечение [55].

В редких случаях, когда ЛК невозможно контролировать с помощью консервативных мер или ЭБА, единственным эффективным методом лечения может быть резекция легкого [24, 28].

Легочные кровотечения, сопряженные с периодом менструаций у женщин. Отдельного внимания заслуживает доступная в научной литературе информация об эпизодах ЛК, совпадающих с менструальным циклом (МЦ) у женщин. Данный вариант осложнения в настоящее время описан у 4 женщин с МВ [56]. Согласно опубликованным данным, ЛК умеренной и выраженной интенсивности возникали у женщин с МВ ежемесячно в соответствии с МЦ в течение нескольких лет. При этом геморрагические проявления были устойчивы к консервативной терапии (витамины К, антифибринолитические препараты) и инвазивным мероприятиям (ЭБА и резекции легкого) [56]. Предполагаемой причиной ЛК в описанных случаях является эктопия эндометрия — легочный эндометриоз, однако допускается также наличие других причин ЛК. На основании полученных недавно данных о том, что содержание провоспалительных маркеров в мокроте у женщин с МВ меняется в соответствии с фазами МЦ, можно предположить, что циклическое кровохарканье было связано с изменением интенсивности воспаления дыхательных путей, вызванным гормональными колебаниями [57].

Для лечения ЛК, ассоциированного с МЦ, эффективно применение оральных контрацептивов, назначенных по схеме, подавляющей наступление менструации, а также препаратов для лечения эндометриоза [56]. Отмечено, что длительный прием оральных контрацептивов сопряжен с риском тромбозов, при котором требуются контроль над показателями свертываемости крови и при необходимости — назначение антикоагулянтов. Значительное улучшение в отношении кровохарканья отмечалось после начала терапии регулятором трансмембранной проводимости [56]. Пошаговая стратегия лечения ЛК, ассоциированных с МЦ, включает в себя оптимизацию приема витамина К с ТК или без таковой, применение препаратов для лечения эндометриоза или гормональных контрацептивов, введение регуляторов трансмембранной проводимости, когда это возможно, ЭБА, когда ЛК не контролируется, в крайнем случае — хирургическая резекция.

В настоящее время ЛК, ассоциированные с МЦ, описаны только у 4 пациенток с МВ и они представляют собой тяжелые клинические случаи. Не исключено, что при целенаправленном сборе анамнеза будет выявлено большее количество таких случаев с менее выраженными клиническими проявлениями. Примечательно, что по данным одного из исследований, менструальный период как триггерный фактор кровохарканья указан у 16 % респондентов с симптомами ЛК [29].

Заключение

ЛК при МВ представляет собой сложную клиническую проблему, при решении которой требуется мультидисциплинарный подход. С одной стороны, алгоритмы купирования ЛК при МВ сходны с таковыми при других заболеваниях: необходимы коррекция гиповолемии, применение антифибринолитических препаратов, факторов свертывания крови, ЭБА и др. С другой стороны, при лечении ЛК при МВ требуется специфичный подход, при котором необходима АБТ и в отдельных случаях — коррекция комплекса ингаляционных и кинезиотерапевтических процедур.

Отмечено, что важные аспекты патогенеза ЛК остаются не до конца изученными. Учитывая наблюдаемое в последние десятилетия увеличение продолжительности жизни пациентов с МВ, следует ожидать повышения распространенности различных осложнений, ассоциированных с прогрессированием заболевания, поэтому актуальным является исследование патогенетических основ ЛК для дальнейшей разработки эффективных и обоснованных алгоритмов лечения.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021.
2. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2019. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
3. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/KP372.pdf>
4. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiladis D. et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 344–354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
5. Flume P.A., Yankaskas J.R., Ebeling M. et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2005; 128 (2): 729–738. DOI: 10.1378/chest.128.2.729.
6. Monroe E.J., Pierce D.B., Ingraham C.R. et al. An Interventionalist's guide to hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics.* 2018; 38 (2): 624–641. DOI: 10.1148/rg.2018170122.
7. Martin C., Hamard C., Kanaan R. et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (2): 204–212. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.09.002.
8. Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом. Регистры больных муковисцидозом в Российской Федерации. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>
9. McColey S.A., Stellmach V., Boas S.R. et al. Serum vascular endothelial growth factor is elevated in cystic fibrosis and decreases with treatment of acute pulmonary exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 1877–1880. DOI: 10.1164/ajrcm.161.6.9905022.
10. McDonald D.M. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10, Pt 2): S39–45. DOI: 10.1164/ajrcm.164.supplement_2.2106065.
11. Hurt K., Simmonds N.J. Cystic fibrosis: management of haemoptysis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2012; 13 (4): 200–205. DOI: 10.1016/j.prrv.2012.01.003.
12. McCullagh A., Rosenthal M., Wanner A. et al. The bronchial circulation—worth a closer look: a review of the relationship between the bronchial vasculature and airway inflammation. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (1): 1–13. DOI: 10.1002/ppul.21135.
13. Charan N.B., Baile E.M., Paré P.D. Bronchial vascular congestion and angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (5): 1173–1180. DOI: 10.1183/09031936.97.10051173.

14. Zhang Y., Pan X., Wang L., Chen L. Iron metabolism in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and the involved iron-targeted anti-biofilm strategies. *J. Drug. Target.* 2021; 29 (3): 249–258. DOI: 10.1080/1061186X.2020.1824235.
15. Гордеева О., Ботвиньева В., Симонова О. и др. Агрегационная функция тромбоцитов у детей с муковисцидозом на фоне терапии. *Врач.* 2014; 25 (2): 62–64. <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/115955>
16. Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Симонова О.И. и др. Состояние системы первичного гемостаза при муковисцидозе у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2014; 11 (1): 66–68. DOI: 10.15690/pf.v11i1.899.
17. Hatziparasides G., Loukou I., Moustaki M., Douros K. Vitamin K and cystic fibrosis: a gordian knot that deserves our attention. *Respir. Med.* 2019; 155: 36–42. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.005.
18. Krzyżanowska P., Drzymala-Czyż S., Rohovyk N. et al. Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018; 116 (1): e19–25. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e19.
19. Dougherty K.A., Schall J.I., Stallings V.A. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92 (3): 660–667. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29350.
20. McPhail G.L. Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis. *J. Emerg. Med.* 2010; 38 (3): 320–322. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.10.038.
21. Ngo B., Van Pelt K., Labarque V. et al. Late vitamin K deficiency bleeding leading to a diagnosis of cystic fibrosis: a case report. *Acta. Clin. Belg.* 2011; 66 (2): 142–143. DOI: 10.2143/ACB.66.2.2062536.
22. Efrati O., Harash O., Rivlin J. et al. Hemoptysis in Israeli CF patients—prevalence, treatment, and clinical characteristics. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (4): 301–306. DOI: 10.1016/j.jcf.2007.11.007.
23. Thompson V., Mayer-Hamblett N., Kloster M. et al. Risk of hemoptysis in cystic fibrosis clinical trials: a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (5): 632–628. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.02.003.
24. Филинов И.В., Гарбузов Р.В., Поляев Ю.А. и др. Рентгеноэндоваскулярное лечение кровохарканья при муковисцидозе. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2019; 13 (Прил. 2.2.). Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46356113>
25. Barben J.U., Ditchfield M., Carlin J.B. et al. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (3): 105–111. DOI: 10.1016/S1569-1993(03)00066-3.
26. Pavaut G., Kyheng M., Le Rouzic O. et al. Predictors of massive haemoptysis after a first episode of mild-to-moderate haemoptysis in patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (3): 00382–2020. DOI: 10.1183/23120541.00382-2020.
27. Garcia B., Flume P.A. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 804–809. DOI: 10.1055/s-0039-1697639.
28. Flume P.A., Mogayzel P.J. Jr, Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (9): 802–808. DOI: 10.1164/rccm.200812-1845PP.
29. Román C.M., Loughlin H.C., Aliaj E. et al. Hemoptysis from the perspective of people with cystic fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2020; 14 (3): 299–303. DOI: 10.1111/crj.13132.
30. O’Shea R.S., Davitkov P., Ko C.W. et al. AGA Clinical practice guideline on the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2021; 161 (5): 1615–1627.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.015.
31. Минов А.Ф., Дзялзко А.М., Руммо О.О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; 12 (2): 82–91. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-2-82-91.
32. Löffler B., Tuscherr L. Staphylococcus aureus toxins: promoter or handicap during Infection? *Toxins (Basel).* 2021; 13 (4): 287. DOI: 10.3390/toxins13040287.
33. Mastella G., Rainisio M., Harms H.K. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 464–471. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003464.x.
34. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir. Med.* 2004; 98 (10): 915–923. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.07.002.
35. Васильев И.В., Ли В.Ф., Скороход А.А. и др. Клинические рекомендации по тактике лечения больных легочным кровотечением. *Медицинский альянс.* 2017; (1): 74–81. Доступно на: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/28/788>
36. Morrison L., Parrott H., eds. Cystic fibrosis our focus. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. 4th Edn. London; 2020. Available at: <https://goo.su/dVr3sX>
37. King C.S., Brown A.W., Aryal S. et al. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest.* 2019; 155 (1): 202–214. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.025.
38. Gavioli E.M., Pao K., Harrington M. A retrospective evaluation of vitamin K for hemoptysis in adult cystic fibrosis patients. *Hosp. Pract. (1995).* 2021; 49 (4): 262–265. DOI: 10.1080/21548331.2021.1905413.
39. Ockerman A., Vanassche T., Garip M. et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. *Thromb. J.* 2021; 19 (1): 54. DOI: 10.1186/s12959-021-00303-9.
40. Dionne J.C., Oczkowski S.J.W., Hunt B.J. et al. Tranexamic acid in gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2022; 50 (3): e313–319. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005362.
41. Al-Samkari H., Shin K., Cardoni L. et al. Antifibrinolytic agents for hemoptysis management in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2019; 155 (6): 1226–1233. DOI: 10.1016/j.chest.2019.02.010.
42. Wand O., Guber E., Guber A. et al. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest.* 2018; 154 (6): 1379–1384. DOI: 10.1016/j.chest.2018.09.026.
43. Gavioli E., Aung C.C. Haemoptysis management in cystic fibrosis: a case report and treatment pathway. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020; 45 (4): 845–847. DOI: 10.1111/jcpt.13179.
44. Moua J., Nussbaum E., Liao E., Randhawa I.S. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis: a novel treatment approach. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7 (4): 217–223. DOI: 10.1177/1753465813482744.
45. Makkeyah S.M., Elseedawy M.E., Abdel-Kader H.M. et al. Vascular endothelial growth factor response with propranolol therapy in patients with infantile hemangioma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2022; 39 (3): 215–224. DOI: 10.1080/08880018.2021.1961956.
46. Sommers Smith S.K., Smith D.M. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2002; 38 (5): 298–304. DOI: 10.1290/1071-2690(2002)038<0298:BB IAIC>2.0.CO;2.
47. Neufeld E.J., Négrier C., Benchikh El. Fegoun S. et al. Recombinant activated factor VII in approved indications: Update on safety. *Haemophilia.* 2018; 24 (4): e275–277. DOI: 10.1111/hae.13547.
48. Lau E.M.T., Yozghatlian V., Kosky C. et al. Recombinant activated factor VII for massive hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 136 (1): 277–281. DOI: 10.1378/chest.08-2948.
49. Barben J., Robertson D., Olinsky A., Ditchfield M. Bronchial artery embolization for hemoptysis in young patients with cystic fibrosis. *Radiology.* 2002; 224 (1): 124–130. DOI: 10.1148/radiol.2241010654.
50. Martin L.N., Higgins L., Mohabir P. et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis in cystic fibrosis patients: a 17-year review. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2020; 31 (2): 331–335. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.08.028.
51. Corr P.D. Bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis using tris-acryl microspheres: short-term result. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2005; 28 (4): 439–441. DOI: 10.1007/s00270-004-0227-x.
52. van den Heuvel M.M., Els Z., Koegelenberg C.F. et al. Risk factors for recurrence of haemoptysis following bronchial artery embolisation for life-threatening haemoptysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11 (8): 909–914. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtld/2007/00000011/00000008/art00014>
53. Flight W.G., Barry P.J., Bright-Thomas R.J. et al. Outcomes following bronchial artery embolisation for haemoptysis in Cystic Fibrosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017; 40 (8): 1164–1168. DOI: 10.1007/s00270-017-1626-0.
54. Vidal V., Therasse E., Berthiaume Y. et al. Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006; 17 (6): 953–958. DOI: 10.1097/01.RVI.0000222822.82659.50.

55. Antonelli M., Midulla F., Tancredi G. et al. Bronchial artery embolization for the management of nonmassive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 121 (3): 796–801. DOI: 10.1378/chest.121.3.796.
56. Bozkanat K.M., West N.E., Ladores S. et al. Catamenial haemoptysis in females with cystic fibrosis: a case series with review of management strategies. *Respirol. Case Rep.* 2021; 9 (6): e00755. DOI: 10.1002/rcr2.755.
57. Holtrop M., Heltshe S., Shabanova V. et al. A prospective study of the effects of sex hormones on lung function and inflammation in women with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (7): 1158–1166. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1064OC.

Поступила: 15.10.22
Принята к печати: 02.02.23

References

1. Kashirskaia N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. 2nd Edn. Moscow: Medpraktika-M; 2021 (in Russian).
2. Kondratyeva E.I., Kashirskaia N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2019. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (in Russian).
3. Clinical recommendations. [Cystic fibrosis]. 2021. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (in Russian).
4. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiladis D. et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 344–354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
5. Flume P.A., Yankaskas J.R., Ebeling M. et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005; 128 (2): 729–738. DOI: 10.1378/chest.128.2.729.
6. Monroe E.J., Pierce D.B., Ingraham C.R. et al. An Interventionalist’s guide to hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics*. 2018; 38 (2): 624–641. DOI: 10.1148/rg.2018170122.
7. Martin C., Hamard C., Kanaan R. et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (2): 204–212. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.09.002.
8. All-Russian Association for Patients with Cystic Fibrosis. [Registers of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation]. Available at: <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html> (in Russian).
9. McColley S.A., Stellmach V., Boas S.R. et al. Serum vascular endothelial growth factor is elevated in cystic fibrosis and decreases with treatment of acute pulmonary exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 1877–1880. DOI: 10.1164/ajrcm.161.6.9905022.
10. McDonald D.M. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10, Pt 2): S39–45. DOI: 10.1164/ajrcm.164.supplement_2.2106065.
11. Hurt K., Simmonds N.J. Cystic fibrosis: management of haemoptysis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2012; 13 (4): 200–205. DOI: 10.1016/j.prrv.2012.01.003.
12. McCullagh A., Rosenthal M., Wanner A. et al. The bronchial circulation—worth a closer look: a review of the relationship between the bronchial vasculature and airway inflammation. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (1): 1–13. DOI: 10.1002/ppul.21135.
13. Charan N.B., Baile E.M., Paré P.D. Bronchial vascular congestion and angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (5): 1173–1180. DOI: 10.1183/09031936.97.10051173.
14. Zhang Y., Pan X., Wang L., Chen L. Iron metabolism in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and the involved iron-targeted anti-biofilm strategies. *J. Drug. Target.* 2021; 29 (3): 249–258. DOI: 10.1080/1061186X.2020.1824235.
15. Gordeyeva O., Botvinyeva V., Simonova O. et al. [Platelet aggregation function in children with cystic fibrosis during therapy]. *Vrach.* 2014; 25 (2): 62–64. Available at: <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/115955> (in Russian).
16. Gordeeva O.B., Botvinyeva V.V., Simonova O.I. et al. [Primary hemostatic system condition in mucoviscidosis in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11 (1): 66–68. DOI: 10.15690/pf.v11i1.899 (in Russian).
17. Hatziparasides G., Loukou I., Moustaki M., Douros K. Vitamin K and cystic fibrosis: a gordian knot that deserves our attention. *Respir. Med.* 2019; 155: 36–42. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.005.
18. Krzyżanowska P., Drzymala-Czyż S., Rohovyk N. et al. Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018; 116 (1): e19–25. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e19.
19. Dougherty K.A., Schall J.I., Stallings V.A. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92 (3): 660–667. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29350.
20. McPhail G.L. Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis. *J. Emerg. Med.* 2010; 38 (3): 320–322. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.10.038.
21. Ngo B., Van Pelt K., Labarque V. et al. Late vitamin K deficiency bleeding leading to a diagnosis of cystic fibrosis: a case report. *Acta. Clin. Belg.* 2011; 66 (2): 142–143. DOI: 10.2143/ACB.66.2.2062536.
22. Efrati O., Harash O., Rivlin J. et al. Hemoptysis in Israeli CF patients—prevalence, treatment, and clinical characteristics. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (4): 301–306. DOI: 10.1016/j.jcf.2007.11.007.
23. Thompson V., Mayer-Hamblett N., Kloster M. et al. Risk of hemoptysis in cystic fibrosis clinical trials: a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (5): 632–628. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.02.003.
24. Filinov I.V., Garbuzov R.V., Polyayev Y.A., et al. [Radiological endovascular treatment of hemoptysis in cystic fibrosis]. *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya*. 2019; 13 (Suppl. 2.2). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46356113> (in Russian).
25. Barben J.U., Ditchfield M., Carlin J.B. et al. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (3): 105–111. DOI: 10.1016/S1569-1993(03)00066-3.
26. Pavaut G., Kyheng M., Le Rouzic O. et al. Predictors of massive haemoptysis after a first episode of mild-to-moderate haemoptysis in patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (3): 00382–2020. DOI: 10.1183/23120541.00382-2020.
27. Garcia B., Flume P.A. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 804–809. DOI: 10.1055/s-0039-1697639.
28. Flume P.A., Mogayzel P.J. Jr, Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (9): 802–808. DOI: 10.1164/rccm.200812-1845PP.
29. Román C.M., Loughlin H.C., Aliaj E. et al. Hemoptysis from the perspective of people with cystic fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2020; 14 (3): 299–303. DOI: 10.1111/crj.13132.
30. O’Shea R.S., Davitkov P., Ko C.W. et al. AGA Clinical practice guideline on the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2021; 161 (5): 1615–1627.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.015.
31. Minov A.F., Dzyadko A.M., Rummo O.O. [Hemostasis disorders in liver diseases]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010; 12 (2): 82–91. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-2-82-91 (in Russian).
32. Löffler B., Tuchscher L. Staphylococcus aureus toxins: promoter or handicap during Infection? *Toxins (Basel)*. 2021; 13 (4): 287. DOI: 10.3390/toxins13040287.
33. Mastella G., Rainisio M., Harms H.K. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 464–171. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003464.x.
34. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir. Med.* 2004; 98 (10): 915–923. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.07.002.
35. Vasiliev I.V., Li V.F., Skorokhod A.A. et al. [Summary of recommendations for management of patients with pulmonary bleeding]. *Meditsinskiy al’ians*. 2017; (1): 74–81. Available at: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/28/788> (in Russian).
36. Morrison L., Parrott H., eds. Cystic fibrosis our focus. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. 4th Edn. London; 2020. Available at: <https://goo.su/dVr3sX>
37. King C.S., Brown A.W., Aryal S. et al. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest*. 2019; 155 (1): 202–214. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.025.
38. Gavioli E.M., Pao K., Harrington M. A retrospective evaluation of vitamin K for hemoptysis in adult cystic fibrosis patients. *Hosp. Pract. (1995)*. 2021; 49 (4): 262–265. DOI: 10.1080/21548331.2021.1905413.

39. Ockerman A., Vanassche T., Garip M. et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. *Thromb. J.* 2021; 19 (1): 54. DOI: 10.1186/s12959-021-00303-9.
40. Dionne J.C., Oczkowski S.J.W., Hunt B.J. et al. Tranexamic acid in gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2022; 50 (3): e313–319. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005362.
41. Al-Samkari H., Shin K., Cardoni L. et al. Antifibrinolytic agents for hemoptysis management in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2019; 155 (6): 1226–1233. DOI: 10.1016/j.chest.2019.02.010.
42. Wand O., Guber E., Guber A. et al. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest.* 2018; 154 (6): 1379–1384. DOI: 10.1016/j.chest.2018.09.026.
43. Gavioli E., Aung C.C. Haemoptysis management in cystic fibrosis: a case report and treatment pathway. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020; 45 (4): 845–847. DOI: 10.1111/jcpt.13179.
44. Moua J., Nussbaum E., Liao E., Randhawa I.S. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis: a novel treatment approach. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7 (4): 217–223. DOI: 10.1177/1753465813482744.
45. Makkeyah S.M., Elseedawy M.E., Abdel-Kader H.M. et al. Vascular endothelial growth factor response with propranolol therapy in patients with infantile hemangioma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2022; 39 (3): 215–224. DOI: 10.1080/08880018.2021.1961956.
46. Sommers Smith S.K., Smith D.M. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2002; 38 (5): 298–304. DOI: 10.1290/1071-2690(2002)038<0298:BB IAIC>2.0.CO;2.
47. Neufeld E.J., Négrier C., Benchikh El. Fegoun S. et al. Recombinant activated factor VII in approved indications: Update on safety. *Haemophilia.* 2018; 24 (4): e275–277. DOI: 10.1111/hae.13547.
48. Lau E.M.T., Yozghatlian V., Kosky C. et al. Recombinant activated factor VII for massive hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 136 (1): 277–281. DOI: 10.1378/chest.08-2948.
49. Barben J., Robertson D., Olinsky A., Ditchfield M. Bronchial artery embolization for hemoptysis in young patients with cystic fibrosis. *Radiology.* 2002; 224 (1): 124–130. DOI: 10.1148/radiol.2241010654.
50. Martin L.N., Higgins L., Mohabir P. et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis in cystic fibrosis patients: a 17-year review. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2020; 31 (2): 331–335. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.08.028.
51. Corr P.D. Bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis using tris-acryl microspheres: short-term result. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2005; 28 (4): 439–441. DOI: 10.1007/s00270-004-0227-x.
52. van den Heuvel M.M., Els Z., Koegelenberg C.F. et al. Risk factors for recurrence of haemoptysis following bronchial artery embolisation for life-threatening haemoptysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11 (8): 909–914. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtld/2007/00000011/00000008/art00014>
53. Flight W.G., Barry P.J., Bright-Thomas R.J. et al. Outcomes following bronchial artery embolisation for haemoptysis in Cystic Fibrosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017; 40 (8): 1164–1168. DOI: 10.1007/s00270-017-1626-0.
54. Vidal V., Therasse E., Berthiaume Y. et al. Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006; 17 (6): 953–958. DOI: 10.1097/01.RVI.0000222822.82659.50.
55. Antonelli M., Midulla F., Tancredi G. et al. Bronchial artery embolization for the management of nonmassive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2002; 121 (3): 796–801. DOI: 10.1378/chest.121.3.796.
56. Bozkanat K.M., West N.E., Ladores S. et al. Catamenial haemoptysis in females with cystic fibrosis: a case series with review of management strategies. *Respirol. Case Rep.* 2021; 9 (6): e00755. DOI: 10.1002/rcr2.755.
57. Holtrop M., Heltshe S., Shabanova V. et al. A prospective study of the effects of sex hormones on lung function and inflammation in women with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (7): 1158–1166. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1064OC.

Received: October 15, 2022

Accepted for publication: February 02, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Федотова Марина Михайловна — доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 901-101 (доб. 1734); e-mail: fedotova.letter@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>; SPIN: 1488-8189)

Marina M. Fedotova, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics with a course of childhood diseases, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3822) 901-101 (доб. 1734); e-mail: fedotova.letter@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>; SPIN: 1488-8189)

Доронина Александра Артуровна — ординатор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1734); e-mail: sasha_dorn98@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-8909>)

Aleksandra A. Doronina, Resident, Department of Faculty Pediatrics with a course of childhood diseases, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (доб. 1734); e-mail: sasha_dorn98@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-8909>)

Участие авторов

Федотова М.М. — научное руководство, написание текста рукописи, обсуждение, обзор публикаций по теме статьи
Доронина А.А. — обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, обсуждение
 Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Marina M. Fedotova — scientific guidance, writing the text, discussion, review of publications on the topic of the article
Aleksandra A. Doronina — review of publications on the topic of the article, text editing, discussion
 Both authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.