

Дефицит α_1 -антитрипсина

Н.А.Карчевская^{1,2} ✉, А.С.Белевский³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Москва, Россия, Большая Сухаревская пл., 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Дефицит α_1 -антитрипсина (A1AT) относится к орфанным заболеваниям. Основными органами-мишенями являются легкие, печень и кожа. Типичными проявлениями со стороны органов дыхания являются эмфизема и бронхоэктазы, при прогрессировании часто приводящие к инвалидизации. Для замедления прогрессирования патологии легких в мире применяется заместительная терапия (ЗТ) ингибитором α_1 -протеиназы. **Целью** работы явилось ознакомление врачей с редким заболеванием легких, которое приводит к раннему развитию эмфиземы и хронической обструктивной болезни легких. **Заключение.** Раннее выявление патологии легких, ассоциированной с дефицитом A1AT, позволит вовремя назначить необходимую ЗТ, что, в свою очередь, приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: дефицит α_1 -антитрипсина, панацинарная эмфизема, заместительная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Къези Фармасьютикалс».

© Карчевская Н.А., Белевский А.С., 2024

Для цитирования: Карчевская Н.А., Белевский А.С. Дефицит α_1 -антитрипсина. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 225–229. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-225-229

α_1 -Antitrypsin deficiency

Natalya A. Karchevskaya^{1,2} ✉, Andrey S. Belevskiy³

¹ State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Skifosovsky Research Institute For Emergency Medicine”: Bol’shaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

α_1 -Antitrypsin deficiency is classified as an orphan disease. The main target organs are the lungs, liver and skin. Typical respiratory manifestations are emphysema and bronchiectasis, which often lead to disability as the disease progresses. To slow the progression of lung pathology, replacement therapy with an α_1 -proteinase inhibitor is used worldwide. **The aim** of this article is to familiarize physicians with a rare lung disease that leads to the early development of emphysema and chronic obstructive pulmonary disease. **Conclusion.** Early detection of lung pathology associated with α_1 -antitrypsin deficiency allows timely prescription of the necessary replacement therapy, which in turn leads to an increase in the duration and improvement in the quality of life of patients with this pathology.

Key words: α_1 -antitrypsin deficiency; panacinar emphysema; replacement therapy.

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

Funding. The article was conducted with the support of Chiesi Pharmaceuticals LLC.

© Karchevskaya N.A., Belevskiy A.S. et al., 2024

For citation: Karchevskaya N.A., Belevskiy A.S. α_1 -Antitrypsin deficiency. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 225–229 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-225-229

Дефицит α_1 -антитрипсина (A1AT) относится к орфанным заболеваниям. Основными органами-мишенями являются легкие, печень и кожа. Типичными проявлениями со стороны органов дыхания являются эмфизема и бронхоэктазы, при прогрессировании часто приводящие к инвалидизации. Для торможения прогрессирования патологии легких приме-

няется заместительная терапия (ЗТ) ингибитором α_1 -протеиназы.

Эпидемиология

Дефицит A1AT относится к группе орфанных заболеваний. В Российской Федерации заболевание от-

носится к редким, если оно встречается с частотой ≤ 10 случаев на 100 тыс. [1], при этом точные статистические данные о распространенности дефицита A1AT в Российской Федерации, к сожалению, отсутствуют.

По данным зарубежных коллег, дефицит A1AT относится к «самым часто встречающимся среди редких заболеваний», при этом частота встречаемости дефицита A1AT сопоставима с распространенностью муковисцидоза. Распространенность дефицита A1AT в США составляет 1 : 2 500, что в абсолютных цифрах составляет около 100 тыс. [2, 3].

По приблизительным подсчетам, патологическая комбинация аллелей, ассоциированная с тяжелым дефицитом A1AT, составляет около 3 млн человек в мире [4, 5]. Таким образом, если экстраполировать данные зарубежной статистики на население России, которое на 2023 г. составило 146 447 млн, то на территории Российской Федерации должны проживать 58 тыс. человек, имеющих хотя бы одну патологическую аллель в гене серпина. В настоящее время выявляемость данной патологии на территории Российской Федерации крайне низка и представлена единичными случаями в отдельных регионах. Так, к настоящему времени на территории Российской Федерации выявлены только 60 человек с гомозиготными изменениями по патологической Z-аллели, приводящими к развитию выраженных клинических проявлений. Низкая выявляемость данной патологии на территории Российской Федерации связана прежде всего с плохой осведомленностью врачей о данном заболевании.

Целью работы явилось ознакомление врачей с редким заболеванием легких, которое приводит к раннему развитию эмфиземы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Система «протеолиз – антипротеолиз». Сериновые протеазы и их ингибиторы (серпины)

Одной из наиболее важных систем организма, без которой невозможно его нормальное функционирование, является система протеолиза, которая включает в себя не только протеолитические ферменты, но и их ингибиторы. В норме протеазы и их ингибиторы представляют собой хорошо сбалансированную систему. Основную часть протеолитических ферментов человеческого организма составляют металлосодежащие и сериновые протеазы. Кроме того, существуют еще цистеиновые, треониновые, аспарагиновые протеазы. Наиболее известными сериновыми протеазами являются трипсин, химотрипсин, энтеропептидаза, урокиназа, эластаза, калликреины плазмы и крови и некоторые факторы свертывания крови.

Трипсин и химотрипсин участвуют в расщеплении белков пищи в тонком кишечнике, энтеропептидаза — пищеварительный фермент, превращающий трипсиноген в трипсин, урокиназа участвует в растворении тромбов крови, эластаза способна расщеплять эластин соединительной ткани.

В норме в регуляции протеолиза участвуют ингибиторы протеолитических ферментов. Организм чело-

века обладает мощным антипротеазным потенциалом, в основном за счет серпинов. Соответственно, активность сериновых протеиназ регулируется белками-ингибиторами суперсемейства серпинов (*SERine Protease Inhibitor* — SERPIN). К группе ингибиторов сериновых протеаз относятся α_2 -антиплазмин, α_2 -макроглобулин, A1AT, антитромбин III и др. В условиях патологии протеазы становятся чрезмерно активными, их работа не контролируется, что и приводит к развитию болезни. Основная функция A1AT — это подавление чрезмерной активности нейтрофильной эластазы и других сериновых протеаз.

Сегодня насчитывается около 50 наследственных заболеваний, основу которых составляют нарушения функционирования генов, ответственных за экспрессию протеаз и их ингибиторов. Наиболее распространенными заболеваниями, связанными с врожденным дефицитом серпинов, являются первичная эмфизема легких и наследственный ангионевротический отек.

Генетика

Дефицит A1AT наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген, кодирующий A1AT, называется *SERPINA1* и расположен на длинном плече 14-й хромосомы.

Фенотипирование A1AT основано на электрофоретической подвижности белков, продуцируемых различными аномальными аллелями A1AT. Генотипирование осуществляется путем идентификации специфических аллелей в ДНК, например, с помощью тестов полимеразной цепной реакции или путем секвенирования генов. Варианты A1AT можно разделить на 4 основные группы [6]:

- **нормальные аллели** связаны с нормальным уровнем A1AT и нормальной функцией. Семейство нормальных аллелей обозначается как M, а нормальный генотип — MM;
- **дефицитные аллели** связаны с уровнем A1AT в плазме $< 35\%$ от среднего нормального уровня. Наиболее распространенной дефицитной аллелью, связанной с эмфиземой, является аллель Z;
- **нулевые аллели** приводят к отсутствию белка A1AT в плазме. Лица с нулевым генотипом встречаются реже всего и подвергаются риску наиболее тяжелой формы патологии легких, но не заболеваний печени;
- **дисфункциональные аллели** производят нормальное количество белка A1AT, но белок не функционирует должным образом (например, PI*F).

Клинические проявления

Основные клинические проявления дефицита A1AT касаются 3 отдельных органов: легких, печени и значительно реже — кожи. В спорадических сообщениях указывается на то, что дефицит A1AT могут сопровождать также другие клинические состояния. Как правило, в клинической практике при дефиците A1AT лидирует патология легких, которая проявляется в виде панацинарной эмфиземы (см. рисунок),

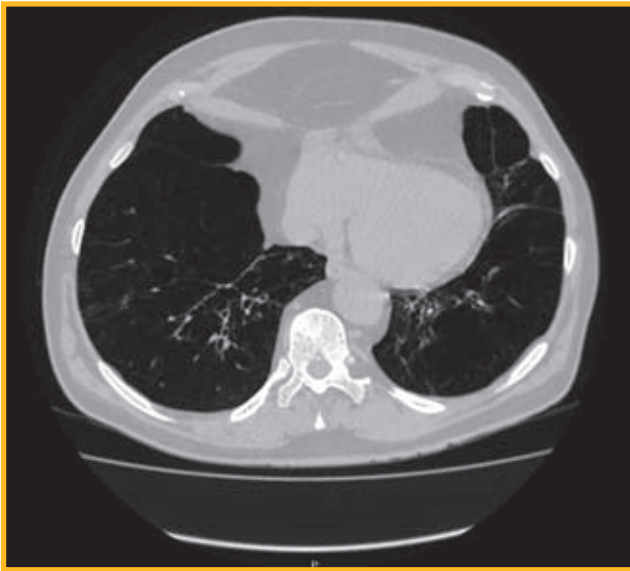


Рисунок. Панацинарная эмфизема на фоне дефицита α_1 -анти-трипсина

Figure. Panacinar emphysema due to α_1 -antitrypsin deficiency

бронхоэктазов, хронического бронхита и даже бронхиальной астмы.

Двумя отличительными особенностями эмфиземы, связанной с тяжелым дефицитом A1AT, являются дебют в молодом возрасте и преимущественная локализация в базальных отделах легких. Клиническая картина эмфиземы вследствие дефицита A1AT имеет много общих черт с обычной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Наиболее распространенным симптомом является одышка, кроме того, может беспокоить кашель, выделение мокроты как постоянно, так и только на фоне инфекции верхних дыхательных путей [7, 8].

Бронхоэктатическая болезнь также связана с тяжелым дефицитом A1AT. Например, по данным одного из исследований, бронхоэктазы выявлены у 11,3 % из 246 гомозигот по патологической Z-аллели [9]. Предполагаемая распространенность в других отчетах составляет 2–43 %. Бронхоэктазы чаще всего возникают в долях с более высокими показателями эмфиземы, это позволяет предположить, что формированию бронхоэктазов может способствовать изменение архитектоники дыхательных путей [9].

Кроме того, органами-мишенями при дефиците A1AT также являются печень и кожа. Патология печени проявляется в разном возрасте, однако отмечаются 2 возрастных пика:

- 1-й — в возрасте до 1 года, который проявляется чаще всего обратимым неонатальным холестазом и транзиторным повышением трансаминаз;
- 2-й пик приходится на возраст старше 50 лет и, как правило, имеет более серьезные проявления в виде цирроза и карциномы [10–11].

Кожные поражения при дефиците A1AT проявляются в виде некротизирующего панникулита [12].

Кроме перечисленного, существуют и малоизвестные ассоциации дефицита A1AT с сосудистыми заболеваниями, такими как аневризмы и фибрино-

мышечные дистрофии, а также кишечными воспалительными заболеваниями, васкулитами (в частности, гранулематозом Вегенера) и гломерулонефритами [13–14].

Основу ассоциации позитивных к цитоплазме нейтрофилов антител (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody* — ANCA) с васкулитами составляет не до конца изученный, но вполне правдоподобный патогенетический механизм: A1AT играет важную роль в ингибировании протеиназы-3, фермента, который, как и нейтрофильная эластаза, относится к группе сериновых протеаз, локализующихся в гранулах нейтрофилов.

При снижении активности A1AT протеиназа-3, наряду с другими сериновыми протеазами, может оказывать деструктивное воздействие на ткани, что может проявляться в виде гранулематоза Вегенера.

Именно поэтому Американским торакальным и Европейским респираторным обществами в рекомендациях по обследованию пациентов с цитоплазматическим (C-ANCA)-позитивным васкулитом включено обязательное генетическое тестирование на A1AT [6].

Среди дополнительных признаков, которые должны навести клиницистов на мысль о тестировании на дефицит A1AT, отмечены следующие [15]:

- эмфизема у молодого человека (возраст ≤ 45 лет);
- эмфизема у некурящего или минимально курящего человека;
- эмфизема, характеризующаяся преобладанием изменений в базальных отделах на рентгенограмме органов грудной клетки;
- семейный анамнез эмфиземы и / или заболеваний печени;
- бронхиальная астма, возникшая у взрослых (когда обструкция дыхательных путей не нормализуется после применения бронходилататоров);
- клинические данные или панникулит в анамнезе;
- клинические данные или история необъяснимого хронического заболевания печени.

Диагноз тяжелого дефицита A1AT устанавливается при выявлении его уровня в сыворотке < 57 мг / дл (по данным нефелометрии) в сочетании с подтверждением тяжелого дефицитного генотипа (путем целевого генотипирования для распространенных вариантов) или фенотипа (методом изоэлектрического фокусирования).

Для пациентов с дефицитом A1AT функциональные тесты легких (например, спирометрия до и после бронходилататора, бодиплетизмография, диффузионная способность по монооксиду углерода) используются для оценки степени тяжести заболевания легких и мониторинга прогрессирования заболевания. Типичным функциональным признаком, связанным с дефицитом A1AT, является ограничение воздушного потока, которое со временем прогрессирует [16–17].

Визуализация органов грудной клетки используется для определения характера и степени выраженности эмфиземы и исключения других причин одышки. Как отмечалось выше, классическим паттерном эмфиземы при дефиците A1AT являются базально-преобладаю-

шие эмфизематозные изменения (см. рисунок), хотя встречаются паттерны от базально-преобладающей до апикально-преобладающей эмфиземы.

На скорость снижения функции легких сильно влияет курение. Ежегодное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) среди курильщиков составляет от 42 до 317 мл по сравнению с 44–110 мл у некурящих или бывших курильщиков [18].

Лечение

На сегодняшний день единственным доступным специфическим средством лечения эмфиземы легких, обусловленной дефицитом A1AT , является внутривенная аугментационная ЗТ человеческим A1AT , полученным из пула донорской плазмы. Целью ЗТ является увеличение уровня A1AT в плазме и интерстиции легких и, как следствие, замедление прогрессирования эмфиземы [19–20]. Результатом ЗТ является эффективное снижение ежегодной потери легочной ткани, о чем свидетельствует оценка показателей компьютерно-томографической денситометрии в динамике [20]. Подтверждено также уменьшение скорости снижения ОФВ_1 в год и статистически значимое увеличение продолжительности жизни при проведении аугментационной терапии [20].

По данным ряда исследований показано, что ЗТ способствует не только снижению частоты и уменьшению тяжести обострений ХОБЛ при дефиците A1AT , но и улучшению качества жизни пациентов согласно результатам респираторного вопросника клиники святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ), однако доказательной базы пока недостаточно.

ЗТ оказывает противовоспалительное действие, что подтверждается снижением количества нейтрофилов и уровня интерлейкина-8 в бронхиальной лаважной жидкости, уменьшением активности нейтрофильной эластазы и лейкотриена В₄ в мокроте. Однако ЗТ не может повлиять на провоспалительные свойства полимеров Z-типа A1AT . Таким образом, при помощи ЗТ, которая является наиболее патогенетически обоснованным методом лечения дефицита A1AT , возможно замедлить прогрессирование болезни легких.

При дефиците A1AT установлены следующие показания к ЗТ [6]:

- возраст старше 18 лет;
- фенотипы Pi^*ZZ , Pi^*ZNull , $\text{Pi}^*\text{NullNull}$;
- редкие дефицитные фенотипы со значительным снижением уровня A1AT ;
- наличие клинических проявлений со стороны органов дыхания;
- ОФВ_1 — 30–65 %_{долж.}

У пациентов с дефицитом A1AT и $\text{ОФВ}_1 < 30$ %_{долж.} также рекомендуется рассмотреть вопрос о внутривенной ЗТ [16]. В качестве аргументов за проведение ЗТ у пациентов данной категории выступают потенциальная возможность уменьшить смертность и замедление прогрессирования заболевания. Однако

доказательной базы для проведения ЗТ у пациентов данной категории недостаточно.

У пациентов с дефицитом A1AT с $\text{ОФВ}_1 > 65$ %_{долж.} решение относительно проведения ЗТ рекомендуется принимать в индивидуальном порядке с учетом потенциальной возможности замедлить прогрессирование заболевания, высокой стоимости терапии и отсутствия доказательной базы у больных данной категории [16].

Поддерживающая терапия у пациентов с эмфиземой, вызванной дефицитом A1AT , соответствует обычным рекомендациям для ХОБЛ и включает в себя легочную реабилитацию, нутритивную и дополнительную кислородную поддержку, профилактическую вакцинацию (против гриппа и пневмококковой инфекции), а также лечение инфекций нижних дыхательных путей при первых симптомах.

Медикаментозная терапия бронходилататорами (например, β -агонистами и антагонистами мускариновых рецепторов) и ингаляционными или пероральными глюкокортикостероидами также должна соответствовать рекомендациям для терапии ХОБЛ.

Трансплантация легких может быть рассмотрена у пациентов с прогрессирующей эмфиземой из-за тяжелого дефицита A1AT .

Аналогично трансплантация печени предусмотрена для пациентов с терминальной стадией заболевания печени. После трансплантации печени дефицит A1AT корректируется, поскольку печень от донора с нормальным фенотипом вырабатывает и секретирует A1AT .

Заключение

Раннее выявление патологии легких, ассоциированной с дефицитом A1AT , позволит вовремя назначить патогенетически обоснованную ЗТ, что, в свою очередь, приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с данной патологией.

Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.11 № 323-ФЗ. Ст. 44. Медицинская помощь гражданам, которым предоставляются государственные гарантии в виде обеспечения лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> / Ministry of Health of the Russian Federation. [Federal Law “On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation” dated November 21, 2011 No323-FZ. Art. 44. Medical assistance to citizens who are provided with state guarantees in the form of provision of medicines and specialized medical nutrition products]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (in Russian).
2. Stoller J.K., Sandhaus R.A., Turino G. et al. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest*. 2005; 128 (4): 1989–1994. DOI: 10.1378/chest.128.4.1989.
3. Campos M.A., Wanner A., Zhang G., Sandhaus R.A. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha1-antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest*. 2005; 128 (3): 1179–1186. DOI: 10.1378/chest.128.3.1179.
4. de Serres F.J., Blanco I., Fernández-Bustillo E. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide: a review of existing genetic

- epidemiological data. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2007; 67 (4): 184–208. DOI: 10.4081/monaldi.2007.476.
5. de Serres F.J. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha 1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest.* 2002; 122 (5): 1818–1829. DOI: 10.1378/chest.122.5.1818.
 6. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (7): 818–900. DOI: 10.1164/rccm.168.7.818.
 7. Black L.F., Kueppers F. Alpha1-antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117 (3): 421–428. DOI: 10.1164/arrd.1978.117.3.421.
 8. Gishen P., Saunders A.J., Tobin M.J., Hutchison D.C. Alpha 1-antitrypsin deficiency: the radiological features of pulmonary emphysema in subjects of Pi type Z and Pi type SZ: a survey by the British Thoracic Association. *Clin. Radiol.* 1982; 33 (4): 371–377. DOI: 10.1016/s0009-9260(82)80297-3.
 9. Cuvelier A., Muir J.F., Hellot M.F. et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest.* 2000; 117 (2): 415–419. DOI: 10.1378/chest.117.2.415.
 10. Sharp H.L., Bridges R.A., Krivit W., Freier E.F. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J. Lab. Clin. Med.* 1969; 73 (6): 934–939. Available at: [https://www.translationalres.com/article/0022-2143\(69\)90151-6/abstract](https://www.translationalres.com/article/0022-2143(69)90151-6/abstract)
 11. Mahadeva R., Chang W.S., Dafforn T.R. et al. Heteropolymerization of S, I, and Z alpha1-antitrypsin and liver cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (7): 999–1006. DOI: 10.1172/JCI4874.
 12. Franciosi A.N., Ralph J., O'Farrell N.J. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022; 87 (4): 825–832. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.01.074.
 13. Schievink W.I., Björnsson J., Parisi J.E., Prakash U.B. Arterial fibromuscular dysplasia associated with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69 (11): 1040–1043. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61369-x.
 14. Cox D.W. Alpha 1-antitrypsin: a guardian of vascular tissue. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69 (11): 1123–1124. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61385-8.
 15. Miravittles M., Dirksen A., Ferrarotti I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017.
 16. Sandhaus R.A., Turino G., Brantly M.L. et al. The diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2016; 3 (3): 668–682. DOI: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182.
 17. Buist A.S., Burrows B., Eriksson S. et al. The natural history of air-flow obstruction in PiZ emphysema. Report of an NHLBI workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (2): S43–45. DOI: 10.1164/arrd.1983.127.2P2.S43.
 18. Piitulainen E., Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (2): 247–251. DOI: 10.1183/09031936.99.13224799.
 19. Stoller J.K., Aboussouan L.S. Alpha1-antitrypsin deficiency. 5: Intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax.* 2004; 59 (8): 708–712. DOI: 10.1136/thx.2003.006544.
 20. McElvaney N.G., Burdon J., Holmes M. et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30430-1.

Поступила: 24.01.24

Принята к печати: 13.03.24

Received: January 24, 2024

Accepted for publication: March 13, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Карчевская Наталья Анатольевна — к. м. н., научный сотрудник, врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России» тел.: (495) 395-63-93; e-mail: karchevskaia@mail.ru (SPIN: 7651-2087; Author ID: 1230264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Natalia A. Karchevskaya, Candidate of Medicine, Researcher, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Skifosovsky Research Institute For Emergency Medicine”; Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: karchevskaia@mail.ru (SPIN: 7651-2087; Author ID: 1230264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-код: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor. Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Участие авторов

Карчевская Н.А. — написание текста
Белевский А.С. — редактирование текста
 Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Оба автора в равной степени участвовали в подготовке публикации, разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании, редактировании, проверке и утверждении текста статьи.

Authors Contribution

Karchevskaya N.A. — text writing
Belevskiy A.S. — text editing
 The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. Both authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing, editing, checking and approving the text of the article.