

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ШУБИН ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ**

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ЛЕЧЕБНЫЙ АЛГОРИТМЫ  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ПНЕВМОНИЕЙ**

3.1.29. Пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
А.Г. Чучалин

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение .....	5
Глава 1. Стратегия применения клинических рекомендаций как основа индивидуального выбора программы медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики респираторных заболеваний. Актуальные вопросы диагностики и создания клинических регистров для индивидуального мониторинга больных (обзор литературы) .....	19
1.1. Общие принципы диагностики и лечения на основе клинических рекомендаций, актуальность индивидуализации медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики респираторных заболеваний .....	19
1.2. Развитие классификации и критериев дифференциальной диагностики основных респираторных заболеваний .....	23
1.3. Новые методы контроля эффективности применения клинических рекомендаций: электронные клинические регистры больных .....	30
1.4. Принципы и методы автоматизации выбора индивидуальной программы лечения больных респираторными заболеваниями .....	32
Глава 2. Дизайн, материал и методы исследования .....	39
2.1. Дизайн исследования .....	39
2.2. Клинический материал исследования .....	42
2.3. Методы исследования .....	45
2.4. Программы лечения больных .....	52
2.5. Статистические методы .....	53
Глава 3. Результаты исследования. Обоснование методики структурированного интерактивного опроса для автоматизации дифференциальной диагностики, формирования регистров больных и оценки эффективности лечения .....	54
3.1. Диагностическая эффективность симптомов и клинических признаков у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью	

лёгких и внебольничной пневмонией .....	54
3.2. Многофакторная модель синдромного диагноза у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией .....	60
3.3. Сравнительный анализ диагностической эффективности валидированной шкалы оценки тяжести одышки по Боргу и метода коэффициентов клинической ценности .....	63
3.4. Математическая (цифровая) модель оценки симптомов и синдромов заболеваний .....	65
3.5. Разработка методики составления электронного регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких на основе результатов сравнительного исследования произвольного и структурированного опроса .....	68
Глава 4. Результаты применения дифференциального структурированного опроса для оценки и повышения эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики респираторных заболеваний .....	71
4.1. Характеристика больных хронической обструктивной болезнью лёгких, включённых в клинический электронный регистр больных ХОБЛ..	71
4.2. Анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью лёгких .....	76
4.3. Анализ симптомов и синдромов фенотипической структуры больных хронической обструктивной болезнью лёгких, их влияние на летальность..	80
4.4. Наблюдательное проспективное исследование эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью лёгких .....	88
Глава 5. Интерактивный опрос в оценке состояния больных внебольничной пневмонией и оценке эффективности вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции .....	93

Глава 6. Обсуждение результатов исследования. Концепция повышения эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики респираторных заболеваний на основе применения средств электронной медицины .....	98
Заключение .....	118
Выводы .....	122
Практические рекомендации .....	124
Список сокращений и условных обозначений .....	125
Список литературы .....	126

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Острые и хронические респираторные заболевания остаются самыми распространёнными в ряду всех болезней человека, вносят существенный вклад в структуру инвалидности и смертности [165]. В последнее время особую актуальность приобрели острые вирусные респираторные заболевания, которые не во всех случаях характеризуются чрезвычайно высокой летальностью, но имеют тенденцию к формированию эпидемий и даже пандемии (пандемия пневмонии нового типа, вызванная новым коронавирусом COVID-19 в 2020 году), оказывают существенное влияние на экономику различных стран по всему миру [144]. Среди хронических респираторных заболеваний лидирующее положение в плане инвалидизации и смертности населения имеет хроническая обструктивная болезнь лёгких [100, 168, 185].

Актуальными вопросами остаются ранняя диагностика и эффективность медикаментозной терапии, включая вакцинопрофилактику [98].

В решении обеих задач приоритеты отдаются развитию автоматизации, внедрению средств электронной медицины и дистанционным технологиям [62, 64, 66, 73, 81, 101]. В том числе бесконтактная термометрия, применение средств видеофиксации, подключение различных устройств, позволяющих регистрировать параметры жизнедеятельности организма человека в обыденной жизни, могут анализироваться с применением искусственного интеллекта. Классические технологии автоматизированной медицинской диагностики включают различные опросники, но в области первичной диагностики эти вопросы нуждаются в интенсивном развитии [62, 115, 156, 243].

В последние годы значительный успех в снижении смертности от многих хронических заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких, достигнут благодаря модернизации системы диспансерного динамического наблюдения больных, выписанных из стационара, повышению качества и контролю регулярности немедикаментозного и медикаментозного лечения [185].

Диспансерное динамическое наблюдение больных хроническими заболеваниями, а также перенесших острые тяжёлые заболевания, является эффективным средством снижения смертности, актуальной задачей, обозначенной в государственных нормативно-правовых актах и приказах Министерства здравоохранения Российской Федерации [70, 72].

Вместе с тем реализация рекомендованных планов наблюдения остаётся неполной по причине недостаточного количества профильных специалистов, трудностей внедрения необходимых средств диагностики и клинического мониторинга. Для контроля текущей ситуации рекомендовано составление регистров больных [79]. Однако методология их составления и анализа с клинической точки зрения, оценки пользы для каждого больного, не разработана.

Перспективы решения сложившейся проблемы появляются в связи с развитием электронной медицины, внедрением электронной медицинской карты больного. Вместе с тем, не каждая форма и схема электронной истории болезни может удовлетворить требованиям клинического анализа симптомов заболевания [13]. В 2011 году была предложена программа для ЭВМ «Электронная поликлиника», позволяющая анализировать симптомы заболевания после интерактивного опроса больного без участия медицинских работников и составлять регистры больных [52]. После длительного этапа клинических испытаний [14, 19, 47, 50, 51, 196-198] программа была допущена к применению в качестве дополнительного источника информации в системе телемедицинских консультаций у больных с ранее установленным диагнозом для динамического наблюдения. В 2016 году в Пермском крае на основе этой программы начал формироваться электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью лёгких, появилась возможность оценки эффективности оказания медицинской помощи, коррекции клинических рекомендаций на основе оценки большого количества наблюдений.

Несмотря на полученные результаты, валидированных исследований эффективности автоматических заключений программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» в области респираторных заболеваний не проводилось,

методология формирования заключения остаётся предметом дискуссии специалистов и требует продолжения сравнительных наблюдений. Оценка полученных с помощью данной ЭВМ-программы результатов массовых опросов ранее не проводилась, что послужило поводом настоящего диссертационного исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Вопросы ранней диагностики и удалённого мониторинга респираторных заболеваний остаются актуальными и требуют решения с применением технологий электронной медицины. Для решения задачи исследуются возможности новых методов контроля, в т.ч. возможности применения интерактивных опросов пациентов. Предложенный метод модульной оценки функционального статуса систем внутренних органов «Электронная поликлиника» нуждается в валидации. В том числе, предложено использовать новый метод для контроля эффективности различных программ лечения и повышения их эффективности за счёт увеличения приверженности больных.

В представленном диссертационном исследовании изучена эффективность применения автоматизированного интерактивного опросника «Электронная поликлиника» для ранней предварительной диагностики респираторных заболеваний, а также динамического наблюдения больных бронхиальной астмой БА, хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией под влиянием проводимой терапии. Метод оказался эффективным для анализа влияния факторов риска на прогноз развития респираторных заболеваний. Итогом работы стали новые алгоритмы применения электронных технологий в респираторной медицине.

### **Цель исследования**

Изучить эффективность применения средств электронной медицины для реализации персонализированного подхода к внедрению клинических

рекомендаций, а также новых алгоритмов диагностики и лечения у больных хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией.

### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительное исследование распространённости и клинических характеристик основных симптомов хронической обструктивной болезни лёгких, бронхиальной астмы и внебольничной пневмонии с помощью стандартного интерактивного опросника для больных с респираторными заболеваниями «Электронная поликлиника».

2. Разработать и изучить эффективность системы дифференциальной диагностики респираторных заболеваний, составленной с учётом оценки выраженности симптомов заболевания, а также с применением коэффициентов их клинического значения, с целью оценки динамики состояния больного.

3. Определить требования к составлению клинического электронного регистра больных респираторными заболеваниями для динамического наблюдения и проанализировать регистр больных хронической обструктивной болезнью лёгких на примере данных наблюдения в Пермском крае Российской Федерации.

4. На основе анализа клинического электронного регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких установить основные факторы неблагоприятного прогноза и летальности.

5. Проанализировать программы лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких и провести сравнительное ретроспективное исследование динамики основных клинических признаков под влиянием различных программ лечения с применением данных клинического электронного регистра.

6. Оценить вклад вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и гриппа в снижение частоты обострений и выраженности симптомов хронической



обструктивной болезни лёгких на основе динамического анализа клинического электронного регистра больных.

7. Изучить эффективность вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции и гриппа у больных внебольничной пневмонией.

8. Разработать алгоритмы оптимизации программы динамического наблюдения и лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника».

### **Научная новизна**

Впервые установлено преимущество проблемного и синдромного принципов программного автоматического анализа симптомов перед оценкой выраженности отдельных симптомов с целью диагностики респираторных заболеваний. Показано, что анкеты с установленной диагностической точностью в электронном или стандартном виде имеют преимущество перед методом опроса больного специалистом, составленным на основании личного опыта и квалификации врача. На основе интерактивных опросов определена основная причина снижения диагностической точности выявления отдельных симптомов – вариабельность выраженности симптома у больных различными нозологическими формами и непропорциональное её изменение в зависимости от тяжести заболевания. Составлены математические формулы, отражающие зависимость синдромного заключения от количества и выраженности симптомов и клинических признаков, выявленных при обследовании больного. В результате исследования установлено преимущество клинического применения шкал синдромной дифференциальной диагностики перед другими методами анализа клинической картины заболевания. Предложена форма регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких, основанная на интерактивных методах составления и позволяющая осуществить динамический анализ симптомов под воздействием лечения. Установлено, что включение

интерактивного опросника с автоматическим анализом в виде программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» в схему динамического наблюдения больных хронической обструктивной болезнью лёгких является эффективным средством предупреждения обострений заболевания, что приводит к снижению смертности.

На большой когорте больных доказано, что вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции с использованием 13-ти-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины снижает частоту обострений заболевания и выраженность основных симптомов хронической обструктивной болезни лёгких, вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции с использованием 23-ти-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины эффективна в модификации степени тяжести течения пневмонии, не связанной с пневмококковой инфекцией. Разработан новый алгоритм эффективного динамического наблюдения больных хронической обструктивной болезнью лёгких с учётом индивидуальных особенностей течения заболевания и наличия сопутствующей патологии внутренних органов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Значимость научной составляющей диссертационного исследования заключается в результатах сравнительной оценки некоторых методов автоматического анализа симптомов заболевания, разработке рекомендаций по развитию электронной медицины в области профилактики и лечения респираторных заболеваний. Обосновано применение интерактивного опросника с автоматическим анализом симптомов заболевания «Электронная поликлиника» как в первичной диагностике, так и в процессе длительного динамического наблюдения больных с целью снижения смертности.

Значимость диссертационного исследования для развития теории заключается в разработке принципов автоматического анализа респираторных симптомов заболевания с использованием их синдромного объединения и

применения коэффициентов клинической значимости, соответствующих специфичности признака для синдромной диагностики.

Практическое значение работы состоит в предложенном алгоритме использования интерактивного стандартного опросника одновременно для решения диагностической задачи и динамического наблюдения больного.

Обосновано применение интерактивного опросника с автоматическим анализом симптомов заболевания «Электронная поликлиника» как в диагностике, так и в процессе длительного динамического наблюдения больных с целью снижения смертности.

Установлено, что вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа значительно снижает тяжесть течения внебольничной пневмонии, не связанной с пневмококковой инфекцией, предупреждает развитие осложнений и сокращает сроки выздоровления больных.

### **Методология и методы исследования**

План исследования состоял из двух основных частей: 1) разработка принципов математического анализа симптомов заболевания для первичной диагностики и динамического наблюдения – одномоментное сравнительное исследование; 2) оценка динамики клинического статуса больных под влиянием различных программ лечения с использованием электронных регистров и ресурсов – проспективное сравнительное нерандомизированное исследование.

Весь план разбит на 4 этапа: Первый этап исследования – автоматизация процесса медицинского заключения на основе данных интерактивного опроса и методика составления опросника для диагностических целей в респираторной медицине. Второй этап исследования – формирование электронного регистра больных ХОБЛ на основе интерактивных опросов. Третий этап исследования – анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни лёгких. Четвёртый этап исследования –

изучение результатов применения интерактивных опросов в оценке эффективности лечения больных внебольничной пневмонией.

Исследование выполнено с использованием методов теле- и электронной медицины, включая данные, размещённые в Единой информационно-аналитической системе (программа ПроМед) в 2017-2019 гг.

В соответствии с дизайном научного исследования, первым этапом являлась разработка методологии интерактивного опроса и автоматического составления регистра больных. Для решения поставленной задачи проведено сравнительное одномоментное исследование с включением 219 пациентов, среди которых – 30 больных с тяжёлым течением хронической обструктивной болезни лёгких, 28 больных с тяжёлым течением бронхиальной астмы, 41 больной внебольничной пневмонией и 120 практически здоровых лиц. В указанных группах проведена оценка разнообразия характеристик симптомов одышки и кашля с целью выделения наиболее характерных для каждого заболевания паттернов этих признаков.

Далее, для сравнительного анализа двух методов численной оценки выраженности симптомов заболевания, выполнена дополнительная оценка одышки с использованием валидированной шкалы оценки тяжести одышки по Боргу в сравнении с методом, предложенным проф. В.Ю. Мишлановым и соавт. (2011, 2018). В исследование включены 30 больных, госпитализированных в пульмонологическое отделение в связи с обострением хронической обструктивной болезни лёгких.

На втором этапе проведено популяционное исследование со случайным вариантом включения больных, что предусматривало возможность оценки выполнения программы обследования. Проведён анализ электронного автоматически заполняемого регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких в Пермском крае за 2017-2018 годы, а также проспективное исследование эффективности современной программы лечения и вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции и гриппа больных хронической обструктивной болезнью лёгких с использованием электронного

клинического регистра в Октябрьском районе Пермского края. Выполнен анализ частоты применения различных лечебных программ в зависимости от клинического варианта течения (группы больных, фенотипа) заболевания. В исследование были включены 1246 пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких из 57 различных медицинских организаций Пермского края. Регистр больных хронической обструктивной болезнью лёгких, разработанный для персонального учёта, включал 45 показателей, в т.ч. данные о наиболее существенных фенотипических признаках, сопутствующих заболеваниях, контролируемых препаратах и вакцинопрофилактике против пневмококковой инфекции и гриппа.

На заключительном этапе обследован 41 больной внебольничной пневмонией, у которых проанализированы клинические, рентгенологические и лабораторные данные: 19 пациентов первой группы были предварительно вакцинированы против пневмококковой инфекции и гриппа. 22 пациента второй группы, сопоставимой по полу (все обследованные – мужчины) и возрасту, не получала профилактической вакцинации. Также обследованы 120 практически здоровых волонтеров, подвергнутых интерактивному опросу с целью выявления признаков респираторных заболеваний, при выявлении которых проводилось углублённое обследование с целью подтверждения диагноза.

В соответствии с действующими нормативными актами, декларацией прав человека, всем больным, принявшим личное участие в исследовании, было предложено заполнить лист информированного согласия. Дизайн исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБНУ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук (протокол от 22.12.2017 № 119).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Структурированный интерактивный опрос пациента с применением стандартного перечня валидированных формулировок вопросов имеет преимущество перед случайным принципом сбора жалоб и /или изучения

анамнеза, позволяет реализовать принцип дифференциальной диагностики в автоматическом режиме.

2. Автоматизированная система интерактивных опросов «Электронная поликлиника» позволяет определить группу и фенотип больного хронической обструктивной болезнью лёгких, оценить динамику симптомов заболевания под воздействием лечения, построить клинический электронный регистр больных и обеспечить снижение смертности.

3. Бронхолитическая терапия в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами и без них, а также вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа эффективно снижают количество обострений хронической обструктивной болезни лёгких и увеличивают количество пациентов с малосимптомным течением заболевания.

4. Интерактивный опрос с автоматической оценкой симптомов, реализованный в программе для ЭВМ «Электронная поликлиника», является средством эффективного мониторинга больных внебольничной пневмонией и подтверждения снижения выраженности симптомов заболевания у пациентов, получивших предварительную вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует научной специальности 3.1.29. Пульмонология. Область проведённых (изложенных в диссертации) исследований, согласно паспорту специальности – «разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний органов дыхания; организация специализированной пульмонологической помощи населению».

### **Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXVII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017),

Международном конгрессе Европейского респираторного общества «ERS International Congress» (Milan, 2017), XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2018), XXIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2019), Международном Евро-Азиатском конгрессе по вопросам биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины «Biomedinn-2019», (Пермь, 2019), XXX Юбилейном Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2020), XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2021).

Официальная апробация защиты диссертации состоялась 16 декабря 2020 года на заседании кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автору принадлежит определяющая роль в выполнении всех этапов диссертационного исследования, от постановки задач и их реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику: выбор направления исследования, анализ данных литературы, разработка дизайна, формирование групп сравнения, наблюдение пациентов, анализ электронного регистра больных, проведение статистического анализа и обобщение полученных результатов, их интерпретация, подготовка публикаций, формирование выводов и практических рекомендаций. В работах, выполненных в соавторстве, автору принадлежит решающая роль в постановке задач, проведении исследований, обработке, анализе и интерпретации полученных результатов.

### **Публикации**

По материалам диссертационного исследования опубликована 29 научных работ, включая 16 научных статей в научных журналах и изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при

Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, 1 статья в международном итальянском журнале, цитируемом в базе Scopus (индекс Хирша журнала 41, Импакт-фактор 0,54), 2 научные статьи в рецензируемых научных изданиях, 2 монографии, 2 руководства для врачей, 4 клинических рекомендаций и методических указаний. Автором получены 2 удостоверения на рационализаторские предложения: № 2820 от 22.01.2021 «Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных внебольничной пневмонией с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» и № 2821 от 22.01.2021 «Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных ХОБЛ с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника».

### **Внедрение в практику**

Теоретические и практические положения, сформулированные в диссертации, нашли отражение в ряде документов: Методические указания «Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии во внутренних войсках МВД России», изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГКВВ МВД России, 2013; Клинические рекомендации «Медико-социальная и военно-врачебная экспертиза в пульмонологии и фтизиатрии». – М.: РРО, 2018; Методические указания «Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии в войсках национальной гвардии Российской Федерации». – М.: ГВКГ ВНГ России, 2019; Методические рекомендации «Медико-социальная и военно-врачебная экспертиза в пульмонологии и фтизиатрии». – М.: РРО, 2-е изд., испр. и доп., 2020.

Результаты диссертационной работы внедрены в рабочие программы учебного процесса на кафедре пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени



Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре медицинской информатики и телемедицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Алгоритм оптимизации программы диспансерного динамического наблюдения больных хронической обструктивной болезнью лёгких с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» и алгоритм оптимизации программы диспансерного динамического наблюдения больных внебольничной пневмонией с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» внедрены в практическую деятельность ФГБНУ «Центральная клиническая больница» РАН, в лечебный процесс ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница № 4 г. Перми», в работу ГКУ «Центральная поликлиника Федеральной таможенной службы Российской Федерации».

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 249 источников, в том числе 140 зарубежных. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, включает 35 таблиц и 17 рисунков.

### **Благодарности**

Автор выражает благодарность член-корреспонденту Российской академии наук, профессору, доктору медицинских наук В.Ю. Мишланову, коллективу кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации за плодотворную совместную работу в составлении электронного ресурса, помощь

при сборе и анализе клинического материала диссертационного исследования и подготовке публикаций.

Автор выражает благодарность главному врачу ФГБНУ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук профессору, доктору медицинских наук А.Э. Никитину за помощь в планировании, выполнении научного исследования и внедрении его результатов.

# **Глава 1. СТРАТЕГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ КАК ОСНОВА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ВЫБОРА ПРОГРАММЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕГИСТРОВ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Общие принципы диагностики и лечения на основе клинических рекомендаций, актуальность индивидуализации медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики респираторных заболеваний**

Респираторные заболевания являются лидерами среди причин временной и стойкой утраты трудоспособности населения, третьей причиной смертности среди всех болезней, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям (ишемической болезни сердца и мозговым инсультам) [165]. В структуре смертности от респираторных заболеваний лидируют хроническая обструктивная болезнь лёгких, инфекции нижних дыхательных путей, туберкулёз и рак лёгкого. Вместе с тем, за последние 15 лет, в европейских странах достигнуто снижение смертности от хронической обструктивной болезни лёгких, что обусловлено, в первую очередь, внедрением и развитием клинических рекомендаций (протоколов ведения), новых лекарственных препаратов и технологий [185].

Клинические рекомендации представляют собой структурированный документ, содержащий информацию о правилах выбора лечебной тактики для больных какой-либо нозологической формой или имеющих очерченное клиническое состояние, выделяемое на основе доступных клинических критериев. Более конкретно, клинические рекомендации определяют объём обследования пациента, перечень показателей и критерии оценки качества оказания медицинской помощи больному при определённом заболевании, клиническом синдроме или в конкретной клинической ситуации [54]. Это положение

определяет первую ступень персонификации лечения на основе критериев диагностики конкретной нозологической единицы.

Следующими этапами персонификации являются определение формы/группы (фенотипа) заболевания и степени тяжести в соответствии с общепринятыми принципами формулировки медицинского диагноза [6, 21, 118]. Клинические рекомендации также содержат и критерии диагностики форм, фенотипов и тяжести течения заболеваний. Основой выделения клинικο-морфологических форм и типов течения болезни служат результаты рандомизированных клинических исследований (далее – РКИ), для которых определяется уровень достоверности доказательств. При этом рекомендации ранжируются в зависимости от силы или уровня убедительности [54].

Полная персонификация диагноза предусматривает выявление индивидуальных генетических дефектов, которые лежат в основе заболевания человека с последующей таргетной терапией, исправляющей структурные ошибки ДНК или корректирующей молекулярные дефекты [18, 160, 248]. Однако такой подход не всегда является абсолютно безопасным и полноценным, поскольку организм человека способен адаптироваться ко множеству «не критичных» или минорных аномалий развития.

Основой создания и совершенствования клинических рекомендаций являются результаты эпидемиологических РКИ лекарственных препаратов и медицинских технологий, в меньшей степени – мнение экспертов. РКИ могут существенно снизить вероятность клинической ошибки при условии включения большой группы больных, сопоставимых по максимальному количеству клинических признаков, которые в ходе исследования будут разделены на основную и контрольную группу случайным методом. Это обстоятельство противоречит принципу индивидуального выбора программы лечения, которое будет эффективно только у тех пациентов, которые максимально соответствуют критериям включения в РКИ. В Российской Федерации клинические рекомендации создаются в соответствии с Национальным стандартом «Клинические рекомендации (протоколы лечения)», где область применения

характеризуется понятием «модель пациента» – совокупностью клинических или ситуационных характеристик на основе оптимизации выбора переменных (осложнение, фаза, стадия заболевания) с учётом их наибольшего влияния на выбор медицинских технологий [54]. Используют одну из трёх моделей пациента: нозологическую, синдромальную или ситуационную.

Индивидуализация медицинской помощи в современных условиях достигается путём сопоставления клинических параметров больного с известными моделями пациентов, для которых существуют утверждённые протоколы лечения (клинические рекомендации). В каждой конкретной клинической ситуации врач должен провести сопоставление критериев диагностики нозологической формы, течения заболевания, синдромного диагноза, а также сопутствующей патологии и осложнений с известными описаниями в существующих клинических рекомендациях. Иными словами, врач производит выбор клинических рекомендаций под индивидуальный клинический случай [27]. Именно эта процедура – дифференциальная диагностика – является наиболее трудной задачей современной врачебной практики, часто не имеющей однозначного решения по причине индивидуального сочетания заболеваний или их осложнений у больного, неучтённых в клинических рекомендациях. В книге Р. Хэгглина «Дифференциальная диагностика внутренних болезней» подчёркивается значение такого подхода, как методики взвешивания каждого отдельного симптома [102].

Рассмотрим программы лечения основных заболеваний органов дыхания: хронической обструктивной болезни лёгких и внебольничной пневмонии в соответствии с клиническими рекомендациями и возможности индивидуализации терапии на основе выделения известных моделей пациентов [1, 100]. Медикаментозная терапия стабильной хронической обструктивной болезни лёгких строится на основе применения длительно действующих бронходилатирующих лекарственных средств, которые могут назначаться в режиме монотерапии, в виде двойной бронходилатирующей схемы, в виде комбинации  $\beta$ -2-агонистов длительного действия с ингаляционными

глюкокортикоидами, а также в виде тройной комбинации (длительно действующий антихолинергический препарат +  $\beta$ -2-агонист длительного действия + ингаляционный глюкокортикоид) [118, 130]. Бронходилатирующие лекарственные средства длительного действия представлены двумя группами: длительно действующие холинолитики и длительно действующие  $\beta$ -2-адреномиметики. Длительно действующие холинолитические лекарственные средства первыми зарекомендовали себя в качестве основы лечения ХОБЛ, и считаются одними из лучших средств, снижающих частоту обострений при хронической обструктивной болезни лёгких [40, 211, 216]. Длительно действующие  $\beta$ -2-агонисты оказывают влияние преимущественно на периферические дыхательные пути и обладают выраженным клиническим эффектом уменьшения одышки у больных хронической обструктивной болезнью лёгких [169].

Комбинация двух длительно действующих бронходилатирующих лекарственных средств различных групп оказалась более эффективной, чем каждый компонент в отдельности, а также по сравнению с часто применяемой на практике комбинацией длительно действующего  $\beta$ -2-агониста с ингаляционным глюкокортикоидом [124, 129, 244, 246].

Рекомендованная тактика первичного выбора базисной терапии при стабильном течении хронической обструктивной болезни лёгких ориентирована на выраженность клинических симптомов и частоту обострений заболеваний. Если оба признака отсутствуют, терапию следует начать с любого длительно действующего бронхолитика в режиме монотерапии, но приоритет целесообразно отдавать профилактике обострений заболевания, поскольку предупреждение обострений ассоциируется с предупреждением прогрессирования болезни [167, 168]. Во всех других случаях доказанный приоритет имеет комбинация двух длительно действующих бронхолитиков, если больной не имел тяжёлого обострения в ближайшее время (1 год) [118, 167]. Больные хронической обструктивной болезнью лёгких, как правило, получают ингаляционные глюкокортикоиды после обострения заболевания, но в последнее время

предложены критерии для отмены ингаляционных глюкокортикоидов в реабилитационном периоде после обострения [39, 107, 191, 241].

Представленный алгоритм ориентирован на ключевую роль двойной бронходилатирующей терапии, но содержит ряд указаний для индивидуализации лечения. Кроме первоначального определения фенотипа заболевания, существуют критерии для определения показаний к назначению комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих  $\beta$ -2-агонистов или тройной комбинации с включением ингаляционных глюкокортикоидов. К таким критериям относятся: повторные обострения, в т.ч. требующие госпитализации, высокое содержание эозинофилов ( $> 300$  в 1 мкл) в периферической крови при повторных исследованиях. Существуют показания и к другим резервным методам терапии в случае неэффективности лечения перечисленными выше схемами медикаментозной терапии [86, 100, 168, 189].

Вакцинопрофилактика рекомендована всем больным хронической обструктивной болезнью лёгких. Чаще применяются вакцины против гриппа и пневмококковой инфекции, реже к ним добавляют вакцину против гемофильной палочки. В ряде клинических исследований было доказано, что вакцинопрофилактика против гриппа и пневмококковой инфекции не только снижает частоту развития тяжёлых форм пневмонии, вызванных пневмококком, но также и частоту обострений хронической обструктивной болезни лёгких, что ассоциируется со снижением риска смерти [25, 26, 33, 206].

Лечение внебольничной пневмонии предусматривает своевременное назначение антибактериальной терапии и вентиляционной поддержки в случаях развития острой дыхательной недостаточности [60]. Первоначальный выбор антибактериального лекарственного средства может быть стандартным с учётом клинико-эпидемиологических данных и высокой вероятности выявления пневмококка, гемофильной палочки, некоторых других патогенов у больных внебольничной пневмонией [83]. Чаще рекомендуется применение амоксициллина, при необходимости в комбинации с клавулановой кислотой.

Однако наличие дополнительных критериев заставляет применять индивидуальную схему антибактериальной терапии [17, 22, 89, 210, 231].

К индивидуальным показаниям можно отнести эпидемиологические данные о вспышке легионеллёзной пневмонии, сведения о проводимой антибактериальной терапии амоксициллином у конкретного пациента за последние 3 месяца, наличие критериев тяжёлой пневмонии, что требует особой маршрутизации, измерения напряжённости газов артериальной крови, при необходимости, применение вентиляционной поддержки, а также смены антибактериальной терапии с внутривенным введением лекарственных средств, в зависимости от динамики мониторируемых критериев [141]. В период эпидемии гриппа у невакцинированных больных и подозрении на вирусную этиологию заболевания в схему лечения включают противовирусные препараты [120].

Вакцинопрофилактика является основной и неотъемлемой частью первичной профилактики и лечения респираторных заболеваний. В настоящее время руководящие органы здравоохранения опираются на высокодостоверные данные о необходимости применения вакцинации против пневмококковой инфекции, как в закрытых «организованных» коллективах, так и для лиц с наличием факторов риска.

Выделяют следующие группы риска, требующие вакцинации против пневмококковой инфекции: лица с хроническими бронхолёгочными или сердечно-сосудистыми заболеваниями, с хроническими заболеваниями печени, сахарным диабетом, лица с врождёнными и приобретёнными иммунодефицитами, хронической почечной недостаточностью, гемобластозами или получающие противоопухолевую химиотерапию, при внесении в «лист ожидания» трансплантации органов, страдающие алкоголизмом, курильщики, работающие на вредном производстве с факторами запыления, лица старше 65 лет, медицинские работники, реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии [98].

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции хорошо зарекомендовала себя как мероприятие, снижающее и заболеваемость пневмонией, вызванной причинными штаммами, и смертность от внебольничной пневмонии [176]. В



последние годы получены убедительные доказательства, что вакцинация больных хронической обструктивной болезнью лёгких с использованием 13-ти-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины производства ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия (Превенар13) снижает частоту обострения заболевания [26, 33, 161]. Приведённые сведения позволили рекомендовать вакцинацию против пневмококковой инфекции в качестве базисного средства в лечении больных ХОБЛ.

Таким образом, развитие медицинской практики идёт по пути уточнения диагностических критериев, показаний и противопоказаний к применению лекарственных препаратов и их комбинаций, ориентируясь на индивидуальные характеристики заболевания, называемые «моделью пациента» [133, 243]. Клинические исследования поставили вакцинопрофилактику в ряд с другими технологиями, не только профилактики, но и лечения заболеваний органов дыхания. Тем не менее, задача сопоставления клинических данных реального больного с известными «моделями пациентов», для которых имеются доказанные программы эффективного лечения, имеет максимальную степень ошибок и является наиболее трудной в клинической практике.

## **1.2. Развитие классификации и критериев дифференциальной диагностики основных респираторных заболеваний**

Максимальный ущерб, вызванный респираторными заболеваниями, обусловлен вкладом хронической обструктивной болезни лёгких и внебольничной пневмонии. Наряду с клиническими рекомендациями, важнейшим инструментом снижения смертности от этих болезней остаётся совершенствование знаний об этиологии, механизмах патогенеза, точности диагностических критериев. В 2011 году накопленные данные многоцентровых исследований легли в основу изменения классификации хронической обструктивной болезни лёгких. Спирометрическая классификация тяжести течения заболевания была дополнена клиническими характеристиками

выраженности симптомов заболевания и частоты обострений в течение 1 года [100, 168]. Программы лечения разделены на периоды стабильного течения и обострения заболевания. В дальнейшем было доказано, что влияние медикаментозной терапии на выраженность клинических симптомов и частоту обострений заболевания имеет максимальное значение, и выраженность степени бронхиальной обструкции не вошла в критерии выбора тактики медикаментозной терапии стабильного течения хронической обструктивной болезни лёгких в более поздних версиях клинических рекомендаций [5, 145, 166-168]. Сформированы 4 группы больных стабильным течением хронической обструктивной болезни лёгких, требующих особенностей при назначении постоянной ингаляционной терапии, а также 4 группы периода обострения заболевания, различающиеся по степени тяжести.

В последние годы предпринята ещё одна попытка дополнить классификацию и выделить больных с эозинофилией крови, как группу с особой активностью воспалительного процесса, что указывает на целесообразность применения у них ингаляционных глюкокортикоидов [201, 220, 238]. Вместе с тем дискуссия о целесообразности выделения новых фенотипов и клинических маркеров продолжается [160, 199, 236, 249]. Можно констатировать, что процесс совершенствования клинических рекомендаций, опирающийся на результаты РКИ, является непрерывным, ведёт к повышению качества медицинской помощи разным категориям больных хронической обструктивной болезнью лёгких, что отражает переход к принципам индивидуализации лечебной тактики [132, 137].

Новые критерии оценки состояния больных хронической обструктивной болезнью лёгких разрабатываются с учётом необходимости реализации циклического принципа управления заболеванием [168]. Методика предполагает цикл последовательных медицинских технологий, направленных на снижение риска прогрессирования и обострений заболевания. Первым этапом является диагностика, вторым этапом рекомендована оценка выраженности симптомов, предшествующих обострений, статуса курения, дефицита  $\alpha$ -1-антитрипсина, сопутствующих заболеваний [94, 224]. Перечисленные факторы влияют на третий

этап – выбор первоначальной программы лечения. Следующий этап – переоценка данных, анализ эффективности начальной терапии, влияющей на изменения терапевтической тактики с последующим динамическим наблюдением. Описанная программа ведения больного хронической обструктивной болезнью лёгких органично вписывается в предложенные схемы реабилитации, включая предложения и опыт телемедицинской реабилитации во многих странах мира [148, 151, 162, 173, 222, 228].

Современные вопросы развития реабилитации больных респираторными заболеваниями связаны с необходимостью дифференцировать больных с целью оптимального выбора программы реабилитации, применяя методы оценки толерантности к физической нагрузке, включая тест 6-минутной ходьбы, Glittre ALD-тест, Time to Up and Go-тест и другие [145, 147, 151, 183, 194, 219, 242]. Дифференцированные программы лечения необходимы больным ХОБЛ с учётом сопутствующих, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний [46, 55, 96, 159, 232, 249].

Другая задача – увеличение доступности программ реабилитации и снижение их стоимости – стимулирует внедрение программ телемедицинской реабилитации [123, 177, 203, 213, 216]. Проведённые исследования доказывают, что эффективность телемедицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких может не уступать «очным» программам реабилитации, но требует применения новых средств телемедицинского мониторинга пациентов в домашних условиях [182, 187, 200, 202, 214, 223, 233, 234].

Изменения классификации пневмонии также направлены на оптимизацию выбора лучшей программы лечения для конкретного больного. Микробная причина этого заболевания стимулировала ряд модификаций стратификации больных с целью «грубой» эмпирической диагностики предполагаемого возбудителя [31, 110]. С этой целью на основе клинико-эпидемиологических характеристик выделяют внебольничную пневмонию и нозокомиальную пневмонию, что примерно соответствует определению наиболее вероятных

возбудителей заболевания. Отечественные и зарубежные авторы выделяют также пневмонию, возникшую у пациентов с иммунодефицитным состоянием [17, 76, 205].

Другая классификация пневмонии выделяет тяжёлое и нетяжёлое течение, на основании признаков острой дыхательной и/или полиорганной недостаточности, а также степени выраженности системной воспалительной реакции [87]. Основной угрозой смерти этих пациентов является респираторный дистресс-синдром [17]. В случае развития указанной клинической ситуации больной имеет крайне высокий риск летального исхода в ближайшее время, нуждается в методах вентиляционной поддержки или даже экстракорпоральной мембранной оксигенации крови (ЭКМО).

В последние годы максимальное внимание уделяется именно определению степени тяжести течения внебольничной пневмонии и её прогнозу. Причиной стало увеличение роли вирусных инфекций, с чем связывают возрастающее количество летальных исходов заболевания, развитие респираторного дистресс-синдрома. В этой связи большое внимание уделяется критериям тяжести течения заболевания и прогноза. Наиболее известными шкалами оценки прогноза стали CURB-65 [17], SMART-COP [116], PORT [113, 154, 157].

Совершенствование классификации ХОБЛ и пневмонии сопровождается оценкой клинической эффективности критериев диагностики той или иной модели пациента (формы заболевания, характера течения, наличие осложнений или факторов риска неблагоприятного исхода) на основе РКИ [112, 170]. Так с целью диагностики хронической обструктивной болезни лёгких рекомендован только спирометрический критерий – соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,7, сохраняющийся после применения короткодействующего бронхолитика [167]. Для определения группы больных (фенотипа заболевания) определяется выраженность симптомов по шкале САТ или по шкалам выраженности одышки [170]. Тяжесть обострения определяется на основании объёма необходимой неотложной помощи для восстановления вентиляционной функции [167].

Между тем, программа реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких, направленная на предупреждение обострений и повышение качества жизни, требует внедрения дополнительных опросников для оценки психоэмоционального статуса, качества жизни, мышечной силы и физической активности, в ряде случаев необходимо контролировать состояние сердечно-сосудистой системы и других органов [95-97, 159, 160, 172, 217, 222, 249].

Современное развитие клинических рекомендаций предусматривает не только совершенствование критериев стратификации больных для выбора терапевтической тактики, но и критериев контроля течения заболевания под влиянием назначенного лечения. Например, хорошей доказательной базой обладают такие критерии контроля течения хронической обструктивной болезни лёгких, как бальная оценка качества жизни по опроснику St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), оценка толерантности к физической нагрузке на основе определения количества метров пройденной дистанции за 6 минут в тесте 6-минутной ходьбы, бальная оценка клинических симптомов на основе опросника Clinical COPD Questionnaire (CCQ), а для мониторинга больных бронхиальной астмой рекомендован опросник Asthma Control Questionnaire (ACQ) [166, 178, 181, 221]. Учитывая субъективность различных опросников, предпринимаются попытки дополнить данные динамического наблюдения объективными физиологическими параметрами, например для мониторинга больных хронической обструктивной болезнью лёгких применяют оценку ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, ФЖЕЛ, SpO<sub>2</sub>, ЧСС, ЧДД, АД, температуры тела, мониторинг физической активности с помощью шагомера, динамику массы тела и оценку дыхательных шумов с помощью специальных анализаторов [218]. Возможно, в будущем указанные критерии составят основу для совершенствования классификации респираторных заболеваний и стратификации больных для выбора лечебной тактики.

Таким образом, общие тенденции развития клинических рекомендаций в области респираторной медицины нацелены на уточнение индивидуальных особенностей течения наиболее распространённых заболеваний, применение

средств оценки субъективных симптомов путём интерактивных опросов и анкетирования, мониторинга отдельных доступных объективных критериев на основе развития средств электронной медицины.

### **1.3. Новые методы контроля эффективности применения клинических рекомендаций: электронные клинические регистры больных**

Важнейшим фактором развития медицинской помощи является оценка её качества у конкретного больного, основанная на специально разработанных критериях [55]. Такие критерии должны быть разработаны для каждого заболевания и включены в клинические рекомендации специальным разделом. Обсуждаемыми критериями оценки качества диагностики и лечения больного внебольничной пневмонией являются: своевременность начала диагностических и лечебных мероприятий, раннее определение SpO<sub>2</sub>, рентгенологического исследования, общего анализа крови и СРП, бактериологического обследования, сроки начала антибактериальной и неантибактериальной терапии, а также мониторинг температуры тела, лейкоцитов крови и С-реактивного протеина (далее – СРП) [17].

В Федеральных клинических рекомендациях «Хроническая обструктивная болезнь лёгких» (2018) [100] также приведены критерии оценки качества медицинской помощи на этапах диагностики заболевания, лечения в стабильном периоде и в период обострения. В перечень критериев вошли диагностические процедуры и лечебные мероприятия. Аналогично другим заболеваниям, критерии диагностики хронической обструктивной болезни лёгких (соотношение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ в постбронходилатационном тесте менее 0,7, оценка выраженности одышки по шкале mMRC, частоты обострений заболевания, другие критерии для исключения респираторных заболеваний с похожими симптомами) частично отличаются от критериев оценки эффективности лечения. Среди критериев динамического наблюдения, при стабильном течении указаны оценка

динамики симптомов заболевания и спирометрические показатели, а в случае обострения – оценка одышки по шкале mMRC, SpO<sub>2</sub> и СРП [100].

Мониторинг состояния больных становится важной процедурой, от которой зависит эффективность лечения, качество и продолжительность жизни больных респираторными заболеваниями. В 2016 году были опубликованы первые результаты применения новой процедуры создания клинического электронного регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких в Пермском крае на основе интерактивного опросника «Электронная поликлиника» [51]. В понятие клинического регистра вошли критерии постановки диагноза, мониторинга состояния больного при стабильном течении заболевания, спирометрические данные, лекарственные препараты. Результаты анализа собранных данных позволили выявить некоторые типичные ошибки на всех этапах оказания медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью лёгких и наметить программу её улучшения.

Проблемы составления клинических регистров больных состоят в одностороннем освещении ситуации со стороны медицинских работников заполняющих регистр больных. Известно, что между назначением лекарственных средств и дозировок, а также выполнением этих рекомендаций могут быть существенные различия. Кроме того, время работы врача по заполнению регистров больных не подлежит официальному учёту, что влияет на их качество.

Дополнительные вопросы кроются в количестве представленной в регистрах информации. Многие регистры больных не содержат данных о критериях диагностики, динамике клинических симптомов заболевания и других параметров, изменяющихся под влиянием лечения (например, Федеральный регистр больных кистозным фиброзом). В некоторых других случаях наблюдается избыток информации, необходимой для заполнения медицинским работником, что увеличивает время работы врача с регистром и негативно сказывается на качестве его ведения в динамике (например, регистр Российского респираторного общества больных идиопатическим лёгочным фиброзом) [78]. Перечисленные недостатки присущи многим регистрам больных респираторными заболеваниями,

что, вероятно, является следствием отсутствия федеральных нормативных документов по внедрению регистров в качестве средства мониторинга больных основными нозологическими формами на территории Российской Федерации (исключение составляют редкие заболевания, требующие дорогостоящего лечения – Программа «Семь высокочастотных нозологий» – за счёт средств федерального бюджета) [65].

Таким образом, в последние десятилетия развивается методология применения клинических регистров не только в качестве средства статистического учёта, полезного для организации здравоохранения, но в качестве клинического инструмента контроля критериев диагностики, выбора индивидуальной лечебной программы и оценки её эффективности.

#### **1.4. Принципы и методы автоматизации выбора индивидуальной программы лечения больных респираторными заболеваниями**

Идея персонифицированной медицины предусматривает индивидуальный выбор тактики лекарственной терапии с учётом оптимального сочетания лекарственных средств и особенностей реагирования на них организма человека. Теоретически такой подход может повысить эффективность лечения при многих заболеваниях, снизить риски побочного действия лекарственных средств.

Основой индивидуального выбора лекарственных средств являются классификационные признаки, представленные в клинических рекомендациях и содержащие уровни выделения нозологической формы, особенности течения болезни, её тяжести, наличие осложнений, учёт индивидуальной переносимости лекарственной терапии, а в перспективе – данные генетических исследований, определяющие индивидуальные характеристики развития патологии и /или реакции на определённые лекарственные средства.

Можно говорить об условных уровнях индивидуализации лечения больного, которые требуют учёта огромного количества информации и формируют основную проблему принятия решения в клинической практике.



Очевидно, что современная медицина и, прежде всего, врач перегружен информационными потоками и нуждается в автоматизации диагностического процесса. Аналогично экспертиза (оценка) качества медицинской помощи требует стандартизации и автоматизации: проверке правильности учёта диагностических критериев, выбора программы медикаментозной терапии, реабилитации и профилактики. Одним из способов решения этих вопросов является составление регистров больных [108]. Вместе с тем регистры могут значительно различаться по набору информации в зависимости от задач клинической практики, статистического учёта или анализа эпидемиологической ситуации.

Примером автоматизации выбора индивидуальной программы лечения являются известные шкалы или калькуляторы для оценки тяжести состояния больного. Они разрабатываются для отдельных заболеваний и решают какую-либо одну «узкую» клиническую задачу. В области респираторной медицины широко применяются тесты CAT, ACQ, CURB-65, PORT и другие [157, 181, 190, 221]. Такие шкалы могут использоваться как на бумажном носителе, так и в виде интерактивной анкеты с автоматическим подсчётом баллов, что существенно повышает эффективность лечебно-диагностического процесса. Анкетный метод используется только при стабильном течении болезни. Недостатком метода интерактивного опроса является невозможность его применения в экстренных ситуациях тяжёлого обострения заболевания.

Дискутабельной является возможность применения метода интерактивного опроса с целью первичной диагностики в амбулаторной практике при сохранении когнитивной функции пациента. Этот метод практически не рассматривается в современной зарубежной научной литературе, но достаточно активно обсуждается в Российской Федерации [29]. Вероятной причиной проблемы является низкая точность автоматического медицинского заключения, основанного на применении искусственного интеллекта [42, 105]. Многие авторы, изучавшие данную тематику, посвятили свои исследования решению задачи обработки больших массивов данных, а также проблеме извлечения информации из неструктурированных текстов. Методы искусственного интеллекта стали

популярной темой научных работ в Российской Федерации и за рубежом. Но, как свидетельствуют опубликованные материалы, задача остается нерешённой [12, 29].

В отличие от автоматических медицинских калькуляторов – шкал оценки клинического состояния больного – заключение на основе искусственного интеллекта предусматривает не функциональную зависимость конечного результата от выраженности учитываемых признаков, а наличие т.н. «чёрного ящика». Условно под «чёрным ящиком» следует понимать систему учитываемых клинических признаков и их производных, взаимосвязи между которыми не имеют чёткой характеристики, но изменяются в зависимости от частоты совпадения какого-либо входного сигнала и конечного результата. Такая система способна принимать «самостоятельные» решения после предварительной процедуры «обучения» на моделях с чётко установленным конечным результатом и определённым набором входных данных [150, 230].

Сравнительные результаты применения систем искусственного интеллекта и данных клинических исследований показали, что система искусственного интеллекта превосходит точность заключения врачей, допускающих субъективные ошибки, но параметры, использованные в системе искусственного интеллекта, могут отличаться от рекомендованных официальными документами на основе результатов РКИ [229]. Тем не менее, очень важным является результат многих исследований, указавших, что системы искусственного интеллекта показали некоторое превосходство над экспертным методом оценки функциональных методов исследования, включая интерпретацию спирометрии, и в анализе результатов методов визуализации [121, 149, 163, 175, 225, 229].

Возможно, актуально рассмотреть вопрос о необходимом количестве наблюдений (клинических случаев) для обучения программы искусственного интеллекта, поскольку превосходство систем искусственного интеллекта прослеживается в областях, имеющих ограниченное число учитываемых признаков и вариантов заключения. С этой точки зрения важно помнить, что медицинская диагностика опирается на такое большое количество учитываемых

признаков, которое, в настоящее время, трудно поддается количественному учёту. Образно говоря «чем больше, тем лучше и точнее». Эти признаки делятся на субъективные, анамнестические, визуальные, пальпаторные, перкуторные, аускультативные, а также дополнительные, к которым относятся различные методы лабораторного и инструментального анализа [48, 53]. Информация о чётком количестве необходимых данных не указана пока ни в одних клинических рекомендациях. В этих условиях следует понимать, что первые клинические исследования систем искусственного интеллекта включают только ограниченное количество входных данных для последующего анализа.

Многие авторы объединяют понятие искусственного интеллекта с системами помощи принятия решения на основе логических моделей (не имеющих т.н. «чёрного ящика») [42, 188]. Следует учитывать, что «логические системы помощи принятия решения» часто имеют превосходство в точности заключения.

В 2011 году создана система автоматического формирования заключения на основе интерактивного опроса пациентов «Электронная поликлиника» [52, 82]. Предварительные клинические испытания системы показали, что диагностика бронхообструктивного синдрома осуществляется программой с чувствительностью 89,6% и специфичностью 97,6%. Диагностика поражения лёгочной паренхимы и/или плевры достигалась с чувствительностью 89,7%, специфичностью 95%, высокий и очень высокий риск развития рака лёгкого осуществлялся с чувствительностью 92,9%, специфичностью 98,1% [51].

В рамках программы помощи принятия врачебного решения следует отметить электронный ресурс AMRmap, представленный на web-сайте: <https://amrmap.ru/> [34, 110]. Программа представляет собой онлайн-платформу анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России, которая содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и распространённости основных генетических детерминант резистентности к антибиотикам, помогает осуществить выбор антибиотиков для лечения внебольничной пневмонии [11, 34, 110].

Результаты применения данного электронного ресурса значительно влияют на выбор антибактериального препарата в различных регионах страны, т.е. способны улучшить результаты индивидуального течения болезни. Но, при этом, программа не учитывает персональных данных больного, не является продуктом «персонализированной терапии», не является продуктом искусственного интеллекта, но представляет собой электронную программу помощи врачу.

Многие электронные ресурсы предоставляют врачу справочную информацию, однако, огромное множество таких ресурсов отнимает у врача много времени, не ориентировано на индивидуальные данные пациента и носят общий характер. Эти негативные факторы ограничивают круг «высокоинтеллектуальных» медицинских работников, вовлечённых в процесс электронного консультирования, т.к. требуют дополнительного детального анализа, выборочного применения с учётом течения заболевания у конкретного пациента [142, 235].

Можно ли предложить программу выбора индивидуальных справочников для каждого отдельного случая заболевания? Да, можно. Но программа должна «догадаться» о правильном диагнозе, а затем «подсказать» врачу, какой источник информации лучше всего соответствует данной «клинической модели больного», содержит рекомендации дополнительной диагностики, лечения, мониторинга, реабилитации и профилактики.

Сегодня существуют два основных подхода в создании «умных программ поддержки врачебного решения». Проверенный и надежный алгоритмический, основанный на критериях значимости клинических признаков, и новый – метод искусственного интеллекта [121, 225, 229]. Метод искусственного интеллекта был предложен, как метод обработки больших массивов данных (big data) [42, 212]. По словам Председателя Правительства Российской Федерации М.В. Мишустина, «большие данные» – это «новая нефть» XXI века, это неисчерпаемый ресурс, имеющий уникальное свойство давать добавленную стоимость. Он подчеркнул, что человечество бесповоротно вступило в эпоху анализа больших массивов данных. Преимущества искусственного интеллекта состоят в анализе большого

количества повторяющихся связей. Но количество взаимосвязанных признаков потребует умножения необходимого количества наблюдений, нового анализа взаимосвязей в соответствии с известными законами статистики. Это обстоятельство сдерживает развитие искусственного интеллекта в областях, имеющих множество входных параметров. Наоборот, наличие изученных и проверенных функциональных взаимосвязей в системе позволяет применить известные коэффициенты и создать точный алгоритм решения задачи, имеющей множество учитываемых на входе признаков [42].

Максимальные преимущества автоматических электронных систем помощи принятия решения в клинических ситуациях раскрываются в условиях внедрения электронной медицинской карты больного (далее – ЭМК) и Единой государственной информационной системы здравоохранения [13, 42, 122]. Эти базы позволяют накопить огромный фактический материал и запустить программу «искусственного интеллекта» для анализа больших данных. В будущем это преимущество будет опираться на стандарты заполнения ЭМК больного [50]. Но в настоящее время ЭМК представляет собой полуструктурированный документ, где не выделены, и даже не обязательны к учёту многие важные входящие информационной системы – клинические признаки. Это связано с тем, что их количество столь велико, что врач не имеет возможности их внести в строгой последовательности во время приёма пациента [42]. Однако структурированные интерактивные опросники, заполняемые больным до визита к врачу, возможно, являются перспективным инструментом для запуска систем искусственного интеллекта.

Таким образом, совершенствование медицинской помощи больным респираторными заболеваниями ориентировано на индивидуализацию лечебной тактики в соответствии с системой стратификации этиологии, факторов риска, особенностей клинического течения заболевания и реализуется путём развития клинических рекомендаций, основанных на доказательной базе РКИ. Персонализация клинических рекомендаций сопровождается прогрессирующим увеличением объёма учитываемых признаков для принятия клинического

решения и возрастающей информационной нагрузкой на врача. В этой связи значительные усилия учёных направлены на автоматизацию процесса практического применения клинических рекомендаций и создание системы мониторинга и контроля качества оказания медицинской помощи.

Наиболее успешным направлением применения средств электронной медицины является внедрение интерактивных опросников, ЭМК больного, Единой государственной информационной системы здравоохранения и клинических электронных регистров больных, что позволяет анализировать корректность применения критериев постановки клинического диагноза у каждого конкретного больного, адекватность выбора программы лечения и контролировать динамику течения болезни на основе утверждённых клинических параметров. Внедрение такой системы мониторинга может стать основой автоматической коррекции индивидуальной программы лечения больного на основе применения систем искусственного интеллекта.

## Глава 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

План исследования состоял из двух основных этапов: 1) разработка принципов математического анализа симптомов заболевания для первичной диагностики и динамического наблюдения – одномоментное сравнительное исследование; 2) оценка динамики клинического статуса больных под воздействием различных программ лечения с использованием электронных регистров и ресурсов – проспективное сравнительное нерандомизированное исследование. Общий план исследования представлен на Рисунке 2.1.

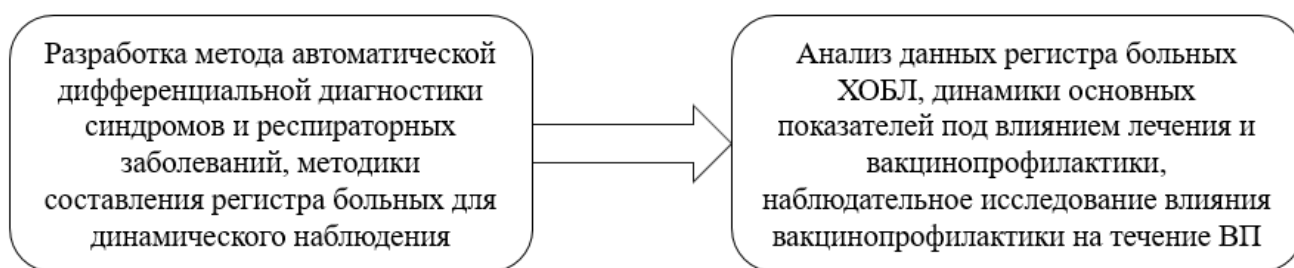


Рисунок 2.1. Общий план исследования.

Весь план исследования разбит на 4 части:

Часть I – автоматизация процесса медицинского заключения на основе данных интерактивного опроса и методика составления опросника для диагностических целей в респираторной медицине (Рисунок 2.2.).

Часть II – формирование электронного регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких на основе интерактивных опросов (Рисунок 2.3.).

Часть III – анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни лёгких (Рисунок 2.4.).

Часть IV – интерактивные опросы в оценке эффективности лечения больных внебольничной пневмонией (Рисунок 2.4.).

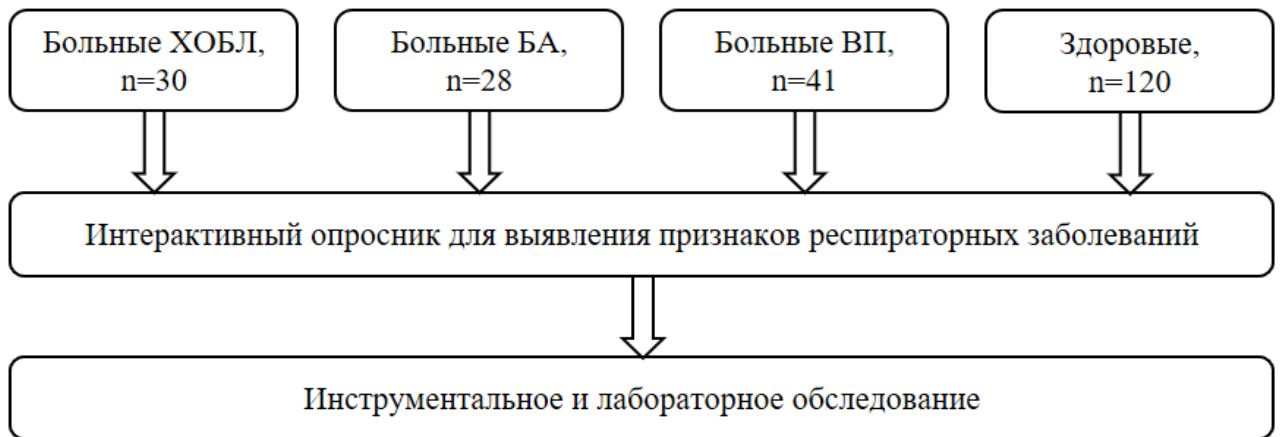


Рисунок 2.2. Дизайн 1-го этапа исследования.

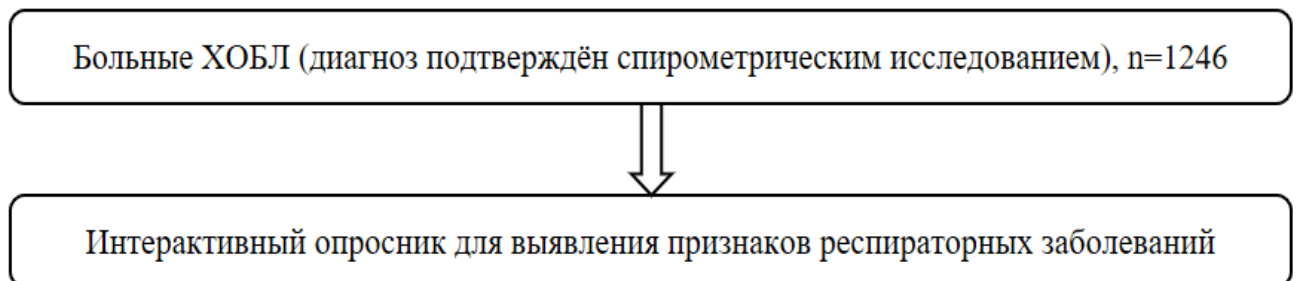


Рисунок 2.3. Общий план 2-го этапа исследования.

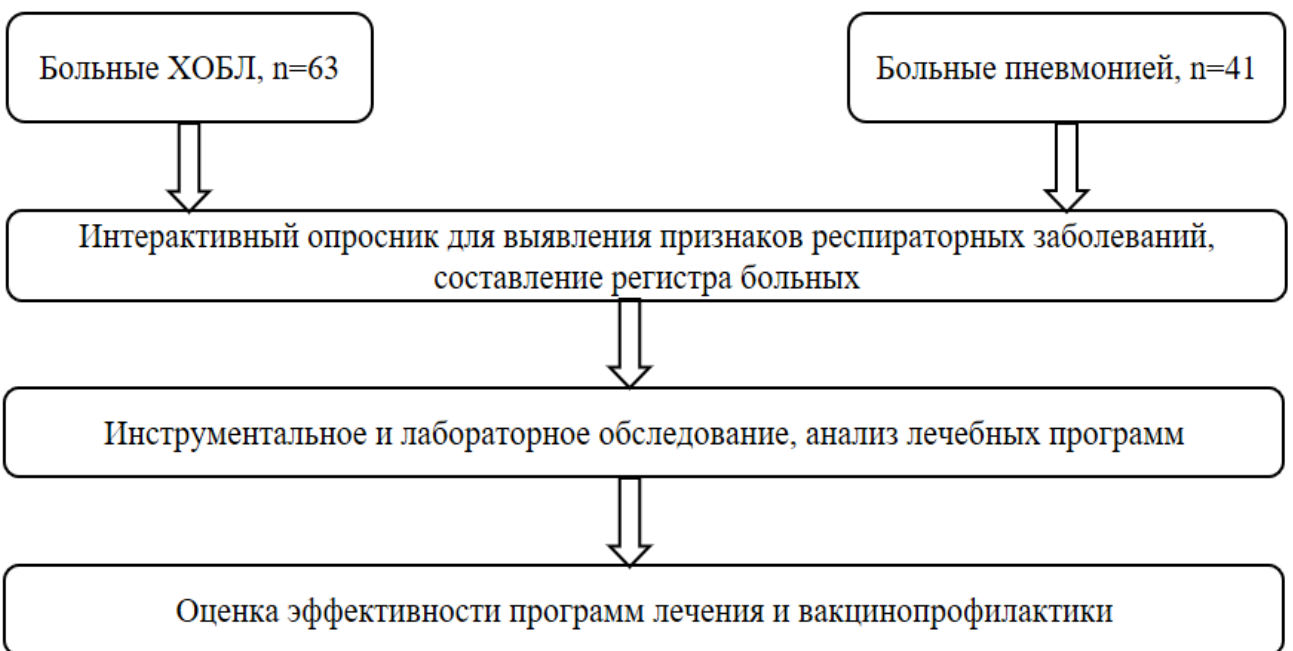


Рисунок 2.4. Дизайн 2-го этапа исследования (части 3 и 4).



Исследование выполнено с использованием дистанционных технологий – методов теле- и электронной медицины, включая работу с данными, размещёнными в Единой информационно-аналитической системе (программа ПроМед) в 2017-2019 гг. [77]. Клиническими базами для проведения исследования стали: ФГБНУ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва; ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница № 4 г. Перми», Пермский гарнизонный военный госпиталь Министерства обороны Российской Федерации. Выбор Пермского края обусловлен хорошо развитой информационной системой здравоохранения, а также активной вакцинопрофилактикой гриппа и пневмококковой инфекции.

В соответствии с дизайном научного исследования, первым этапом являлась разработка методологии интерактивного опроса и автоматического составления регистра больных. Для решения поставленной задачи проведено сравнительное одномоментное исследование с включением 219 пациентов, среди которых – 30 больных тяжёлым течением хронической обструктивной болезни лёгких, 28 больных средне-тяжёлым и тяжёлым течением бронхиальной астмы, 41 больной внебольничной пневмонией и 120 практически здоровых лиц. В указанных группах проведена оценка разнообразия характеристик симптомов одышки и кашля с целью выделения наиболее характерных для каждого заболевания паттернов этих признаков.

Далее, для сравнительного анализа двух методов численной оценки выраженности симптомов заболевания, выполнена дополнительная оценка одышки с использованием валидированной шкалы оценки тяжести одышки по Боргу [171, 192] в сравнении с методом, предложенным проф. В.Ю. Мишлановым и соавт. (2011, 2018). В исследование включены 30 больных хронической обструктивной болезнью лёгких, госпитализированных в пульмонологическое отделение клиники в связи с обострением.

На втором этапе проведено популяционное исследование со случайным вариантом включения больных, что предусматривало возможность оценки выполнения программы обследования, в соответствии с Приказом Министерства

здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2012 № 1344н «Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения» (утратил силу после опубликования приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.03.2019 № 173н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»).

Проведён анализ электронного автоматически заполняемого регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких в Пермском крае за 2017-2019 год, а также проспективное исследование эффективности современной программы лечения и вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и гриппа больных хронической обструктивной болезнью лёгких с использованием электронного клинического регистра в Октябрьском районе Пермского края.

Выполнен анализ частоты применения различных лечебных программ в зависимости от клинического варианта течения (группы, фенотипа) заболевания.

На заключительном этапе обследован 41 больной пневмонией, у которых проанализированы клинические, рентгенологические и лабораторные данные. 19 пациентов были предварительно вакцинированы против пневмококковой инфекции и гриппа. Вторая группа, сопоставимая по полу (все обследованные – мужчины) и возрасту, не получала профилактической вакцинации. Результаты обследования двух групп были сопоставлены.

В соответствии с действующими нормативными актами, декларацией прав человека, всем больным, принявшим личное участие в исследовании, было предложено заполнить лист информированного согласия. Дизайн исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБНУ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук (протокол от 22.12.2017 № 119).

## **2.2. Клинический материал исследования**

В первой части исследования в сравнительный анализ были включены больные хронической обструктивной болезнью лёгких, бронхиальной астмой, внебольничной пневмонией и практически здоровые лица. Группы больных хронической обструктивной болезнью лёгких, бронхиальной астмой и

практически здоровых лиц были сопоставимы по возрасту и половому составу, больные внебольничной пневмонией отличались от других групп по возрасту, но имели сопоставимые данные в сравнительном исследовании двух групп больных внебольничной пневмонией (Таблица 2.1.).

Таблица 2.1. Характеристика обследованных больных и практически здоровых лиц, включённых в сравнительный анализ.

Параметры	ХОБЛ (n=30)	БА (n=28)	Пневмония (n=41)	Здоровые (n=120)
Мужской пол	81,6%	68,7%	80,2%	67,0%
Женский пол	18,4%	31,3%	9,8%	33,0%
Возраст (лет)	56,7±14,01 Me 57,5 (48,5; 65,0)	45,8±15,54 Me 49,5 (31,5; 54,5)	28,9±12,51 Me 23,0 (19,0; 40,0)	44,9±13,7 47,2 (22,0; 61,0)
Длительность заболевания	8,4±3,8 Me 3,5 (2,0; 13,1) лет	12,8±5,1 Me 12,6 (5,6-39,4) лет	10,6±11,7 Me 6,0 (5,0; 11,0) дней	—

На втором этапе в исследование были включены 1246 больных хронической обструктивной болезнью лёгких из 57 различных медицинских организаций Пермского края. Регистр больных ХОБЛ, разработанный для персонального учёта, включал 45 показателей, в т.ч. данные о наиболее существенных клинических и фенотипических признаках, сопутствующих заболеваниях, контролирующих заболевание лекарственных препаратах и вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции и гриппа.

Средний возраст больных хронической обструктивной болезнью лёгких составил 66,6 лет, включая пациентов от 31 до 80 лет, среди них 72% были лица мужского пола (Таблица 2.2.).

Таблица 2.2. Основные характеристики больных ХОБЛ, включённых в регистр.

Параметры	Группа больных ХОБЛ (n=1246)
Мужской пол	72%
Женский пол	28%
Возраст	66,7±10,17
Длительность заболевания	10,9±2,7

Для оценки эффективности современных программ лечения и вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и гриппа больных хронической обструктивной болезнью лёгких обследованы в динамике с интервалом в 1 год 63 пациента Октябрьского района Пермского края. Среди них 57 мужчин и 6 женщин в возрасте от 37 до 88 лет.

При анализе течения внебольничной пневмонии в зависимости от предупредительной вакцинации (Таблица 2.3.), больные пневмонией были представлены лицами мужского пола в возрасте 15-31 года. При этом группа 1 – больных, подвергнутых вакцинопрофилактике, в количестве 19 человек, имела средний возраст  $19,9 \pm 2,50$  лет, а группа 2 – больных, не прошедших вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа, в количестве 22 человека, средний возраст  $22,3 \pm 6,63$  года.

Таблица 2.3. Характеристика больных внебольничной пневмонией, включённых в сравнительное исследование в зависимости от вакцинации и схемы лечения.

Параметры	Группа 1 (n=19)	Группа 2 (n=22)
Мужской пол	19	14
Женский пол	0	8
Возраст	18-29	18-31
Длительность заболевания	$8,8 \pm 4,1$ Ме 6,0 (5,0; 13,0) дней	$11,6 \pm 7,7$ Ме 8,0 (5,0; 21,0) дней

Обследованы 120 практически здоровых волонтеров, подвергнутых интерактивному опросу с целью выявления признаков респираторных заболеваний, при выявлении которых проводилось углублённое обследование с целью подтверждения диагноза. Половина практически здоровых лиц имела возраст 19-25 лет, другая половина – 41-64 года. Обе группы были сопоставимы по полу с небольшим преобладанием лиц мужского пола (Таблица 2.4.).

Таблица 2.4. Характеристика практически здоровых лиц.

Параметры	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=60)
Мужской пол	59,1	74,5%
Женский пол	40,9	25,5%
Возраст	19-24	40-64

Сравнительный анализ частоты выявления признаков нарушений функции респираторной системы методом интерактивного опроса не выявил значимых различий в зависимости от возраста.

### **2.3. Методы исследования**

Все больные были обследованы клинически, включая процедуру опроса, осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации. В зависимости от нозологической формы, дополнительные инструментальные и лабораторные методы различались в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями и клинико-статистическими группами [17, 44, 68, 69, 71, 72, 74, 99, 100].

Диагноз хронической обструктивной болезни лёгких устанавливался, согласно критериям, указанным в Федеральных клинических рекомендациях, составленных Российским респираторным обществом (2018) [100]. Учитывались такие клинические признаки, как длительный кашель с трудноотделяемой мокротой, одышка прогрессирующего характера в течение ряда лет, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Применялись физикальные методы, позволяющие выявить особенности положения больного, вовлечение вспомогательной дыхательной мускулатуры, признаки гипервоздушности грудной клетки, диффузный цианоз в случаях дыхательной недостаточности и другие симптомы. Основным критерием считали функциональные изменения, прежде всего, снижение соотношения ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ менее 0,7. Косвенными признаками хронической обструктивной болезни лёгких считали рентгенологические данные (компьютерная томография), указывающие на диффузный перибронхиальный пневмосклероз и наличие признаков центрилобулярной эмфиземы.

Диагноз бронхиальной астмы подтверждали спирометрически на основании рекомендованных критериев [99].

Специальными методами диагностики были составленные опросники: интерактивные или на бумажном носителе (для изучения частоты выявления клинических симптомов).

Интерактивный опросник программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» для выявления и автоматического анализа клинических признаков респираторных заболеваний состоит из 211 вопросов, последовательность и количество которых, использованное в каждом конкретном клиническом случае, может варьировать и определяется ведущими клиническими проблемами и задачами обследования больного [52]. Вопросник детализирует информацию, разделённую на 21 рубрику в соответствии с основными клиническими проблемами больного.

Основными вопросами проблемного уровня были следующие:

1. Кашель;
2. Одышка;
3. Удушье (крайняя степень выраженности одышки);
4. Боль в правой или левой половине грудной клетки при глубоком дыхании;
5. Боль в грудной клетке, связанная с дыханием;
6. Боль за грудиной, не связанная с дыханием;
7. Колющие боли в области сердца;
8. Насморк;
9. Заложенность носа;
10. Чихание;
11. Зуд в носу;
12. Боль в горле при глотании;
13. Повышение температуры тела;
14. Снижение массы тела;
15. Потливость;
16. Головная боль;
17. Наследственность;
18. Факторы риска: курение;
19. Факторы риска: перенесенное ранее воспаление лёгких;

20. Факторы риска: частые простудные заболевания;

21. Основные показатели здоровья.

В случае выбора какой-либо клинической проблемы, программа интерактивного опроса предлагала углублённое изучение данного клинического признака. Количество дополнительных вопросов варьировало в зависимости от выбранной проблемы.

После окончания интерактивного теста программа автоматически определяла результат в виде таблицы предварительных заключений с указанием степени вероятности в процентах от максимального количества баллов по данному клиническому синдрому.

Возможности программы позволяли провести анализ в отношении следующих синдромных диагнозов:

1. Бронхитический синдром;
2. Бронхообструктивный синдром;
3. Лёгочно-плевральный синдром;
4. Синдром ринита;
5. Атопический синдром;
6. Синдром лихорадки (общий интоксикационный синдром);
7. Центральный синдром (синдром вегетативной дистонии).

Кроме представленного выше интерактивного автоматизированного опросника были использованы известные опросники для контроля симптомов респираторных заболеваний. В т.ч. для оценки выраженности симптомов ХОБЛ использована шкала mMRC [100] (Таблица 2.5.) и валидированная шкала оценки восприятия одышки по Боргу [172, 193] (Таблица 2.6.).

В исследовании использованы шкалы и алгоритмы оценки прогноза у больных внебольничной пневмонией, определения критериев госпитализации в ОРИТ и выявления органной дисфункции CURB-65 (Таблица 2.7.), SMART-COP [116] (Таблицы 2.8., 2.9.), PORT [17, 113, 154, 157] (Таблицы 2.10., 2.11.).

Таблица 2.5. Шкала оценки выраженности одышки mMRC.

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке.
1	лёгкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму.
2	средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе.
3	тяжёлая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности.
4	очень тяжёлая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь.

Таблица 2.6. Шкала оценки восприятия одышки по Боргу.

Баллы	Описание
0	Никакой одышки
0,5	Чрезвычайно малая (еле заметная)
1	Очень малая
2	Малая (лёгкая)
3	Средняя
4	Достаточно большая
5	Большая (тяжёлая)
6	–
7	Очень тяжёлая
8	–
9	–
10	Необычайно тяжёлая (почти максимальная)
*	Максимальная

Таблица 2.7. Шкала оценки риска неблагоприятного исхода пневмонии CURB-65.

Симптомы и признаки	Баллы
С – нарушение сознания	1
U – азот мочевины крови > 7 ммоль/л	1
R – ЧДД > 30/мин.	1
B – систолическое АД < 90 или диастолическое АД < 60 мм рт. ст.	1
65 – возраст > 65 лет	1
Общее количество баллов	



Таблица 2.8. Шкала SMART-COP/SMART-CO [116].

Аббревиатура	Оцениваемые параметры	Баллы
S	систолическое АД < 90 мм рт. ст.	2
M	мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК	1
A	содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
R	ЧДД > 25/мин в возрасте < 50 лет, > 30/мин в возрасте > 50 лет	1
T	ЧСС > 125/мин	1
C	нарушение сознания	1
O	оксигенация: PaO <sub>2</sub> * < 70 мм рт. ст. или SpO <sub>2</sub> < 94% или PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 333 в возрасте < 50 лет; PaO <sub>2</sub> * < 60 мм рт. ст. или SpO <sub>2</sub> < 90% или PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 в возрасте > 50 лет.	2
P	pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее количество баллов		

Таблица 2.9. Интерпретация шкалы SMART-COP.

Общее количество баллов	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0	Очень низкий риск
1	Низкий риск (1 из 20)
2	Средний риск (1 из 10)
3	Высокий риск (1 из 6)
>4	Высокий риск (1 из 3)

Российское респираторное общество рекомендует использование шкалы CURB-65 (или CRB-65) для определения показаний для госпитализации пациентов с ВП. Наличие 0-1 баллов указывает на возможность лечения в амбулаторных условиях, 2-х баллов – на необходимость госпитализации (кратковременно) или амбулаторного лечения под наблюдением, и 3 или более баллов на необходимость неотложной госпитализации (возможно в ОРИТ) в связи с высоким риском (около 22%) летального исхода [17].

**Функциональная диагностика.** Исследование функции внешнего дыхания проводилось спирометрически в соответствии с Методическими рекомендациями Российского респираторного общества [43]. В условиях ФГБНУ «Центральная клиническая больница» РАН использовался спирометр марки Shiller (производство Швейцария). В условиях ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница № 4 г. Перми» применялся спирометр марки Microlab

(производство Великобритании). В других лечебных учреждениях для оценки состояния больных ХОБЛ, включённых в регистр Пермского края, использовались различные модели спирометров, позволяющие определить соотношение ОФВ1 / ФЖЕЛ и провести бронходилатационный тест.

Таблица 2.10. Шкала PORT (PSI). Балльная оценка факторов риска неблагоприятного прогноза.

Параметр	Расчёт балльной оценки
Демографические характеристики:	
Мужчина	возраст (лет)
Женщина	возраст (лет) – 10
Пребывание в доме престарелых / учреждении длительного ухода	+ 10
Сопутствующие заболевания:	
Злокачественное новообразование	+ 30
Серьёзные хронические заболевания печени	+ 20
Застойная сердечная недостаточность	+ 10
Цереброваскулярные заболевания	+ 10
Серьёзные хронические заболевания почек	+ 10
Физикальные признаки:	
Нарушение сознания	+ 20
Частота дыхания > 30/мин	+ 20
Систолическое давление < 90 мм рт.ст.	+ 20
Температура < 35°C или > 40°C	+ 15
Пульс > 125/мин	+ 10
Лабораторные и рентгенологические данные:	
pH артериальной крови < 7,35	+ 30
Мочевина сыворотки крови > 10,7 ммоль/л	+ 20
Натрий сыворотки крови < 130 ммоль/л	+ 20
Глюкоза сыворотки крови > 14 ммоль/л	+ 10
Гематокрит < 30%	+ 10
PaO <sub>2</sub> < 60 мм рт.ст. или SaO <sub>2</sub> < 90%	+ 10
Плевральный выпот	+ 10

Таблица 2.11. Классы риска и клинический профиль больных с внебольничной пневмонией.

Класс риска	I	II	III	IV	V
Число баллов	-	< 70	71–90	91–130	> 130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения	Амбулаторно	Амбулаторно	Кратковременная госпитализация	Стационар	Стационар (ОРИТ)

Спирометрические тесты оценивались согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества [43, 100]. Выполняли бронходилатационный тест с сальбутамолом 400 мкг. Препарат ингалировали с использованием дозированного аэрозольного ингалятора и спейсера. Тест считали положительным при увеличении ОФВ<sub>1</sub> на 12% и более, и увеличении в абсолютном значении более 200 мл. Изменение показателя «коэффициент бронхиальной дилатации» – КБД – рассчитывали согласно формуле 2.1.:

$$\text{КБД} = \text{ОФВ}_{1 \text{ после}} (\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} (\text{мл}) / \text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} (\text{мл}) \times 100\%. \quad (2.1.)$$

Всем больным хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией определяли SpO<sub>2</sub> – суррогатный показатель, отражающий содержание кислорода в тканях.

**Рентгенологическое исследование** входило в обязательный план обследования всех больных респираторными заболеваниями. Выполняли рентгенографию грудной клетки в прямой и боковой проекциях (обязательно у больных внебольничной пневмонией) или флюорографию у больных хронической обструктивной болезнью лёгких, бронхиальной астмой и практически здоровых лиц. Критериями внебольничной пневмонии считали рентгенологически подтверждённые случаи.

**Клиническая картина** соответствовала типичным признакам поражения нижних дыхательных путей и чаще проявлялась кашлем с отделением мокроты, симптомами интоксикации с повышением температуры тела и/или общей слабостью, реже ознобом, чувством жара, потливостью, головной болью. Боль в грудной клетке, появляющаяся в связи с актом дыхания, отмечена только у отдельных больных. Рентгенологические данные были представлены инфильтративными тенями, нарушением структурности корня на стороне поражения, другими проявлениями [28].

## 2.4. Программы лечения больных

Лечение больных хронической обструктивной болезнью лёгких осуществлялось по следующим основным программам [101]:

1. Применение только коротко действующих бронхолитиков для купирования симптомов заболевания «по требованию». Использовались сальбутамол 100 мкг в одной дозе в форме дозированного аэрозольного ингалятора или комбинированное лекарственное средство фенотерол / ипратропия бромид 100/20 мкг в форме дозированного аэрозольного ингалятора. Лекарственные средства использовались пациентами самостоятельно в режиме «по требованию» в количестве от 2 до 10 доз в сутки.

2. Монотерапия антихолинергическим лекарственным средством длительного действия. Применяли тиотропия бромид 18 мкг в сутки в виде порошка в капсулах для ингаляций, который назначали 1 раз в сутки в утренние часы. В единичных случаях был использован тиотропия бромид в форме аэрозоля с медленным высвобождением 2 дозы по 2,5 мкг однократно в утренние часы, а также гликопирроний в виде порошка для ингаляций по 50 мг 1 раз в день утром.

3. Двойная бронходилатирующая терапия в нескольких вариантах: одновременное применение отдельных лекарственных средств: тиотропия бромида 18 мкг в сутки или гликопиррония 50 мг в сутки однократно в комбинации с индакатеролом 150 мг в сутки однократно или формотеролом 4,5 мкг в 2 раза в сутки. Более половины пациентов, получавших двойную бронхолитическую терапию, принимали оба лекарственных средства в едином ингаляторе в виде фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (150 / 50 мкг) 1 раз в сутки, олодотерол / тиотропия бромид (2,5 / 2,5 мкг) 2 дозы 1 раз в сутки, или вилантерол / умеклидиний (25 / 125 мкг) 1 раз в сутки.

4. Комбинированные лекарственные средства, содержащие ингаляционный глюкокортикоид и  $\beta$ -2-агонист длительного действия: сальметерол / флутиказона пропионат (25 / 125 мкг 2 дозы 2 раза в день), формотерол / будесонид (4,5 / 160 мкг 2 дозы 2 раза в день).

5. Тройные комбинации ингаляционного глюкокортикоида,  $\beta$ -2-агониста длительного действия и антихолинергического препарата длительного действия. Чаще других комбинация была представлена тиотропия бромидом 18 мкг 1 раз в сутки + сальметерол / флутиказона пропионатом (25 / 125 мкг 2 дозы 2 раза в день) или + формотерол / будесонид (4,5 / 160 мкг 2 дозы 2 раза в день).

Монотерапия длительно действующими  $\beta$ -2-агонистами проводилась у единичных пациентов, которые были исключены из исследования.

## 2.5. Статистические методы

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0. [35]. Перед выполнением анализа полученных результатов выполнялась проверка распределения учитываемых признаков. Количественные данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения в случаях правильного распределения признака ( $M \pm \sigma$ ), или в виде медианы ( $Me$ ) и статистического размаха (10% и 90% перцентилей) в случаях неправильного распределения.

Достоверность различий показателей в группах оценивали с помощью  $t$ -критерия, для независимых групп: критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и хи-квадрат, для зависимых групп –  $T$ -критерий Вилкоксона, определяли отношение шансов развития клинического события.

Для выявления взаимосвязей между показателями применяли метод непараметрического анализа ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). По силе корреляционную связь оценивали как сильную – при значении  $r_s$  от 1,0 до 0,7, среднюю – при  $r_s$  от 0,7 до 0,3 и слабую – при  $r_s$  от 0,3 до 0,0.

Определение отношения шансов (ОШ) выполняли по формуле 2.2.:

ОШ = шанс события в группе наблюдения / шанс события в группе контроля (2.2.)

За уровень статистической достоверности принимали  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИКИ СТРУКТУРИРОВАННОГО ИНТЕРАКТИВНОГО ОПРОСА ДЛЯ АВТОМАТИЗАЦИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ФОРМИРОВАНИЯ РЕГИСТРОВ БОЛЬНЫХ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

#### **3.1. Диагностическая эффективность симптомов и клинических признаков у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией**

Задачей исследования была попытка разработки принципов интерактивного опроса для решения вопросов дифференциальной диагностики, классификации и динамического наблюдения больных пульмонологического профиля. Результаты опроса больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких, внебольничной пневмонией и практически здоровых лиц показали, что одновременно имеются две особенности, влияющие на точность медицинского заключения: значительная вариабельность симптомов заболевания у больных одной и той же нозологической формой в зависимости от степени тяжести заболевания, а также присутствие похожих симптомов у больных с различными респираторными заболеваниями.

В предварительном исследовании приняли участие 30 больных тяжёлым течением хронической обструктивной болезни лёгких, 28 больных среднетяжёлым и тяжёлым течением бронхиальной астмы, 38 больных внебольничной пневмонией и 120 практически здоровых лиц. Мы исследовали распространённость основных респираторных симптомов с детализацией их проявлений с помощью респираторного опросника «Электронная поликлиника».

Прежде всего необходимо отметить, что внутри группы практически здоровых лиц нами не установлено различий в частоте выявления респираторных нарушений в зависимости от возраста. Группа практически здоровых лиц была разделена на 2 подгруппы по 60 человек, сопоставимые по половому составу.

Оказалось, что такие функциональные расстройства (симптомы) как кашель, заложенность носа имеют тенденцию к преобладанию в группе молодых, но достоверных различий ни по одному признаку получено не было.

Анализ частоты выявления симптомов среди больных респираторными заболеваниями.

**Одышка.** Это наиболее частый симптом у больных хронической обструктивной болезнью лёгких, но выявляемый также при бронхиальной астме, внебольничной пневмонии, других заболеваниях органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и системных поражениях организма [16, 184, 195]. Интересно, что ряд авторов, проанализировавших распространённость отдельных респираторных симптомов у больных хронической обструктивной болезнью лёгких в г. Санкт-Петербурге, установили их низкую прогностическую значимость в диагностике заболевания [57]. Данные их исследования показали чувствительность и специфичность одышки 54,6% (95%ДИ 44,8–64,1%) и 62,4% (95%ДИ 59,7–65,0%) соответственно, при положительном прогностическом значении 10,7% (95%ДИ 8,2–13,5%) и негативном прогностическом значении 94,3% (95%ДИ 92,6–95,8%). Наши исследования подтверждают высокую частоту распространённости одышки у больных хронической обструктивной болезнью лёгких и бронхиальной астмой, в отличие от больных внебольничной пневмонией (Таблица 3.1.).

Результаты опросов, представленные в таблице, показывают, что чаще других особенностей одышки у больных бронхиальной астмой выявлены: «тяжёлая одышка», «ночная», «утренняя», «приступообразная», «одышка, требующая приёма бронхолитиков», что указывает на особенности вербальной характеристики симптома одышки, называемого часто «языком одышки». У больных хронической обструктивной болезнью лёгких одышка чаще, чем у больных бронхиальной астмой носила характер умеренной с нарушением выдоха, возникала или усиливалась при выполнении физической нагрузки, уменьшалась после её прекращения.

Таблица 3.1. Оценка вариабельности вербальной характеристики симптома одышки («языка одышки») у больных респираторными заболеваниями.

Группы наблюдения	БА (n=28)	ХОБЛ (n=30)	Пневмония (n=41)	Здоровые (n=120)
Одышка	92,9% (Sp 63,2%)'	95,8%'	36,8%	25%
«Тяжёлая» одышка (в покое)	<b>78,6%</b> (Sp 94,7%)'#	<b>8,3%</b>	5,3%	0%
Умеренная одышка	<b>21,4%</b>	<b>87,5%</b> (Sp 86,8)*'	13,2%	0%
Одышка при физической нагрузке	<b>32,1%</b> '	<b>75%</b> (Sp 77,8)*'	10,5%	22,2%
Одышка, исчезающая после прекращения физической нагрузки	<b>14,3%</b>	<b>41,6%*</b> '	2,6%	18,7%
Ночная одышка	<b>64,3%</b> (Sp 81,3%)#'	<b>25%</b>	15,8%	18,7%
Утренняя одышка	<b>89,3%</b> (Sp 86,9%)#'	<b>20,8%</b>	13,1	7,5%
Приступообразная одышка	89,3% (Sp 73,7%)'	91,6%'	26,3	22,2%
Одышка, сопровождаемая хрипами	39,3%'	37,5%'	10,5%	0%
Одышка с затруднением выдоха	<b>42,9%</b>	<b>70,8%</b> (Sp 78,9%)*'	21,1%	11,1%
Одышка, требующая приёма бронхолитиков	<b>85,7%</b> (Sp 97,4)#'	<b>62,5%</b> (Sp 97,4%)'	2,6%	0%

\* – достоверные отличия от больных БА ( $p < 0,05$ );

# – достоверные отличия от больных ХОБЛ ( $p < 0,05$ );

' – достоверные отличия от больных ВП ( $p < 0,05$ ).

Выделение жирным шрифтом – достоверные различия между группами больных БА и ХОБЛ;

Выделение курсивом – достоверные различия между группами больных ХОБЛ и ВП

Sp – специфичность признака в сравнении с группой практически здоровых.

Однако частота выявления перечисленных признаков существенно различалась не только между группами больных, но и в зависимости от степени тяжести заболевания, особенно такие характеристики, как «любое упоминание одышки», «умеренная одышка», «приступообразная», «одышка с затруднением выдоха», «одышка, требующая приёма бронхолитиков» (Таблица 3.2.).

С учётом чувствительности указанных симптомов можно составить характерные паттерны бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких (Таблица 3.3.), но наличие одышки не может быть надёжным маркером пневмонии по причине невысокой распространённости данного признака. Наиболее специфичными признаками хронической обструктивной



болезни лёгких (особенностями «языка одышки») были «ночная», «утренняя», «одышка при физической нагрузке», «одышка, требующая приёма бронхолитиков», но по отношению к другим распространённым патологическим состояниям, например хронической сердечной недостаточности, ночные эпизоды, а также «одышка при физической нагрузке» могут терять свою специфичность [16].

Таблица 3.2. Оценка частоты выявления симптомов у больных различной тяжестью ХОБЛ.

Группы наблюдения	1. ХОБЛ II (n=12)	2. ХОБЛ III-IV (n=12)	3. Здоровые (n=120)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Одышка	<b>62,8%</b>	<b>97,5%</b>	<b>25%</b>	<b>0,0445</b>	<b>0,0065</b>	<b>&lt;0,0001</b>
«Тяжёлая» одышка (в покое)	14,8%	38,3%	0%	0,2059	<0,0001	<0,0001
Умеренная одышка	<b>43,4%</b>	<b>98,1%</b>	<b>0%</b>	<b>0,0075</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Одышка при физической нагрузке	71,2%	79%	22,2%	0,6629	0,0004	<0,0001
Одышка, исчезающая после прекращения физической нагрузки	32,8%	56,6%	18,7%	0,2535	0,2463	0,0031
Ночная одышка	16,7%	38,2%	18,7%	0,2506	0,8652	0,1129
Утренняя одышка	9,2%	31,1%	7,5%	0,1948	0,8331	0,0093
Приступообразная одышка	<b>6,4%</b>	<b>96,5%</b>	<b>22,2%</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,2005</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Одышка, сопровождаемая хрипами	13,9%	42,7%	0%	0,1316	0,0001	<0,0001
Одышка с затруднением выдоха	<b>19,3%</b>	<b>87,5%</b>	<b>11,1%</b>	<b>0,0029</b>	<b>0,4035</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Одышка, требующая приёма бронхолитиков	<b>7,5%</b>	<b>84,6%</b>	<b>0%</b>	<b>0,0010</b>	<b>0,0031</b>	<b>&lt;0,0001</b>

\* Выделение жирным шрифтом – достоверные различия между группами больных ХОБЛ-II и ХОБЛ-III (по спирометрической классификации).

Таблица 3.3. Наиболее частые паттерны характеристик одышки у больных БА и ХОБЛ.

БА	ХОБЛ
Наличие одышки	Наличие одышки
«Тяжёлая» одышка (в покое)	«Умеренная одышка»
Ночная одышка	Одышка при физической нагрузке
Утренняя одышка	Одышка с затруднением выдоха
Приступообразная одышка	Приступообразная одышка
Одышка, требующая приёма бронхолитиков	Одышка, требующая приёма бронхолитиков

Кроме этого выяснилось, что не все пациенты знают о необходимости применения бронхолитиков при первых симптомах бронхообструктивного заболевания, что снижает ценность этого признака в случаях первичной диагностики.

Очевидно, что одышка у больных бронхиальной астмой отличается тяжёлым течением, ночными и утренними проявлениями, чаще всего приступообразного характера, с потребностью в бронхолитиках для неотложной помощи, или собственно фактом наличия одышки.

**Кашель.** Аналогичный подход позволяет выделить наиболее существенные особенности кашля (Таблица 3.4.).

Таблица 3.4. Оценка вариабельности симптома кашля у больных респираторными заболеваниями.

Группы наблюдения	БА (n=28)	ХОБЛ (n=30)	Пневмония (n=41)	Здоровые (n=120)
Наличие кашля	<b>67,9%</b>	<b>95,8%</b> (Sp 15,8%)*	84,2%*	20,0%
«Сухой» кашель или количество мокроты менее 30 мл	67,9% (Sp 23,7%)	54,2%	76,3%	20,0%
Количество мокроты до 100 мл в сутки	<b>0%</b>	<b>33,3%*'</b>	7,9%	0%
Ночной кашель	57,1%	79,2% (Sp 47,4%)'	52,6%	8%
Кашель в течение нескольких дней	17,9%	16,7%	65,8% (Sp 82,1%)#*	2,5%
Кашель в течение 1-2 мес.	<b>7,1%</b>	<b>33,3%*'</b>	7,9%	0%
Кашель с детских лет	<b>64,3%</b> (Sp 85%)#'	<b>12,5%</b>	2,6%	15,0%
Эффективность бронхолитиков	96,4% (Sp 47,4%)'	90,0%'	52,6%	17,5%

\* – достоверные отличия от больных БА ( $p < 0,05$ );

# – достоверные отличия от больных ХОБЛ ( $p < 0,05$ );

' – достоверные отличия от больных ВП ( $p < 0,05$ ).

Выделение жирным шрифтом – достоверные различия между группами больных БА и ХОБЛ;

Выделение курсивом – достоверные различия между группами больных ХОБЛ и ВП

Sp – специфичность признака в сравнении с группой практически здоровых.

Обращает внимание то, что большинство характеристик этого распространённого симптома бронхообструктивных заболеваний оказались малоспецифичными для хронической обструктивной болезни лёгких или бронхиальной астмы. Исключение составляет длительный анамнез по симптому

сухого кашля и начало заболевания в раннем детстве, что характерно для больных бронхиальной астмой, длительность кашля с экспекторацией мокроты в течение 1-2 месяцев – для больных хронической обструктивной болезнью лёгких, появление кашля в течение последних дней – для больных внебольничной пневмонией, а также кашель, сопровождаемый отделением большого количества мокроты (до 100 мл в сутки) более специфичен для хронической обструктивной болезни лёгких. Но чувствительность особенностей кашля, как признака определённых заболеваний органов дыхания, невелика.

В Таблице 3.5. представлены паттерны самых частых характеристик кашля у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией.

Таблица 3.5. Наиболее частые паттерны характеристик кашля у больных БА, ХОБЛ и внебольничной пневмонией.

БА	ХОБЛ	Пневмония
Наличие кашля	Наличие кашля	Наличие кашля
«Сухой» кашель или количество мокроты менее 30 мл	«Сухой» кашель или количество мокроты менее 30 мл	«Сухой» кашель сменяется появлением небольшого количества мокроты
Кашель с детских лет, ночной кашель	Ночной кашель	Ночной кашель
Эффективность бронхолитиков	Эффективность бронхолитиков	Эффективность бронхолитиков

Наиболее сложной представляется диагностика заболеваний паренхимы лёгких и плевры, так как специфичные симптомы – боль в грудной клетке, внезапная одышка инспираторного характера – встречаются достаточно редко. С точки зрения клинической диагностики это обстоятельство указывает на необходимость включения в анализ большего количества возможных симптомов, и влияет на увеличение общего количества вопросов для больных определённой группой заболеваний.

Таким образом, проведённый анализ частоты выявления симптомов среди трёх актуальных респираторных заболеваний продемонстрировал низкую, с диагностической точки зрения, информативность отдельных, даже высокоспецифичных симптомов. Вероятно, мониторинг отдельных симптомов

более подходит для оценки динамики течения заболевания под влиянием лечения, чем для первичной диагностики. В этом выводе можно отметить соответствие более ранним публикациям [57].

### **3.2. Многофакторная модель синдромного диагноза у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией**

Учитывая ненадёжность какого-либо одного клинического признака – симптома заболевания, возникает целесообразность объединения нескольких симптомов, имеющих общий патогенез, в синдромный предварительный диагноз [104]. Например, сочетание определённых характеристик одышки и кашля характерно для бронхообструктивного синдрома, а сочетание кашля и экспекторации мокроты – для бронхитического [109, 75].

Для проверки гипотезы о высокой специфичности и чувствительности синдромного принципа для математического анализа в рамках дифференциальной диагностики респираторных заболеваний мы применили метод объединения патогенетически связанных симптомов в строго ограниченные количественно перечни (ряды клинических признаков) [46], Таблица 3.6. Для стандартизации диагностической методики мы приняли решение о выявлении того или иного синдрома при наличии не менее 50% от общего числа признаков, указанных в Таблице 3.6. Отдельные симптомы, если их общее количество в известном синдромном перечне составляет менее 50% от общего числа, считали недостаточным фактом для диагностики того или иного синдрома.

В Таблице 3.7. представлены результаты частоты выявления синдромов у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией. Они демонстрируют, с одной стороны, чёткие различия между бронхообструктивными заболеваниями и внебольничной пневмонией в частоте выявления бронхообструктивного синдрома, лёгочно-плеврального, общего интоксикационного синдрома, ринита, атопического

синдрома. С другой, синдромный метод, основанный на количественном учёте 50% суммы признаков, позволяет определить дифференциальные критерии между больными бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких с использованием таких дифференциальных синдромных критериев, как наличие бронхитического синдрома, дыхательной недостаточности, более специфичных для хронической обструктивной болезни лёгких, напротив – ринит, атопический синдром специфичны для больных бронхиальной астмы.

Таблица 3.6. Группировка распространённых симптомов в клинические синдромы.

Наименование синдрома	Перечень включённых симптомов (клинических признаков)
Бронхитический	Кашель, преимущественно в дневные часы; Отделение мокроты
Бронхообструктивный	Кашель, преимущественно ночью или в утренние часы, сухой или с малым количеством мокроты; Одышка приступообразная, чаще ночью или в утренние часы; Приступы удушья ночью или в утренние часы; Одышка при физической нагрузке, уменьшающаяся после её прекращения; Чувство сдавления грудной клетки; Хрипы (свистящие) в грудной клетке.
Лёгочно-плевральный	Боль в одной половине грудной клетке, усиливающаяся при глубоком вдохе или при дыхании; Одышка по типу нехватки воздуха, усиливающаяся при физической нагрузке; Общая слабость; Снижение физической активности и переносимости физической нагрузки; Острое (внезапное) начало заболевания.
Общий интоксикационный синдром	Повышение температуры тела; Мышечные боли; Суставные боли; Общая слабость; Снижение работоспособности или переносимости физической нагрузки; Головная боль в лобной и теменных областях; Сердцебиение; Одышка по типу нехватки воздуха.
Дыхательная недостаточность	Одышка любого характера; Снижение работоспособности или переносимости физической нагрузки; Снижение физической активности; Сердцебиение; Головные боли неопределенной локализации; Нарушение ночного сна.

Таблица 3.6. Группировка распространённых симптомов в клинические синдромы (продолжение).

Наименование синдрома	Перечень включённых симптомов (клинических признаков)
Атопический	Наличие родственников, больных аллергическими заболеваниями; Аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит, крапивница, др.) в детстве у больного; Реакции в виде чихания, заложенности носа, выделений из носа, зуда в носу при контакте с определёнными веществами или в определённой обстановке (дома, в овощных ямах или подвалах, в поле или в лесу в период цветения растений, при контакте с животными); Реакции в виде кожного зуда, покраснения, припухлости или шелушения кожи при контакте с определёнными веществами или возникающие спонтанно; Непереносимость определенных пищевых продуктов или лекарственных препаратов
Ринит	Периодическое чихание; Заложенность носа; Выделения из носа; Зуд в носу

Таблица 3.7. Частота выявления синдромов респираторных заболеваний у больных БА, ХОБЛ и внебольничной пневмонией.

Синдромы респираторных заболеваний	Группы наблюдения			
	БА (n=28)	ХОБЛ (n=30)	Пневмония (n=41)	Здоровые (n=120)
Бронхитический	<b>17,1%</b>	<b>62,3%*</b>	54,9%*	14,9%
Бронхообструктивный	89,1%'	87,8%'	36,2%	19,7%
Лёгочно-плевральный	0%	8,8%	89,7%#*	8%
Общий интоксикационный синдром	3,8%	12,4%	71,2%#*	8%
Дыхательная недостаточность	<b>39,6%</b>	<b>97,4%*'</b>	54,9%	2,5%
Атопический	<b>64,7%#'</b>	<b>9,9%</b>	12,7%	21,2%
Ринит	<b>73,4%#'</b>	<b>12,5%</b>	43,1%	15,0%

\* – достоверные отличия от больных БА ( $p < 0,05$ );

# – достоверные отличия от больных ХОБЛ ( $p < 0,05$ );

' – достоверные отличия от больных ВП ( $p < 0,05$ ).

Выделение жирным шрифтом – достоверные различия между группами больных БА и ХОБЛ;

Выделение курсивом – достоверные различия между группами больных ХОБЛ и ВП.

Таким образом, синдромный принцип диагностики путём объединения симптомов одного патогенеза, их количественного учёта и определения отсекающей в виде диагностического критерия на уровне 50% от максимальной суммы баллов имеет достоверное преимущество перед методом выявления

наиболее специфичных симптомов. Описанный метод позволил в дальнейшем использовать принцип комбинации синдромов, характерных для определённых нозологических форм.

### **3.3. Сравнительный анализ диагностической эффективности валидированной шкалы оценки тяжести одышки по Боргу и метода коэффициентов клинической ценности**

Большинство калькуляторов медицинской диагностики состоят либо из различных симптомов одного заболевания, либо отражают различную выраженность одного симптома, характеризуемую определённым количеством баллов. Например, валидированная шкала оценки тяжести одышки по Боргу классифицирует восприятие одышки и оценивает её количественно в баллах, от 0 до 10 [171, 192], калькулятор САТ представляет собой сумму баллов в соответствии с 8 основными симптомами хронической обструктивной болезни лёгких [9]. Такие градации необходимы для оценки динамики состояния больного под влиянием лечения, но, вероятно, малопригодны для дифференциальной диагностики респираторных заболеваний.

Для проверки высказанной гипотезы мы провели следующее сравнительное исследование. У 30 больных хронической обструктивной болезнью лёгких, среди которых было 10 больных с приступами одышки только при физической нагрузке, требующими остановки или замедления темпа ходьбы (группа ДН-I по классификации А.К. Дембо, 1954), 10 имели одышку и другие клинические признаки дыхательной недостаточности в покое без нарушения сатурации кислорода в спокойном состоянии (группа ДН-II), третья группа из 10 человек характеризовалась тяжёлой дыхательной недостаточностью с нарушением газового состава крови (группа ДН-III), провели оценку выраженности одышки по 10-ти-бальной шкале.

Характеристика больных хронической обструктивной болезнью лёгких была представлена в главе 2: в группе преобладали мужчины (81,6%), средний

возраст составлял 56,7 лет, средняя продолжительность заболевания – 8,4 года. Среди больных ХОБЛ 2 человека имели 1-ю стадию заболевания по классификации GOLD, 9 человек имели стадию GOLD-II, 13 – GOLD-III и 6 – GOLD-IV [168].

Характеристика подгрупп, выделенных в зависимости от выраженности дыхательной недостаточности, представлена в Таблице 3.8.

Таблица 3.8. Характеристика подгрупп больных ХОБЛ, выделенных в зависимости от дыхательной недостаточности.

Характеристики	Подгруппа ДН-I	Подгруппа ДН-II	Подгруппа ДН-III
Мужской пол (%)	79%	81,4%	84%
Возраст (лет, Me; 10%; 90%)	53,2; 38,8; 61,4	56,7; 49,6; 73,2	61,8; 51,9; 81,9
Длительность заболевания (лет, Me; 10%; 90%)	7,7; 2,0; 9,4	8,3; 4,9; 10,2	10,1; 7,8; 12,5

Кроме оценки выраженности одышки по 10-ти-бальной шкале, учитывая неточности в определении степени дыхательной недостаточности с помощью валидированной шкалы оценки тяжести одышки по Боргу, для решения задачи дифференциальной диагностики был использован другой метод, описанный нами ранее (Мишланов В.Ю., 2020, заявка на изобретение от 13.11.2020 № 2020137386).

Всем симптомам, составляющим паттерн больного с определённой тяжестью заболеваний (включая одышку), был установлен соответствующий эмпирический коэффициент клинической ценности. Например, в описанном выше исследовании все симптомы, выявленные у больных с 1-й степенью дыхательной недостаточности, будут соответствовать 1 баллу. Все симптомы, характерные для больных 2-й степенью дыхательной недостаточности имеют 2 балла. Наконец, все клинические признаки, выявляемые у больных тяжёлой дыхательной недостаточностью (3-я степень) маркируются 4 бальной оценкой (непропорциональность шкалы необходима для учёта меньшего набора симптомов у больных 3-й группы).

Дополнительно всем больным определяли SpO<sub>2</sub>. Результаты показали, что новая «условная» шкала на основе коэффициентов клинической ценности



симптомов и признаков лучше отражает тяжесть состояния больных в группах (Таблица 3.9.).

Таблица 3.9. Бальная оценка одышки у больных ХОБЛ, различающихся по тяжести дыхательной недостаточности.

Группы больных	ДН-I	ДН-II	ДН-III
Бальная оценка одышки – шкала Борга	5,4±1,24	8,7±0,96	6,1±2,13
SpO2	97,2±0,16	95,9±0,87	88,0±1,32
Новая шкала	3,4±2,58	12,9±3,89*	16,8±4,43*

\* – различия между 2 и 1, а также 3 и 1 группами достоверные.

Снижение балльной оценки одышки у больных тяжёлой дыхательной недостаточностью объясняется особенностями психического состояния больных в группе, а также задачей теста – оценить, насколько тяжело воспринимается одышка. Очевидно, что валидированная шкала оценки тяжести одышки по Боргу, основанная на субъективной оценке тяжести одышки, не позволяет точно дифференцировать больных с различной тяжестью вентиляционных нарушений.

Установлены преимущества нового метода применения «условной» шкалы для оценки клинической ценности симптома одышки. Этот метод в дальнейшем был использован в изменении коэффициентов значимости и других симптомов респираторных заболеваний при составлении программы автоматической интерактивной синдромной диагностики респираторных заболеваний, что позволило повысить её эффективность.

### **3.4. Математическая (цифровая) модель оценки симптомов и синдромов заболеваний**

Исходя из полученных нами данных распределения клинических симптомов и признаков в изученных синдромах, затем распределения значений синдромов в структуре каждой из изученных нозологических форм, мы получили возможность составить уравнения множественной линейной регрессии дифференциальной диагностики для каждого синдрома и нозологической формы.

Используя условные обозначения переменных, соответствующие конкретным симптомам и клиническим признакам, уравнение линейной регрессии для диагностики бронхитического синдрома выглядит следующим образом (Формула 3.1.):

$$BC = 0,9c + 0,7e + 0,9f. \quad (3.1.)$$

Соответственно, уравнения дифференциальной диагностики бронхообструктивного, лёгочно-плеврального, синдромов дыхательной недостаточности, атопического, общей интоксикации (лихорадки) и ринита получают следующий вид (Формулы 3.2–3.7.):

$$BOC = 0,8a + 0,74b + 0,65c + 0,65g + 0,75o; \quad (3.2.)$$

$$ЛПС = 0,7c + h + 0,7m + 0,55p + r; \quad (3.3.)$$

$$ДН = a + 0,8g + 0,55o; \quad (3.4.)$$

$$ОИС = h + 0,9i + 0,55m + 0,9p; \quad (3.5.)$$

$$АС = 0,7b + 0,55k + 1 + 0,9o; \quad (3.6.)$$

$$СР = k + 0,7m + 0,7o; \quad (3.7.)$$

где: а – тяжёлая одышка; b – ночная или утренняя одышка; с – кашель; d – дистантные хрипы; e – отделение мокроты 30-100 мл в сутки; f – большое количество мокроты; g – ограничение физической активности; h – повышение температуры тела; i – головная боль; k – нарушение носового дыхания; l – аллергические реакции; m – длительность заболевания несколько дней; n –

длительность заболевания несколько месяцев; о – длительность заболевания с детских лет или несколько лет; р – общая слабость; г – плевральная боль.

Используя условные обозначения переменных, соответствующих конкретным синдромам, уравнение линейной регрессии для диагностики бронхиальной астмы выглядит следующим образом (Формула 3.8.):

$$\text{БА} = 0,89b + 0,4d + 0,65f + 0,73g + z. \quad (3.8.)$$

Соответственно, уравнения дифференциальной диагностики хронической обструктивной болезни лёгких и внебольничной пневмонии получают следующий вид (Формулы 3.9., 3.10.):

$$\text{ХОБЛ} = 0,62a + 0,87b + 0,97d + y; \quad (3.9.)$$

$$\text{ВП} = 0,54a + 0,89c + 0,55d + 0,71e + x; \quad (3.10.)$$

где: а – бронхитический синдром, b – бронхообструктивный, с – лёгочно-плевральный, d – дыхательной недостаточности, e – синдром лихорадки, f – атопический, g – синдром ринита, x – инфильтративные тени при рентгенологическом исследовании (КТ); y – соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7; z – положительный тест с сальбутамолом.

Предложенный нами метод автоматического анализа клинических симптомов заболеваний органов дыхания учитывал не менее 50% от максимальной суммы баллов для диагностики каждого клинического состояния. Эта система позволила систематизировать данные интерактивных опросов, автоматизировать составление регистров больных для динамического контроля индивидуального течения заболевания и анализа эффективности программы лечения.

Таким образом, в результате реализации первого этапа исследования была разработана математическая (цифровая) модель оценки симптомов и синдромов заболеваний, предусматривающая использование статистических коэффициентов значимости для постановки предварительного диагноза в автоматическом режиме.

### **3.5. Разработка методики составления электронного регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких на основе результатов сравнительного исследования произвольного и структурированного опроса**

Регистр больных – это список больных каким-либо заболеванием или группой заболеваний, который характеризуется конкретным набором учитываемых признаков (база данных), и служит определённой научной, клинической или организационной цели [109, 128].

В большинстве случаев составление регистров больных является трудоёмким процессом, что определяет задачу минимизации учитываемых признаков в соответствии с основной целью составления регистра. Например, регистр больных, имеющий целью учёт потребности какого-то конкретного лекарственного препарата, обычно включает только паспортные данные больных, дозу препарата и количество упаковок, необходимое для лечения пациента в течение года. Динамическое наблюдение больного в таком случае не предусмотрено и сделать вывод о целесообразности продолжения терапии на основании такого регистра невозможно.

Диспансерное динамическое наблюдение больных хронической обструктивной болезнью лёгких должно опираться на регулярный учёт минимального количества клинических признаков заболевания, позволяющего оценить эффективность лечения и перечень использованных лекарственных препаратов или программ лечения. Выбор клинических данных, подлежащих учёту, опирается на результаты многоцентровых РКИ, отражённых в клинических рекомендациях, а также зависит от метода сбора клинических признаков

(результаты опроса больного – субъективные данные; результаты физикального, инструментального и лабораторного обследования – объективные данные). Наиболее эффективным методом сбора данных является опрос с помощью анкетирования больных и/или медицинского персонала [143].

Для объективизации преимуществ анкетирования в составлении регистра больных перед случайным вариантом регистрации клинических симптомов в произвольной форме записи врача мы провели следующее небольшое исследование. В 20 случаях стационарного лечения больных ВП в пульмонологическом отделении мы провели анализ медицинских карт на предмет отражения симптома одышки больного и параллельно выполнили анкетирование больных, используя единый вариант анкеты, распечатанной на бумаге с учетом оценки вербальной характеристики симптома одышки «языка одышки». Анкета включала следующие вопросы:

1. Беспокоит ли Вас одышка в настоящее время или в период настоящего заболевания?
2. Отмечаете ли Вы нарушение вдоха или выдоха?
3. Просыпаетесь ли Вы ночью от одышки?
4. Возникает ли одышка при физической нагрузке (ходьба по ровной местности или подъём по лестнице)?
5. Прекращается ли одышка после прекращения физической нагрузки?
6. Если одышка возникает, носит ли она приступообразный или постоянный характер?
7. Сопровождается ли одышка шумным дыханием?
8. Если одышка беспокоит, как давно она возникла?
9. Отмечаете ли усиление одышки в последнее время?
10. Требуется ли одышка применения лекарственных препаратов?

Положительным ответом считали такой результат, при котором пациент указал хотя бы на один из перечисленных в анкете признаков.

При анализе записи врача-пульмонолога мы получили только 4 заключения о наличии у больного одышки из 20 случаев. Результаты анкетирования показали 17 положительных результатов. Вероятной причиной столь существенной разницы стало ограниченное время медицинского опроса больного со стороны врача и разные, в том числе нестандартные, подходы к проведению опроса различными специалистами (Таблица 3.10.).

Таблица 3.10. Сравнительный анализ результатов структурированного и произвольного опроса больных внебольничной пневмонией в отношении симптома одышки (n=20).

Симптом	Произвольный опрос	Анкетирование
Любое упоминание о наличии одышки	4 (20%)	17 (85%)

Полученные результаты исследования были далее использованы в планировании регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких и позволили остановиться на варианте, основанном на опросе пациентов с указанием возраста, пола, антропометрических данных, выраженности одышки по шкале mMRC, частоты обострений в течение года, частоты дневных и ночных приступов удушья, потребности в бронхолитиках для купирования одышки, наименовании лекарственных препаратов для постоянного лечения и экстренной помощи.

Из медицинских документов данные были дополнены паспортной частью, формулировкой основного диагноза, сопутствующих заболеваний, характеристикой тяжести дыхательной недостаточности, показателями оценки функции внешнего дыхания.

Кроме этого, был сделан вывод о целесообразности привлечения пациентов к самозаполнению регистра, аналогично с ведением дневника самонаблюдения клинических симптомов заболевания.

## **Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО СТРУКТУРИРОВАННОГО ОПРОСА ДЛЯ ОЦЕНКИ И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Методика составления регистра больных совершенствовалась нами с 2016 года. В диссертационном исследовании К.Н. Беккер (2019) представлен анализ регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких в Пермском крае за 2016-2017 гг. [8]. Методом составления регистра в вышеуказанном исследовании были отчёты медицинских организаций. В дальнейшем, в 2018 и 2019 гг., методика была дополнена интерактивными опросами больных, а также автоматизированным анализом респираторных симптомов с использованием описанных выше принципов.

### **4.1. Характеристика больных хронической обструктивной болезнью лёгких, включённых в клинический электронный регистр больных ХОБЛ**

Проанализирована информация о 1246 больных хронической обструктивной болезнью лёгких, включённых в электронный клинический регистр. Мужчины составили 72% (897 человек). Средний возраст 66,6 лет. Тяжесть течения заболевания по спирометрической классификации соответствовала средней величине ОФВ1  $46,5 \pm 16,36$  % от должного, 90% интервал от 20 до 80% от должного значения с нормальным распределением признака, что указывает на примерно равное соотношение больных средней степени тяжести и тяжёлым течением заболевания. Длительность заболевания составляла от 1 года до 17 лет, средняя продолжительность 4,75 года. Курильщики и экс-курильщики – 82,4%. Ниже представлены диаграммы, иллюстрирующие состав регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких (Рисунки 4.1., 4.2., 4.3.). Среднее значение выраженности одышки по шкале mMRC составило 2,25 с

преобладанием в диапазоне от 1 до 3 баллов. Среднее количество обострений в течение года составило 2,1 с 90% интервалом 2,0-2,2 раза в год.

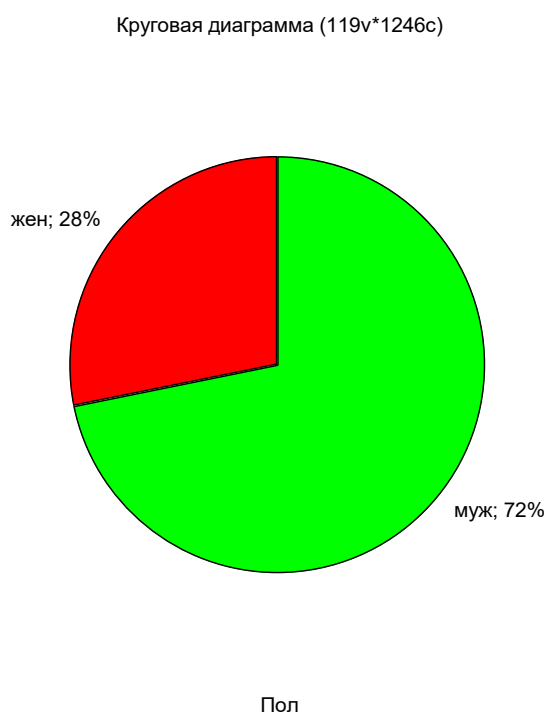


Рисунок 4.1. Половой состав больных ХОБЛ.

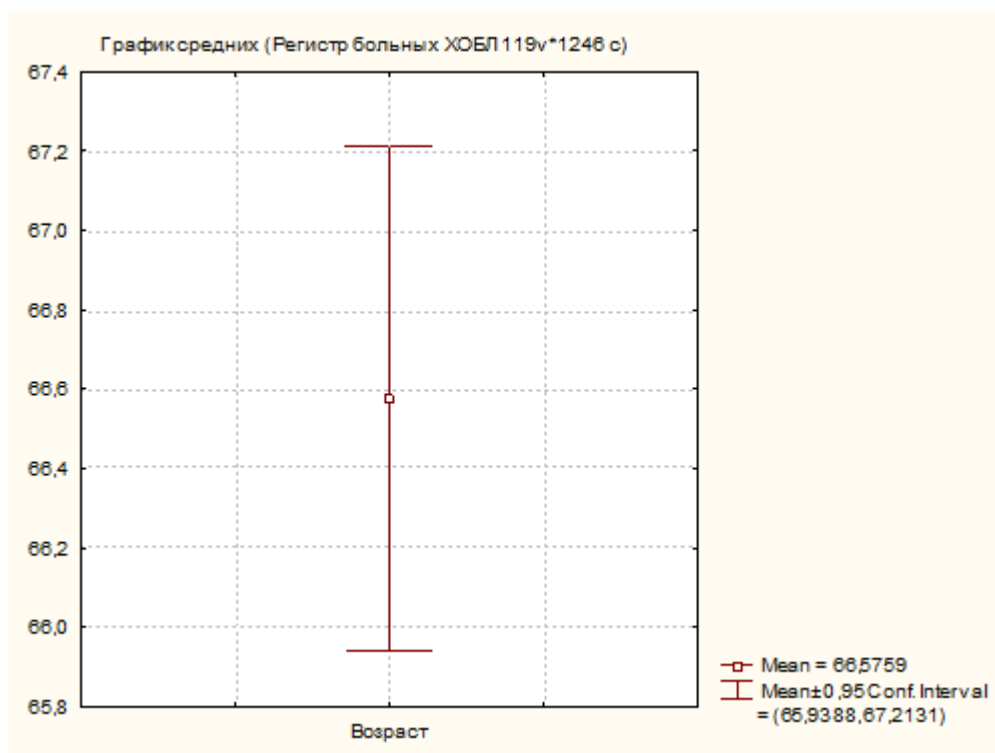


Рисунок 4.2. Характеристика больных ХОБЛ по возрастному составу.



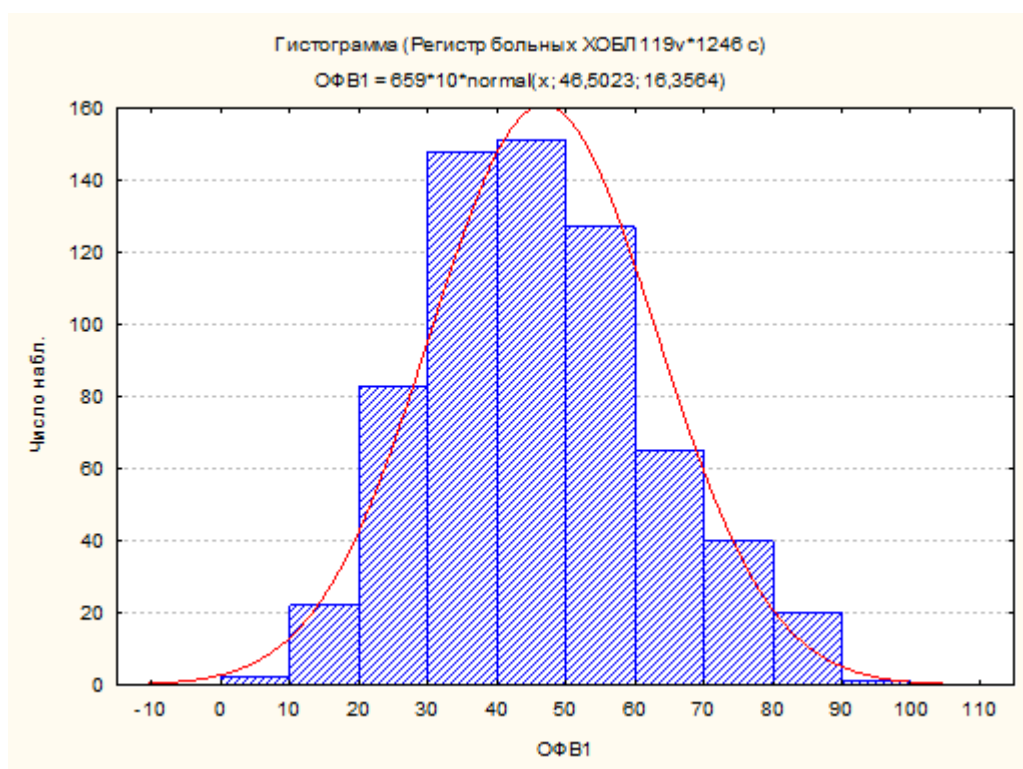


Рисунок 4.3. Характеристика больных ХОБЛ по спирометрическим данным.

Распределение по группам больных представлено как преобладание группы D – 54%, другие группы были выявлены примерно в равных долях: C – 14%, B – 18%, A – 14%. Среди сопутствующих заболеваний преобладали поражения сердечно-сосудистой системы: АГ – 41,8%; ИБС – 16,2%; ХСН – 11,8%; БА выявлена в 17,2% случаев. Это соответствует хорошо известным данным о коморбидности больных хронической обструктивной болезнью лёгких [24, 46, 95-97].

Корреляционный анализ параметров регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких позволил определить факторы, влияющие на частоту обострений заболевания (Таблица 4.1.). Представленные данные корреляционного анализа демонстрируют влияние на частоту обострений таких факторов, как количество ночных приступов удушья, оценка выраженности одышки по шкале mMRC, количество дневных эпизодов удушья, частота применения бронхолитиков по потребности, величина ОФВ1 и выраженность ДН по классификации А.К. Дембо (1954) в модификации проф. Н.П. Митьковской и соавт. (2020) [45].

Таблица 4.1. Факторы, влияющие на частоту обострений ХОБЛ.

Фактор влияния	r	p
Возраст	0,0345	0,3185
Пол	<b>-0,0871</b>	<b>0,0112</b>
ИМТ	-0,0444	0,2061
Тяжесть течения	0,0513	0,1406
Степень ДН	<b>0,4838</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Индекс коморбидности	0,0302	0,3831
Выраженность одышки	<b>0,5939</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Частота приступов одышки в дневные часы	<b>0,4781</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Частота приступов одышки в ночные часы	<b>0,6019</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Частота применения препаратов для купирования одышки	<b>0,3740</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
ОФВ1	<b>-0,3288</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

\* – жирным шрифтом выделены достоверные результаты

Слабое влияние на частоту обострений оказывал мужской пол. Интересно отметить, что методом корреляционного анализа не установлено влияние на частоту обострений возраста больных, индекса коморбидности по М. Charlson (1987), индекса массы тела, клинической оценки тяжести течения заболевания, как и величины роста и массы тела больных.

В Таблице 4.2. представлены данные корреляционного анализа, указывающие на факторы, оказывающие влияние на выраженность одышки.

Таблица 4.2. Факторы, влияющие на выраженность одышки у больных ХОБЛ.

Фактор влияния	r	p
Возраст	0,0979	0,0070
Пол	<b>-0,1160</b>	<b>0,0013</b>
ИМТ	-0,1089	0,9133
Тяжесть течения	0,0379	0,3023
Степень ДН	<b>0,5213</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Индекс коморбидности	<b>0,1114</b>	<b>0,0021</b>
Частота приступов одышки в дневные часы	<b>0,4893</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Частота приступов одышки в ночные часы	<b>0,5801</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Частота применения препаратов для купирования одышки	<b>0,5102</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
ОФВ1	<b>-0,2953</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

\* – жирным шрифтом выделены достоверные результаты

Значимое влияние на оценку выраженности одышки оказывали частота ночных приступов, потребность в препаратах неотложной помощи, дневные эпизоды одышки, связанные с физической активностью, в меньшей степени величина ОФВ1. Минимальное влияние выявлено для индекса коморбидности,

мужского пола и возраста больных хронической обструктивной болезнью лёгких.

Итоги корреляционного анализа показывают большое значение ночных эпизодов одышки, влияющих на показатели здоровья больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Выявлена также взаимозависимость частоты обострений заболевания и выраженности одышки по шкале mMRC.

Результаты расчёта отношения шансов смерти больного хронической обструктивной болезнью лёгких в зависимости от различных факторов показали следующие результаты (Рисунок 4.4.).

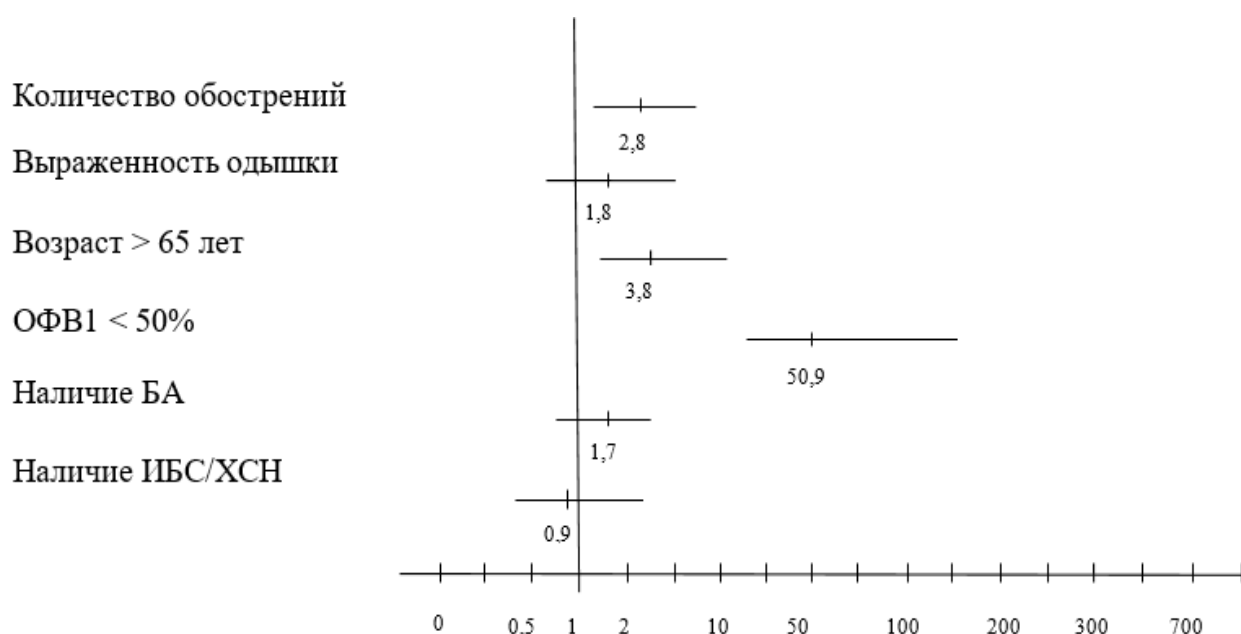


Рисунок 4.4. Отношения шансов выявления факторов, влияющих на летальность больных ХОБЛ.

Факторами максимального влияния на летальный исход заболевания были снижение ОФВ1 ниже 50% от должной величины в постбронходилатационном тесте, возраст старше 65 лет и частые обострения хронической обструктивной болезни лёгких. В случае если количество обострений было 2 и более в течение года, средний риск смерти возрастал более, чем в 2,8 раза с нижним пределом 95% интервала распределения 1,1 и верхним 7,3. Снижение ОФВ1 менее 50% увеличивало риск летального исхода более, чем в 50 раз, а возраст старше 65 лет – почти в 4 раза.

Значительно меньший вклад вносили любые сопутствующие заболевания, включая БА, влияние которой было оценено с помощью критерия  $\chi^2$  2,0, при  $p=0,3067$  (недостовверное влияние), аналогично недостоверным оказалось влияние сердечно-сосудистых заболеваний (Таблица 4.3.). Другие факторы риска, такие как масса тела, ИМТ, длительность заболевания или продолжение курения, оказывали незначительное влияние на летальные исходы.

Таблица 4.3. Влияние клинических факторов на летальность больных ХОБЛ.

Фактор влияния	$\chi^2$	p	OR	s	Нижний предел 95% интервала	Верхний предел 95% интервала
Количество обострений >2 в течение года	4,7	0,0308	2,8	0,491	1,06	7,25
Выраженность одышки >2 баллов по шкале mMRC	9,4	0,0022	1,8	0,540	0,64	5,28
Возраст > 65 лет	8,1	0,0045	3,8	0,494	1,46	10,09
ОФВ1 < 50%	65,9	< 0,0001	50,9	0,603	15,62	166,09
Наличие БА	2,0	$p=0,3067$	1,7	0,398	0,80	3,80
Наличие ИБС/ХСН	0,1	0,9047	0,9	0,557	0,31	2,72

Таким образом, анализ электронного регистра больных ХОБЛ позволил подтвердить известные ранее данные о максимальном влиянии на летальные исходы таких факторов, как снижение ОФВ1 менее 50% от должного значения, возраст старше 65 лет, наличие частых обострений и выраженных симптомов заболевания. При этом выраженные симптомы оказывали влияние только опосредовано через увеличение частоты обострений и взаимосвязаны со снижением ОФВ1. Частота обострений прямо пропорциональна частоте ночных симптомов заболевания.

#### **4.2. Анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью лёгких**

Анализ регулярной (базисной) терапии больных хронической обструктивной болезнью лёгких показал, что значительная часть пациентов

получала лечение тиотропия бромидом – 37,2%; монотерапию различными ДДБА получали 6,3%, лекарственные средства, представляющие комбинации длительно действующих бронхолитиков (ДДБА/ДДАХ) – 10,4%; комбинированные лекарственные средства ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих  $\beta$ -2-агонистов – 16,6%; тройную комбинацию длительно действующих бронхолитиков с ингаляционным глюкокортикоидом – 12,3% пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. 17,2% больных хронической обструктивной болезнью лёгких не получали никакого лечения или пользовались только коротко действующими лекарственными средствами для купирования симптомов.

Вакцинировано против гриппа 28, против пневмококковой инфекции 88 больных хронической обструктивной болезнью лёгких (суммарно 8,8%).

Проведенный кластерный анализ позволил разделить больных на два кластера (1 и 2) в зависимости от частоты обострений хронической обструктивной болезни лёгких. Кластер 1 характеризовался средней частотой обострений 1,8 в течение года, 2-й – 2,5. Установлено, что больные 1-го кластера преимущественно получали лечение ДДАХ, двойными бронхолитиками, либо комбинированными лекарственными средствами иГКС/ДДБА или «тройной комбинацией» препаратов. Больные 2-го кластера получали лечение только коротко действующими лекарственными средствами или не получали никакого лечения. Установлено достоверное различие в частоте обострений между двумя кластерами:  $\chi^2=506,7$  при  $p < 0,01$  (Рисунок 4.5.).

Максимальные различия в частоте обострений были обусловлены применением ДДАХ и «тройной комбинации» во 1-м кластере или только коротко действующих бронходилататоров – во 2-м кластере (Рисунок 4.6.), где программы лечения обозначены: 1 – монотерапия иГКС; 2 – монотерапия ДДАХ; 3 – монотерапия ДДБА; 4 – только коротко действующие бронходилататоры; 5 – свободная комбинация иГКС + ДДАХ; 6 – фиксированная комбинация иГКС/ДДБА; 7 – двойная комбинация длительно действующих бронхолитиков; 8 – «тройная комбинация»; 9 – отказ от лекарственной терапии.

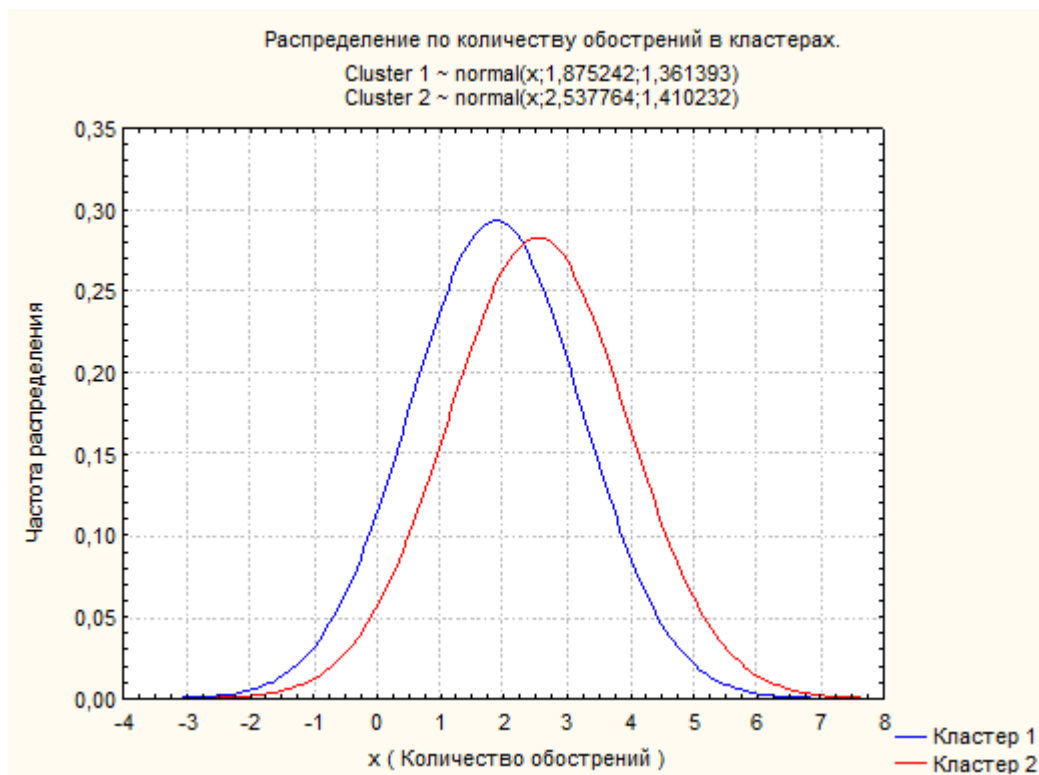


Рисунок 4.5. Распределение больных в кластерах в зависимости от частоты обострений ХОБЛ.

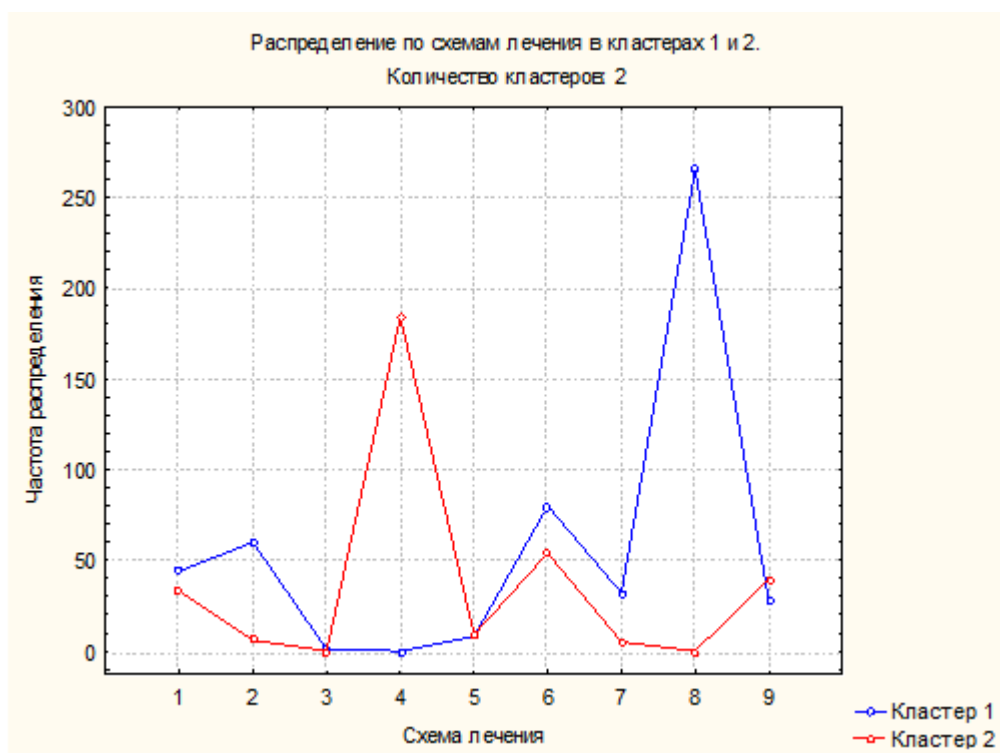


Рисунок 4.6. Частотный анализ распределения схем лечения в кластерах.

Результаты расчёта отношения шансов смерти больного хронической обструктивной болезнью лёгких в зависимости от программы лечения были следующие (Рисунок 4.7.): максимальное влияние на летальный исход заболевания имел отказ от вакцинопрофилактики, что увеличивало летальность в среднем в 162 раза. В 2 раза увеличение летальности установлено в случае отказа от базисной терапии длительно действующими бронхолитиками. Неожиданно установлено, что отказ от длительного применения комбинации иГКС/ДДБА достоверно снижает риск летального исхода.

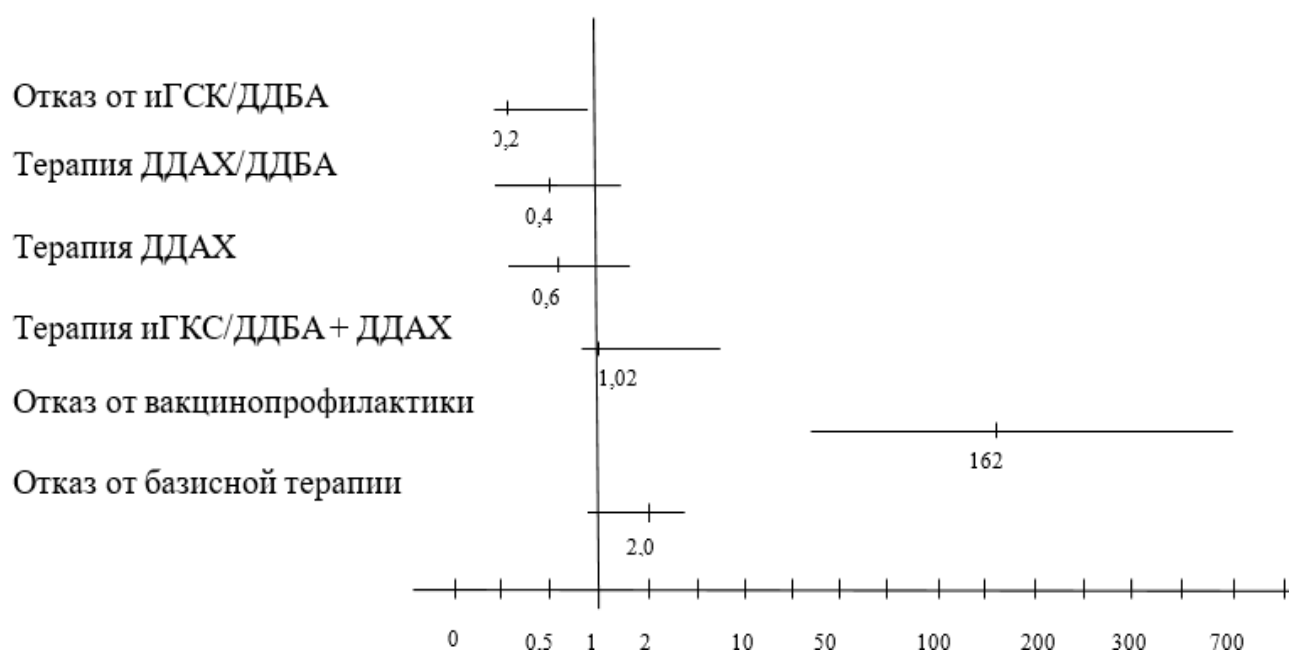


Рисунок 4.7. Отношения шансов факторов лечения, влияющих на летальность больных ХОБЛ.

Терапия ДДАХ и «двойными» бронходилататорами длительного действия снижала летальность недостоверно, что можно объяснить преобладанием больных с высоким риском смерти, группы больных D в группе наблюдения и неоднородностью группы (Таблица 4.4.).

Таким образом, критические замечания о существующей практике лечения хронической обструктивной болезни лёгких в проанализированной группе больных состояли в том, что 28,9% больных хронической обструктивной болезнью лёгких получали длительное лечение лекарственными средствами,

содержащими ингаляционные глюкокортикоиды, в то время как 17,2% больных не получали никакого лечения или получали лечение только симптоматическими лекарственными средствами, и всего 8,8% больных были вакцинированы против пневмококковой инфекции и/или гриппа.

Таблица 4.4. Влияние факторов лечения на летальность больных ХОБЛ.

Фактор влияния	$\chi^2$	p	OR	s	Нижний предел 95% интервала	Верхний предел 95% интервала
<b>Отказ от иГСК/ДДА</b>	<b>5,59</b>	<b>0,0181</b>	<b>0,21</b>	<b>0,742</b>	<b>0,048</b>	<b>0,875</b>
Терапия ДДАХ/ДДА	1,61	0,2041	0,40	0,743	0,094	1,723
Терапия ДДАХ	2,50	0,1137	0,64	0,553	0,553	1,883
Терапия иГСК/ДДА + ДДАХ	0,00	0,9875	1,02	1,034	0,134	7,715
<b>Отказ от вакцинопрофилактики</b>	<b>221,30</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>162,00</b>	<b>0,750</b>	<b>37,236</b>	<b>704,671</b>
Отказ от базисной терапии	2,86	0,0907	2,00	0,415	0,883	4,494

\* – жирным шрифтом выделены достоверные различия

Установлено негативное влияние на частоту обострений и летальность больных хронической обструктивной болезнью лёгких факторов отказа от вакцинопрофилактики и базисной бронхолитической терапии лекарственными средствами длительного действия с условием, что 68% больных, включённых в анализ, имели частые обострения. Длительно действующие  $\beta$ -2-агонисты, а также комбинированные лекарственные средства «двойной» бронхолитической терапии применялись недостаточно.

### **4.3. Анализ симптомов и синдромов фенотипической структуры и групп больных ХОБЛ, их влияние на летальность**

Под фенотипом хронической обструктивной болезни лёгких понимают единственный отличительный признак заболевания или их комбинацию, которые описывают различия между пациентами с хронической обструктивной болезнью лёгких, ассоциирующиеся с клинически значимыми исходами болезни (симптомами, обострениями, ответом на проводимую терапию, скоростью



прогрессирования заболевания или смертью [135, 170]. Наиболее значимыми фенотипами хронической обструктивной болезни лёгких, обсуждаемыми в настоящее время являются фенотипы с преобладанием эмфиземы, хронического бронхита, частыми обострениями и выраженными симптомами, а также с признаками переменчивой бронхиальной обструкции или бронхиальной астмы. GOLD (2019, 2020) рекомендует выделять группы больных А, В, С и D, используя указания на выраженность клинических симптомов и риск развития обострений заболевания [167].

Анализ клинических данных, полученных методом интерактивного опроса больных хронической обструктивной болезнью лёгких, показал, что имеется достоверное преобладание некоторых особенностей клинической картины заболевания (симптомов) в зависимости от частоты обострений. К таким особенностям относятся инспираторный или смешанный характер одышки; одышка, усиливающаяся при физической нагрузке и не исчезающая после её прекращения; частое присутствие продуктивного кашля с мокротой от 30 до 100 мл в сутки, усиливающегося в период обострения заболевания; наличие головной боли в затылочной и височной областях, появляющейся или усиливающейся в вечерние часы; а также высокая частота возникновения разлитой боли с локализацией за грудиной, возникающей при физической нагрузке, соответствующей по характеру стенокардии напряжения (Таблица 4.5.).

Представленные сравнительные данные подтвердили известные сведения о преобладании одышки в группах больных В и D, тяжёлой одышки в группе D. В этой же группе отмечено выявление одышки с нарушением вдоха и выдоха или даже с преобладанием нарушения вдоха. Эквивалентом тяжёлой одышки была частота применения и эффективность бронхолитиков для купирования одышки.

Кашель отчётливо отличал пациентов группы D, также в этой группе достоверно чаще выявлено увеличение количества экспекторированного бронхиального секрета до 100 мл в сутки. Отдельные пациенты отмечали частые рецидивы с повышением температуры тела. Некоторые больные группы D имели

нарушение переносимости физической нагрузки и снижение физической активности.

Таблица 4.5. Клиническая картина ХОБЛ в зависимости от группы и фенотипа заболевания.

	B (n=24)	C (n=18)	D (n=28)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
Одышка	100	100	100	1,000	1,000	1,000
«Тяжёлая» одышка (в покое)	0	0	28,6	1,000	<b>0,0064</b>	<b>0,0164</b>
Умеренная одышка	24,8	0	28,6	<b>0,0280</b>	0,7592	<b>0,0164</b>
Одышка при физической нагрузке	50	0	71,4	<b>0,0010</b>	0,1201	<b>&lt;0,0001</b>
Одышка, исчезающая после прекращения физической нагрузки	24,8	0	71,4	<b>0,0015</b>	<b>0,0280</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Ночная одышка	20,2	28,4	42,9	0,5399	0,0874	0,3262
Утренняя одышка	24,8	20,1	0	0,7212	<b>0,0072</b>	<b>0,0174</b>
Приступообразная одышка	24,8	20,1	14,2	0,7212	0,3369	0,6015
Одышка, сопровождаемая хрипами	54,6	36,6	48,9	0,2542	0,6836	0,4166
Одышка с затруднением выдоха	100	58,2	44,1	<b>0,0018</b>	<b>0,0001</b>	0,3557
Одышка, требующая приёма бронхолитиков	100	14,3	100	<b>&lt;0,0001</b>	1,0000	<b>&lt;0,0001</b>
Наличие кашля	48,8	44,2	100	0,7690	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>
«Сухой» кашель или количество мокроты менее 30 мл	76,2	84,7	57,1	0,5007	0,1537	<b>0,0567</b>
Количество мокроты до 100 мл в сутки	0	0	42,9	1,0000	<b>0,0006</b>	<b>0,0023</b>
Ночной кашель	24,4	22,1	71,4	0,8626	<b>0,0014</b>	<b>0,0021</b>
Кашель в течение нескольких дней	12,2	0	14,5	0,1323	0,8094	0,0977
Кашель в течение 1-2 мес.	12,2	0	13,4	0,1323	0,8979	0,1123
Кашель с детских лет	24,4	44,1	48,8	0,1861	0,0761	0,7567
Эффективность бронхолитиков	48,8	76,1	57,1	0,0809	0,5525	0,1955
Повышение температуры тела	12,2	0	28,6	0,1323	0,1542	<b>0,0164</b>
Нарушение физической активности	24,8	28,8	71,4	0,7728	<b>0,0015</b>	<b>0,0069</b>

\* - жирным шрифтом выделены достоверные различия

Представленные данные показывают, что больные с т.н. «выраженными симптомами», групп В и D, отличаются между собой. Так, для группы В характерно преобладание только одышки, а для группы D – преобладание «тяжёлой» одышки, в некоторых случаях – смешанный или инспираторный её

характер, нарушение физической активности, наличие кашля, иногда с экспекторацией достаточно большого количества бронхиального секрета и инфекционные обострения заболевания, сопровождающиеся повышением температуры тела.

Лечение больных группы А осуществлялось тиотропия бромидом в 7,4% случаев, «двойным бронхолитиком» в 1,6% случаев, комбинированными лекарственными средствами, содержащими ингаляционные глюкокортикоиды в 23,8% случаев, комбинацией трёх лекарственных средств – 6,6%, не проводилось плановое (базисное) лечение или оно осуществлялось только коротко действующими бронхолитиками в 57% (Таблица 4.6., Рисунок 4.8.).

Таблица 4.6. Частота применения различных групп лекарственных средств в зависимости от группы ХОБЛ.

Программа лечения	А (n=168; 15%)	В (n=201; 18%)	С (n=67; 6%)	Д (n=682; 61%)
ДДАХ	11,0%#'	22,5%*	21,1%*	4,3%*#'
ДДБА	0%#	2,7%*	0%#	3,6%*
ДДАХ/ДДБА	1,6%#'	10,3%*	16,1%*	17,3%*#
иГКС/ДДБА	23,8%	21,8%'	36,4%#	31,4%#
иГКС/ДДБА/ДДАХ	6,6%	9,5%	14,1%	35,4%*#'
Только КДБ + без лечения	57,0%#'	33,2%*'	12,3%*#	8,0%*#

\* – достоверные отличия от больных ХОБЛ группы А ( $p < 0,05$ );

# – достоверные отличия от больных ХОБЛ группы В ( $p < 0,05$ );

' – достоверные отличия от больных ХОБЛ группы С ( $p < 0,05$ ).

В лечении больных группы В тиотропия бромид применялся в 22,5% случаев, длительно действующие  $\beta$ -2-агонисты – 2,7%, «двойные бронхолитики» в 10,3% случаев, комбинированные лекарственные средства, содержащие ингаляционные глюкокортикоиды в 21,8% случаев, комбинация трёх лекарственных средств – 9,5%, лечение не проводилось или осуществлялось коротко действующими бронхолитиками – в 33,2%.

В лечении больных группы С: тиотропия бромид использовался в 21,1% случаях, «двойные бронхолитики» – в 16,1% случаях, комбинированные лекарственные средства, содержащие ингаляционные глюкокортикоиды – в 36,4% случаях, комбинация трёх лекарственных средств – 14,1%, лечение не

проводилось или осуществлялось коротко действующими бронхолитиками в 12,3%.



Рисунок 4.8. Распределение больных ХОБЛ по группам среди пациентов, получавших лечение только коротко действующими бронходилататорами или остающихся без лечения.

В лечении больных группы D: тиотропия бромид – в 4,3% случаях, длительно действующие  $\beta$ -2-агонисты – 3,6%, «двойные бронхолитики» – в 17,3% случаев, комбинированные лекарственные средства, содержащие ингаляционные глюкокортикоиды – в 31,4% случаев, комбинация трёх лекарственных средств – 35,4%, не проводилось или осуществлялось коротко действующими бронхолитиками – в 8,0%.

Представленные данные демонстрируют более активное лечение пациентов группы D, активное применение комбинаций ингаляционных глюкокортикоидов с длительно действующими  $\beta$ -2-агонистами и «тройных комбинаций» (суммарно 66,8% больных). Вместе с тем, около 8% больных, даже с выраженными симптомами и частыми обострениями, получали только симптоматическое

лечение, можно отметить недостаточно активное применение длительно действующих  $\beta$ -2-агонистов, влияющих на одышку, а также «двойных бронхолитиков». Избыточно частое назначение ингаляционных глюкокортикоидов выявлено у больных групп (фенотипов) А (30,4%) и В (31,3%), не имеющих частых обострений, что является ошибочным решением и демонстрирует факт недостаточного учёта индивидуального фенотипирования заболевания при выборе тактики лечения.

С помощью регионального электронного регистра проведён анализ структуры смертности и эффективности лечения больных ХОБЛ в Пермском крае. Детальная клиническая характеристика больных представлена в таблице 4.7., в т.ч. средние статистические данные 384 умерших пациентов.

Представленные в Таблице 4.7. данные анализа клинического электронного регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких демонстрируют, что по тяжести течения заболевания преобладают пациенты с тяжёлым течением и средней тяжести, но умерли преимущественно больные средней тяжести и крайней тяжести течения хронической обструктивной болезни лёгких по спирометрической классификации.

При объединении групп больных тяжёлым и крайней тяжести течения болезни, соотношение умерших больных с тяжёлым / крайней тяжести и средней тяжести течения хронической обструктивной болезни лёгких становится сопоставимым с небольшим преобладанием тяжёлых / крайне тяжёлых пациентов в относительных величинах (37,5% против 32%) и с преобладанием больных средней тяжести течения в абсолютном выражении.

При анализе групповой и фенотипической структуры больных выявлено преобладание среди умерших групп В и D. Все умершие больные имели частые дневные и ночные симптомы, в половине случаев ежедневно и каждую ночь, но потребность в купировании одышки у них возникала не менее 3-х раз за сутки, т.е. более 1 баллончика лекарственного средства на 1 месяц. Известно, что больные, ингалирующие коротко действующие бронхолитики в количестве более 1 баллончика в месяц, имеют высокий риск смерти [92]. Умершие больные не

получали «базисной терапии» в 42,1% случаев, более половины из них получали различные комбинации ингаляционных глюкокортикоидов. Только 2 человека были ранее вакцинированными против пневмококковой инфекции и 1 против гриппа.

Таблица 4.7. Характеристика больных ХОБЛ в Пермском крае в 2018-2019 годах.

Параметры	2018 год	2019 год	Умершие
Пол м/ж	1249/439 (1688)	965/339 (1304)	281/103 (384)
Возраст	61,6	61,7	74,8
Лёгкое течение	161	162	0
Течение средней тяжести	658	429	230 (35%)
Тяжёлое течение	563	515	86 (15,3%)
Крайней степени тяжести	306	198	68 (22,2%)
Группа А	35,7%	44,2%	0,3%
Группа В	33,4%	35,8%	45,3%
Группа С	4,2%	3,9%	12,5%
Группа D	26,7%	16,1%	41,9%
ДДАХ	17,5%	21,3%	1,1%
ДДБА	12,0%	11,8	0
ДДАХ/ДДБА	16,3%	37,8%	0
иГКС/ДДБА	18,6%	12,9%	47,4%
иГКС/ДДБА + ДДАХ	22,2%	16,2%	9,4%
Без лечения или КДБ	13,4%	11,2%	42,1%
Вакцинированы против гриппа	68,7%	59,4%	0,4%
Вакцинированы против пневмококковой инфекции	65,4%	89,7%	0,7%
Дневные симптомы (в неделю)	3,7	3,26	4,11
Ночные симптомы (в месяц)	3,52	3,0	12,8
Потребность в КДБ (в неделю)	4,44	3,93	18,8
Количество тяжёлых обострений (в год)	1,87	1,58	3,7

Анализ данных, представленных в Таблице 4.7., демонстрирует незначительное изменение структуры тяжести течения, но существенное изменение групповой структуры заболевания у лиц, включённых в исследование (Рисунки 4.9. и 4.10.), что объясняется существенным изменением рекомендаций в пользу активного применения длительно действующих антихолинэргических препаратов и  $\beta$ -2-агонистов, включая двойные комбинации.

Отмечается уменьшение удельного веса больных с частыми обострениями в пользу групп без частых обострений, а также небольшое, но достоверное увеличение пропорции пациентов без выраженных симптомов заболевания.

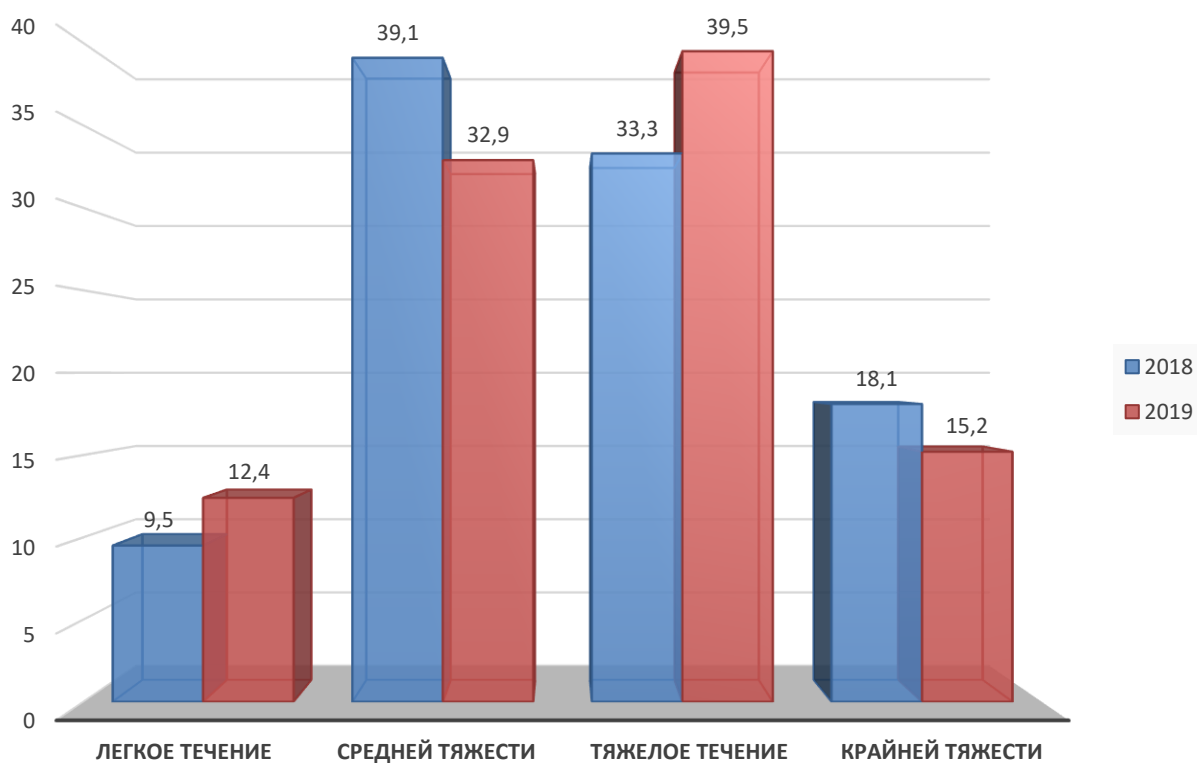


Рисунок 4.9. Динамика тяжести течения ХОБЛ в 2018-2019 годах.

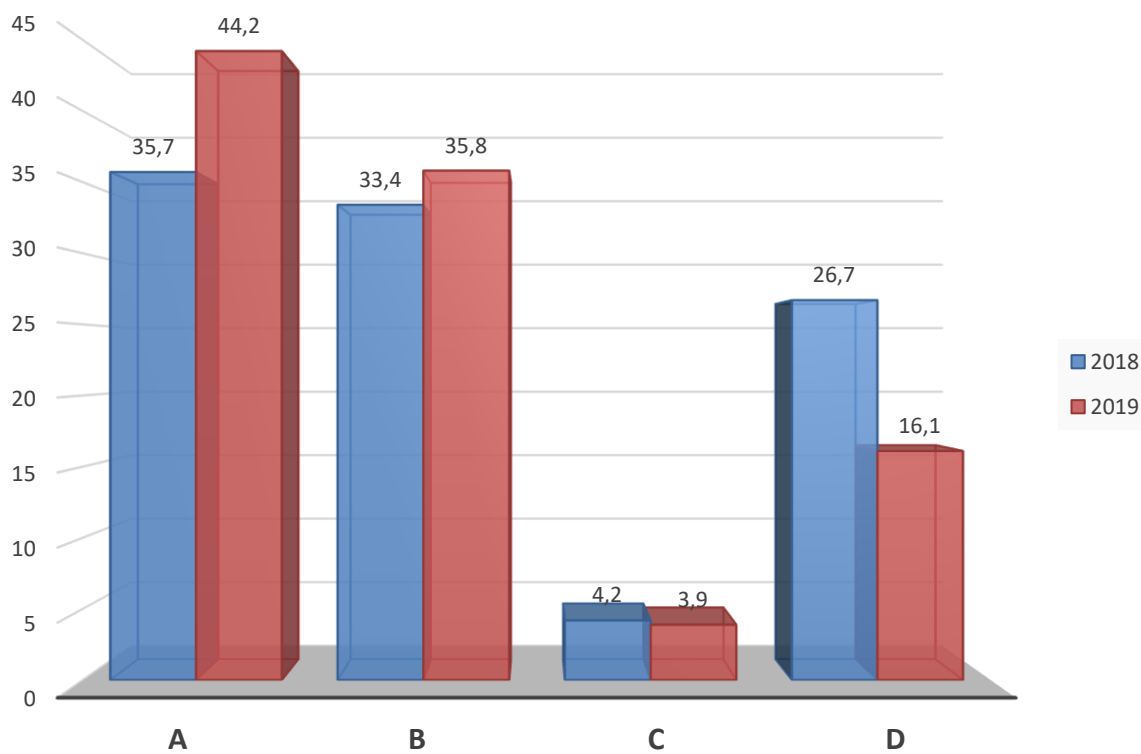


Рисунок 4.10. Динамика фенотипической структуры ХОБЛ в 2018-2019 годах.

Достоверно увеличилось количество больных группы А (без выраженных симптомов и частых обострений), достоверно снизилось количество больных группы D (с частыми обострениями и выраженными симптомами). Таким образом, анализ структуры смертности и эффективности лечения больных ХОБЛ в 2018-2019 годах на территории Пермского края показал, что умирают больные с выраженными симптомами, имеющие средне-тяжёлое, тяжёлое или крайне-тяжёлое течение заболевания, а также больные с частыми обострениями и выраженными симптомами в случае их отказа от вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, а также регулярной бронхолитической терапии в пользу различных схем применения комбинаций, включающих ингаляционные глюкокортикоиды.

#### **4.4. Наблюдательное проспективное исследование эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью лёгких**

Оценка влияния терапевтической тактики на клинический статус больных ХОБЛ проведена в Октябрьском районе Пермского края (сельскохозяйственный район с населением 27 612 человек по состоянию на 01.01.2018, из которых 11 111 человек – в Октябрьском городском поселении) с использованием электронного регистра. В 2018 году на учёте состояло 63 пациента с хронической обструктивной болезнью лёгких в возрасте от 37 до 88 лет (средний возраст 61,6 лет), 16 женщин и 47 мужчин. Согласно спирометрической классификации GOLD, 6 больных имели лёгкое течение, 30 – средней тяжести, 21 – тяжёлое и 6 – крайней степени тяжести течение хронической обструктивной болезни лёгких. По группам больных: 2 человека группы А, 4 – с В, 2 – с С, и 55 группы D (Таблица 4.8.).

В 2017-2018 годах базисное лечение получали тиотропия бромидом в виде монотерапии 11 больных, комбинированными лекарственными средствами, включающими ингаляционные глюкокортикоиды и длительно действующие  $\beta$ -2-



агонисты – 18 человек, тройную комбинацию – 14 человек, только симптоматическое лечение – 20 больных.

Таблица 4.8. Характеристика больных ХОБЛ в Октябрьском районе.

Параметры	2018 год (n=63)	2019 год (n=55)
Пол, м/ж	47/16	40/15
Возраст, лет	61,6	63,7
Лёгкое течение	6	7
Течение средней тяжести	30	27
Тяжёлое течение	21	18
Крайней степени тяжести	6	3
Группа А	2	3
Группа В	4	5
Группа С	2	3
Группа D	55	44
ДДАХ	11	7
ДДБА	0	0
ДДАХ/ДДБА	0	0
иГКС/ДДБА	18	13
иГКС/ДДБА + ДДАХ	14	20
Без лечения или КДБ	20	15
Вакцинированы (Превенар13 + Совигрипп)	11 (17,5%)	50 (90,9%)
Количество умерших (летальность)	11 (17,5%)	5 (9,1%)
Дневные симптомы (в неделю)	3,7	3,26
Ночные симптомы (в месяц)	3,52	3,0
Потребность в КДБ (в неделю)	4,44	3,93
Количество тяжёлых обострений (в год)	1,87	1,58

Вакцинированы против пневмококковой инфекции и гриппа (преобладали 13-ти-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина «Превенар13» производства ООО НПО Петровакс Фарм (Россия) и тривалентная гриппозная инактивированная субъединичная вакцина «Совигрипп» производства АО НПО Микроген (Россия) соответственно) до 2017 года (включительно) 17,6% больных. Летальность больных ХОБЛ в 2018 году составила 11 случаев (17,5%).

В 2018 году большинство больных хронической обструктивной болезнью лёгких были вакцинированы (90,9%), проведена коррекция лечения: монотерапия тиотропия бромидом составила 7 случаев, комбинации с включением ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих  $\beta$ -2-агонистов – 13 случаев, тройная комбинация применена у 20 пациентов. В течение года был выявлен 1 новый случай заболевания тяжёлого течения. Лечение только коротко

действующими бронхолитиками получали 15 человек. По итогам года зафиксировано 5 летальных исходов, что в 2 раза ниже аналогичного периода предыдущего года. Отмечено изменение групповой структуры больных: увеличение доли больных групп А, В и С за счёт снижения числа больных группы D. Выявлено достоверное снижение количества тяжёлых обострений, требующих госпитализаций на 15%, недостоверное снижение общего количества обострений заболевания. У большинства больных снизилось количество ночных симптомов (средняя величина  $3,8 \pm 6,37$  против  $3,7 \pm 5,24$  на 1 пациента) и потребность в коротко действующих бронхолитиках для купирования одышки за сутки (средняя величина  $4,2 \pm 4,39$  в 2018 году против  $4,2 \pm 3,37$  в 2019 году). При этом среднестатистические параметры существенно не изменились (Таблица 4.9.).

Таблица 4.9. Динамика клинической картины ХОБЛ в 2018-2019 гг.

Параметры	2018 г. ( $M \pm \sigma$ ; $Me$ ; 10,90)	2019 г. ( $M \pm \sigma$ ; $Me$ ; 10,90)	T (критерий Вилкоксона)	Z	p
Тяжесть течения заболевания	$2,3 \pm 0,55$ (2; 1; 3)	$2,2 \pm 0,63$ (2; 2; 3)	36,0	0,23	0,8139
Количество обострений	$2,9 \pm 1,63$ (2; 1; 5)	$3,0 \pm 1,76$ (2; 1; 6)	113,5	0,4221	0,6730
ДН	$1,9 \pm 0,54$ (2; 1; 3)	$2,0 \pm 0,63$ (2; 1; 3)	71,4	1,34	0,1814
Одышка (mMRC)	$2,1 \pm 0,80$ (2; 1; 3)	$2,1 \pm 0,87$ (2; 1; 3)	45,5	0,21	0,8312
Приступы одышки в дневные часы (в нед.)	$3,4 \pm 2,85$ (3; 1; 7)	$3,6 \pm 2,74$ (3; 1; 7)	161,5	1,21	0,2259
Приступы удушья в ночные часы	$3,8 \pm 6,37$ (2; 0; 6)	$3,7 \pm 5,23$ (2; 0; 7)	140,5	0,59	0,5539
Потребность в КБД	$4,2 \pm 4,39$ (3; 0; 14)	$4,2 \pm 3,37$ (3; 1; 14)	157,0	1,78	0,0745
ОФВ1%	$42,6 \pm 10,47$ (42,2; 31; 54)	$41,2 \pm 8,07$ (42,0; 30; 52)	271,5	1,86	0,0627

Результаты расчёта отношения шансов смерти больного ХОБЛ в зависимости от различных факторов показал следующие результаты. Факторами максимального влияния на летальный исход заболевания были отказ от вакцинопрофилактики и возраст больного старше 65 лет (Таблица 4.10., Рисунок 4.11.).

Таблица 4.10. Влияние факторов риска на летальность больных ХОБЛ в 2018-2019 гг.

Фактор влияния	$\chi^2$	p	OR	s	Нижний предел 95% интервала	Верхний предел 95% интервала
Количество обострений >2 в течение года	0,00	0,9708	1,04	1,164	0,107	10,218
Возраст > 65 лет	4,2	0,0405	8,00	1,159	0,825	77,593
Выраженность одышки >2 баллов по шкале mMRC	2,17	0,1405	1,80	1,153	0,188	17,264
Наличие фенотипа D	0,37	0,5424	2,0	1,157	0,207	19,308
ОФВ1 < 50% от должного	0,04	0,8349	5,09	1,188	0,496	52,287
Отказ от терапии длительно ДДБА и/или иГКС	0,81	0,3670	0,43	0,962	0,065	2,823
Отказ от лечения или применение только КБА	1,24	0,2648	2,85	0,972	0,424	19,157
Отказ от вакцинопрофилактики	15,95	0,0001	17,09	1,167	1,735	168,362

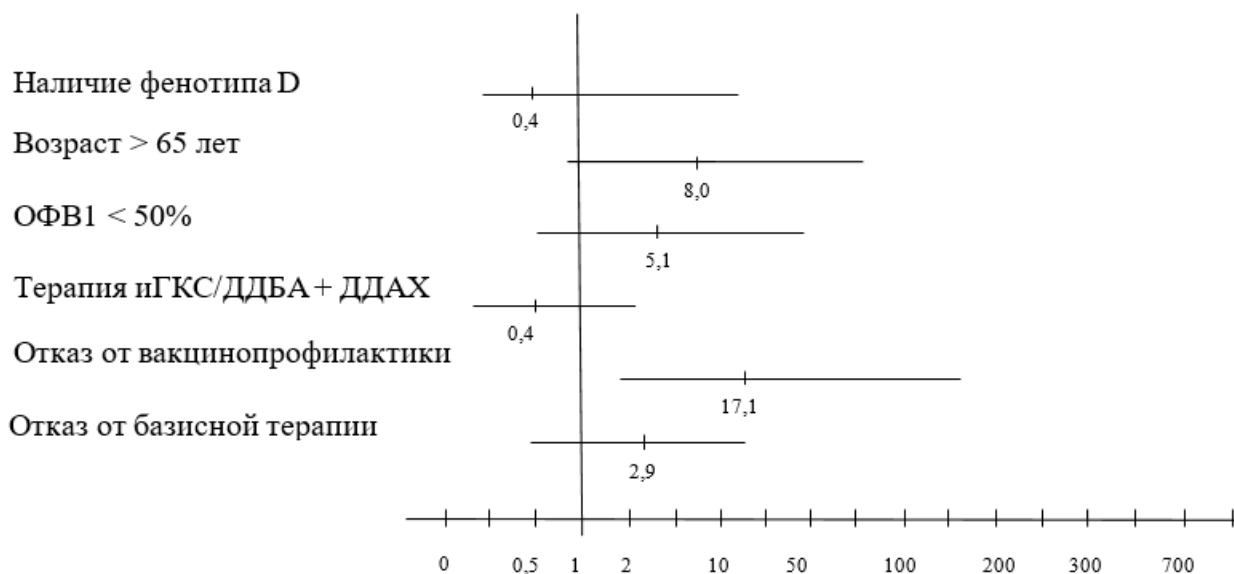


Рисунок 4.11. Отношения шансов выявления факторов влияния на летальность больных ХОБЛ в Октябрьском районе.

Возможно, по причине небольшого числа наблюдений, не подтвердили своего влияния частота обострений заболевания, выраженность одышки и снижение ОФВ1 менее 50% от должного значения.

Другие факторы риска, такие как возраст, ИМТ, выраженность одышки более 2-х баллов по шкале mMRC, оказывали незначительное влияние на летальные исходы.

Таким образом, наблюдательное исследование подтвердило максимальное влияние активной вакцинопрофилактики на выживаемость больных с ХОБЛ. Дополнительное неподтверждённое влияние оказывали увеличение доли больных, получающих «тройную комбинацию» (на 23%) и снижение количества пациентов, получающих только коротко действующие бронхолитики (на 17%).

## **Глава 5. ИНТЕРАКТИВНЫЙ ОПРОС В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

Интерактивные опросы эффективны в оценке симптомов заболевания и состояния больного для предварительной синдромной диагностики, определения методов подтверждения диагноза, выбора стартовой терапии и динамики выраженности симптомов при хронических заболеваниях. Ещё одним вариантом применения интерактивных опросников может быть ранняя диагностика и мониторинг острых респираторных заболеваний. Интересным является исследование результатов влияния предупредительной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции не только в лечении больных ХОБЛ, но и в отношении развития внебольничной пневмонии.

В исследование включён 41 больной внебольничной пневмонией. Возраст больных составлял от 16 до 35 лет, лица мужского пола – 67,6% включенных в исследование. Первая группа вакцинированных больных в количестве 19 человек имела возраст от 18 до 29 лет. Вторая группа состояла из 22 человек (14 лиц женского и 8 – мужского пола в возрасте 16-35 лет), не прошедших предупредительной вакцинации.

Для предупреждения пневмококковой инфекции использовалась 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина «Пневмо23» производства Sanofi-Pasteur (Франция), для предупреждения гриппа – тривалентная гриппозная инактивированная субъединичная вакцина «Гриппол» производства ООО НПО Петровакс Фарм (Россия).

Диагностика внебольничной пневмонии базировалась на клинических данных об остром начале респираторного заболевания, рентгенологическом подтверждении инфильтрации лёгочной ткани. Компьютерная томография органов грудной клетки выполнялась по показаниям. Всем больным выполнен

общий анализ крови, определялись острофазовые показатели, а также проведены спирометрия и бактериологическое исследование мокроты.

Оценка тяжести внебольничной пневмонии проводилась с использованием шкал SMART-COP и PORT [17, 113, 116, 154, 157]. Всем пациентам было проведено интерактивное анкетирование с помощью респираторного модуля автоматизированной системы «Электронная поликлиника», свидетельство о государственной регистрации № 2012614202 от 12.05.2012 [52], размещённой в сети Интернет (<http://klinikcity.ru>).

Результаты исследования установили достоверно более выраженные признаки тяжести течения внебольничной пневмонии в группе невакцинированных пациентов. Несколько лучше тяжесть течения заболевания отражала шкала SMART-COP по сравнению со шкалой PORT (PSI). Первая шкала выявила больных 2-й группы с балльной оценкой 1 и более в 86,7%. Согласно результатам применения шкалы PORT (PSI), абсолютно все больные обеих групп имели низкое количество баллов (максимально 39 баллов у пациента из 1-й группы и 44 балла у пациента 2-й группы), но статистически больные 2-й группы имели более тяжёлое течение пневмонии (Таблица 5.1.).

Таблица 5.1. Оценка тяжести течения внебольничной пневмонии в зависимости от вакцинопрофилактики.

Тяжесть пневмонии	Группа 1	Группа 2	p
SMART-COP ( $M \pm \sigma$ )	0,18±0,39	1,27±0,70	<0,0001
<b>SMART-COP 0 баллов</b>	<b>94,7</b>	<b>13,3</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>SMART-COP 1 балл</b>	<b>5,3</b>	<b>46,7</b>	<b>0,0081</b>
<b>SMART-COP 2 балла</b>	<b>0,0</b>	<b>40,0</b>	<b>0,0047</b>
<b>PORT (PSI) Me (10%; 90%)</b>	<b>19 (18;20)</b>	<b>26 (24; 30)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Индекс PORT ( $M \pm \sigma$ )	20,9±4,85	28,5±7,24	0,0004
PORT (PSI) < 28 баллов	89,5 %	60,0 %	0,0525
PORT (PSI) 28-36 баллов	10,5 %	26,7 %	0,2275
PORT (PSI) > 36 баллов	0,0 %	13,3 %	0,1111

\* – жирным шрифтом выделены достоверные различия

В соответствии с результатами, отражёнными в Таблице 5.2., выявлено значительное преобладание различных нарушений дыхания у больных, непривитых против гриппа и пневмококковой инфекции, достоверное увеличение

количества случаев, когда одышка ощущалась в виде приступов, и/или нарушала трудоспособность, физическую активность, носила умеренно выраженный и тяжёлый характер, возникала как в дневные, так и в ночные часы. Аналогично кашель, особенно его появление в ночные часы приступами, сопровождаемый экспекторацией бронхиального секрета, достоверно чаще отмечен среди непривитых пациентов.

Таблица 5.2. Частота выявления основных респираторных симптомов у больных внебольничной пневмонией в зависимости от вакцинопрофилактики (%).

Симптом	Группа 1	Группа 2	p
<b>Одышка (любые признаки)</b>	<b>10,5</b>	<b>60,0</b>	<b>0,0044</b>
Нарушение вдоха	5,3	20,0	0,1962
<b>Нарушение выдоха</b>	<b>5,3</b>	<b>33,3</b>	<b>0,0428</b>
Смешанная одышка	0,0	6,7	0,2606
<b>Эпизодическая (приступообразная) одышка</b>	<b>10,5</b>	<b>60,0</b>	<b>0,0044</b>
Постоянная одышка	0,0	0,0	1,0000
Одышка, возникающая в утренние часы	0,0	0,0	1,0000
Одышка, возникающая в дневные часы	10,5	6,7	0,7007
Одышка, возникающая ночью	0,0	6,7	0,2606
Одышка, возникающая в любое время суток	<b>0,0</b>	<b>33,3</b>	<b>0,0104</b>
Нетяжёлая одышка	5,3	13,3	0,4203
<b>Умеренно выраженная одышка</b>	<b>5,3</b>	<b>40,0</b>	<b>0,0184</b>
<b>Выраженная одышка</b>	<b>0,0</b>	<b>6,7</b>	<b>0,2606</b>
Одышка, сопровождаемая «дистантными» хрипами	5,3	20,0	0,1962
<b>Любые проявления кашля</b>	<b>63,2</b>	<b>93,3</b>	<b>0,0481</b>
<b>Кашель в дневные часы</b>	<b>47,4</b>	<b>13,3</b>	<b>0,0427</b>
<b>Кашель в ночное время</b>	<b>10,5</b>	<b>80,0</b>	<b>0,0003</b>
Кашель в ранние утренние часы	5,3	0,0	0,3722
Кашель без мокроты	42,1	26,7	0,3578
<b>Кашель с мокротой</b>	<b>21,1</b>	<b>66,7</b>	<b>0,0115</b>
<b>Кашель с мокротой до 30 мл в сутки</b>	<b>21,1</b>	<b>66,7</b>	<b>0,0115</b>
Кашель с мокротой до 100 мл в сутки	0,0	0,0	1,0000

\* – жирным шрифтом выделены достоверные различия

Повышение температуры тела выявлено в 63% случаев у больных 1-й группы и в 93% у больных 2-й группы. В 1-й группе установлено преобладание субфебрильных цифр (42%), а повышение температуры тела выше 38°C не наблюдалось. Во 2-й группе 40% пациентов имели повышение температуры тела, превышающее показатель 39°C. У больных без предупредительной вакцинации лихорадка чаще сопровождалась ознобом, чувством жара и в 40% случаев сохранялась до 3-5 суток, в то время как среди вакцинированных у 11 человек из

19 на фоне проводимой терапии нормотермия была достигнута в течение 1-2 дней (Таблица 5.3.).

Таблица 5.3. Характеристика общего интоксикационного синдрома (лихорадка) у больных внебольничной пневмонией в зависимости от вакцинопрофилактики (%).

Симптом	Группа 1	Группа 2	p
<b>Лихорадка (<math>t \geq 37,0^\circ \text{C}</math>)</b>	<b>63,2</b>	<b>93,3</b>	<b>0,0481</b>
Субфебрильная лихорадка	42,1	26,7	0,3578
Фебрильная лихорадка	21,1	26,7	0,7050
<b>Пиретическая</b>	<b>0,0</b>	<b>40,0</b>	<b>0,0047</b>
Повышение температуры в вечерние часы	57,9	46,7	0,5205
Повышение температуры в любое время суток	5,3	20,0	0,1962
<b>Повышение температуры постоянно</b>	<b>0,0</b>	<b>20,0</b>	<b>0,0495</b>
Повышение температуры в утренние часы	0,0	6,7	0,2606
Лихорадка с ознобом	15,8	20,0	0,7518
<b>Лихорадка сопровождалась чувством жара</b>	<b>0,0</b>	<b>60,0</b>	<b>0,0004</b>
Лихорадка сопровождалась потливостью	0,0	6,7	0,2606
Лихорадка сопровождалась обильным потоотделением	0,0	6,7	0,2606
Длительность лихорадки составила 1-2 дня	57,9	40,0	0,3077
<b>Длительность лихорадки составила 3-5 суток</b>	<b>5,3</b>	<b>40,0</b>	<b>0,0184</b>

\* – жирным шрифтом выделены достоверные различия

В 1-й группе (вакцинированных пациентов с внебольничной пневмонией) признаки синдрома уплотнения лёгочной ткани выявлены методами визуального осмотра (асимметричное участие грудной клетки в акте дыхания), оценки голосового дрожания, перкуссии и аускультации в 58% случаев. Во 2-й группе (без предупредительной вакцинации) при анализе физикальных данных признаки синдрома уплотнения лёгочной ткани были обнаружены в 95% случаев.

У пациентов с внебольничной пневмонией, включенных в исследование, значения сатурации кислорода в обеих подгруппах находились в пределах нормы.

Оценка рентгенологических данных позволила определить лишь сегментарное поражение паренхимы лёгких (с поражением 1-2 сегментов одного лёгкого) в группе вакцинированных в 95% случаев, и только в 1 случае – доленое поражение (Таблица 5.4.). Во второй группе, наоборот, у 14 из 15 пациентов, не прошедших предварительной вакцинации, наблюдалась доленая пневмония (чаще нижняя доля, справа и слева в равной степени) и в 1 случае имело место двустороннее полисегментарное поражение.



Таблица 5.4. Рентгенологическая характеристика поражения лёгочной ткани у больных внебольничной пневмонией в зависимости от вакцинопрофилактики (%).

Объём поражения лёгочной ткани	Группа 1	Группа 2	p
<b>Очаговое поражение (1-2 сегмента)</b>	<b>94,7</b>	<b>0,0</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Долевое поражение (1 доля)</b>	<b>5,3</b>	<b>93,3</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Двухстороннее полисегментарное поражение	0,0	6,7	0,2606

\* – жирным шрифтом выделены достоверные различия

Лейкоцитоз периферической крови (>10 000 в мкл) наблюдался в незначительном проценте (36,8%) случаев среди вакцинированных и у 3 пациентов из 15 непривитых против пневмококка. Следует отметить, что у привитых пациентов результаты бактериологического исследования мокроты на пневмококк в 100% случаев были отрицательными.

Таким образом, интерактивные опросы с применением программы ЭВМ «Электронная поликлиника» позволили выявить как респираторные, так и общие симптомы заболевания у больных внебольничной пневмонией, случаи тяжёлого течения заболевания и установить значительные отличия в тяжести течения внебольничной пневмонии у больных, вакцинированных против гриппа и пневмококковой инфекции. Вакцинация эффективно предупредила развитие острой дыхательной недостаточности и сократила количество дней проявлений интоксикационного синдрома.

## **Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. КОНЦЕПЦИЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ ЭЛЕКТРОННОЙ МЕДИЦИНЫ**

Респираторные заболевания остаются лидерами по заболеваемости населения различных стран, вызывают временную и стойкую утрату трудоспособности, являются третьей причиной смертности на земном шаре и наносят значительный экономический ущерб, что особенно стало очевидно в период пандемии респираторного инфекционного заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [144, 164]. Задача снижения социального и экономического бремени, улучшения медицинской помощи больным респираторными заболеваниями является многоплановой, но за последние 15 лет в странах Европы достигнут значительный прогресс в снижении смертности от ХОБЛ благодаря совершенствованию и внедрению клинических рекомендаций (протоколов лечения), повышению доступности современного медикаментозного лечения с применением средств электронной медицины [185].

Огромную роль играет вакцинопрофилактика, её эффект заключается не только в предупреждении пневмонии и других инвазивных форм инфекционного процесса, но и в снижении частоты обострений, госпитализаций больных хронической обструктивной болезнью лёгких – заболевания, которое формально не является инфекционным, где роль воспаления бронхов имеет дискутабельный характер [30, 98]. Перечисленные методы нуждаются в совершенствовании, и учёных интересуют детали диагностического процесса и результаты мониторинга с одной стороны, а с другой – оценка эффективности в условиях реальной клинической практики.

Актуальной формой совершенствования лечебной тактики в наши дни стала опора на электронные ресурсы здравоохранения и их научное развитие. Электронные средства успешно применяются в реализации удалённого

мониторинга больных различными хроническими заболеваниями, но в вопросах диагностики остаётся ряд нерешённых задач [114, 125, 132, 134, 136, 148, 158, 174, 200, 202, 203, 214, 218, 228, 237]. В этой связи целью исследования стало повышение эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики респираторных заболеваний на основе развития средств электронной медицины, формирования электронного клинического регистра больных, персонифицированного подхода к внедрению клинических рекомендаций.

План достижения поставленной цели предусматривал развитие системы дифференциальной диагностики для автоматизации выявления и мониторинга больных различными респираторными заболеваниями в процессе лечения.

Задачами исследования определены: изучение клинического значения известных респираторных симптомов с точки зрения возможности их применения в математическом анализе с целью дифференциальной диагностики; совершенствование системы автоматической дифференциальной диагностики и анализ её эффективности; определение основных характеристик хронической обструктивной болезни лёгких на территории крупного субъекта Российской Федерации – Пермского края, оценка эффективности массового применения современных схем терапии и вакцинопрофилактики, как в лечении больных хронической обструктивной болезнью лёгких, так и внебольничной пневмонией, с применением средств электронной медицины.

Нами были получены следующие основные результаты исследования.

В ходе решения задачи формирования оптимальной системы автоматического анализа клинических симптомов для предварительной диагностики и динамического наблюдения было установлено, что наиболее распространённые симптомы респираторных заболеваний имеют большую вариабельность по частоте выявления и выраженности, в зависимости от тяжести течения одного заболевания и могут встречаться при различных заболеваниях. Это не позволяет построить диагностическую систему на основе поиска отдельных симптомов заболевания. В этом отношении необходимо отметить, что аналогичные данные ранее были получены и другими учёными, определившими

низкую прогностическую значимость отдельных респираторных симптомов, таких как одышка и кашель [57, 117, 127, 138, 204].

Вместе с тем, динамическое наблюдение выраженности отдельного симптома может быть полезно для мониторинга течения заболевания под влиянием лечебной программы. Например, как известно из ранее опубликованных научных исследований, валидированная шкала оценки тяжести одышки по Боргу, разработанная для оценки выраженности одышки, является эффективным методом контроля течения хронической обструктивной болезни лёгких, а опросник САТ позволяет мониторировать комплекс клинических проявлений заболевания в процессе лечения [9, 171, 193, 221].

Наши исследования показали высокую эффективность ранжирования некоторых симптомов, как в соответствии с описательной характеристикой, отражающей субъективное отношение пациента, так и с использованием коэффициентов значимости, устанавливаемых в соответствии с тяжестью состояния больного, определённой объективными критериями. Такие коэффициенты можно определить эмпирически, как было показано в нашем примере. Коэффициенты могут быть также получены путём математического моделирования развития заболевания, с учётом его тяжести и построения уравнения множественной регрессии, на основе оценки различных признаков, влияющих на прогрессирование заболевания. Ранее такие коэффициенты были использованы в математических моделях дифференциальной диагностики респираторных заболеваний и других клинических состояний [36, 56].

Кроме этого, результаты проведённого исследования показали, что лучшие результаты автоматической дифференциальной диагностики достижимы путём применения «синдромного» анализа и синтеза – объединения ряда признаков, отражающих единый механизм развития болезни [103].

Основоположником синтетического метода диагностики можно считать английского врача Фрэнсиса Бэкона (1561-1626 гг.). Предложенный нами вариант синдромного клинического анализа отличается от известного тем, что выполняет не только объединение клинических симптомов и признаков, имеющих общий

патогенез, но и определение их предельного числа в группе, принимаемого за 100%. Далее диагностика синдрома осуществляется в том случае, если общая сумма набранных симптомов у конкретного больного будет не менее 50% от максимального значения.

Ранее синдромный принцип диагностики был описан в трудах М.П. Кончаловского [32], академика РАН А.Г. Чучалина [103, 104], член-корр. РАН В.Ю. Мишланова [48, 49, 51] и других авторов.

Тем не менее, количество признаков, имеющих один и тот же механизм развития, ранее не учитывалось, т.е. могло быть 2, 3, а могло быть и 8-10 признаков, любое количество клинических симптомов принималось за критерий заболевания. Например, Максим Петрович Кончаловский (1875-1942 гг.) в своих лекциях характеризовал синдром как клиническую картину болезни, складывающуюся из симптомов действия различных этиологических моментов и симптомов реактивного характера. Он писал, что «...из этих патологических комбинаций складываются клинические синдромы, которые характеризуют данное заболевание гораздо рельефнее, чем прежние органопатологические обозначения частной патологии... Эти комбинации симптомов, или синдромы, имеют в своем генезе основания анатомические или физиологические» [32].

На первом этапе исследования нами предложена система уравнений и определены коэффициенты уравнений множественной регрессии для автоматического формирования предварительного заключения на основе интерактивного опроса пациента, а на втором – этот метод был использован для автоматического формирования регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких и персональной оценки эффективности программ лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией. Ранее были предложены аналогичные и более сложные варианты математического анализа симптомов заболевания для дифференциальной диагностики, но практического применения такие системы не получили [4, 41].

Аналогично следует отметить, что в настоящее время нет данных о высокой эффективности систем искусственного интеллекта в решении комплексных задач

дифференциальной диагностики, в то время как данный метод может успешно решать задачи дифференциальной диагностики двух или нескольких патологических состояний, используя какой-либо один «физический» метод [4, 29, 34, 41, 42, 149, 150, 188, 229, 230].

Достигнутый успех можно объяснить применением этапов диагностического процесса, что позволило сократить число степеней свободы конечного результата. Зависимость точности результата математического анализа от числа степеней свободы искомого результата хорошо известна [61]. В нашем методе на первом этапе автоматизированной диагностики использованы 7 степеней свободы – 7 клинических синдромов респираторных заболеваний, на втором этапе – только 3 нозологические формы. Дополнительно было введено логическое правило количественного учёта признаков в системе и критерий принятия решения – не менее 50% от максимального количества признаков. В итоге частота выявления бронхообструктивного синдрома у больных бронхиальной астмой составила 89,1%, у больных хронической обструктивной болезнью лёгких – 87,8%, а среди практически здоровых лиц только 19,7% (ложноположительный результат). Частота выявления лёгочно-плеврального синдрома у больных внебольничной пневмонией – 89,7% при 8% ложноположительных результатах в группе практически здоровых лиц и 8,8% среди больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Сопоставимые по точности результаты диагностики респираторных заболеваний в сравнении со здоровыми лицами в доступной литературе не найдены, но в вопросе дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких были получены высокоточные результаты при использовании различных методов математического анализа [36, 121].

В наших исследованиях было показано, что отдельные нарушения функции органов и систем могут присутствовать и у практически здоровых лиц. Например, как показано в Таблицах 3.1., 3.2., 3.4., 20-25% практически здоровых лиц имеют ощущение одышки или её эквиваленты и кашель, выявляемые только при активном прицельном опросе. Они не являются симптомами заболевания, не

составляют жалобы больного человека, не ограничивают его привычной жизнедеятельности. Этот факт очень важен для оценки результатов интерактивных опросов. Возникает вопрос: какое количество признаков нарушения функционального статуса пациента считать достаточным, чтобы говорить о заболевании? Для решения этого вопроса нами была избрана тактика отдельного отношения к различным клиническим синдромам. Их количественная и качественная характеристика представлена в Таблице 3.6. Например, для бронхитического синдрома было выделено только 2 признака, а для бронхообструктивного – 6. Мы установили, что синдромный диагноз будет учитываться, если у больного представлено как минимум 50% (половина) необходимых данных. Такой принцип диагностики в респираторной медицине был использован нами впервые.

В итоге первого этапа нашего исследования, на основе применения интерактивного опросника «Электронная поликлиника» [52] мы получили метод автоматического анализа клинических симптомов респираторных заболеваний, пригодный, как для предварительной первичной диагностики, так и для динамического наблюдения больного. Предложенный метод опирается на коэффициенты значимости каждого клинического симптома и признака в зависимости от влияния на тяжесть течения заболевания, а также на синдромную их группировку, что позволяет решить диагностическую задачу математическим методом автоматически при помощи компьютера. Предложенная методика была использована для автоматизации процесса заполнения клинического электронного регистра и дистанционного мониторинга состояния больных хронической обструктивной болезнью лёгких.

О значении регистров больных хроническими неинфекционными заболеваниями для эффективного контроля состояния пациента и предупреждения смертности говорит факт обсуждения проблемы на государственном уровне, как в России, так и за рубежом [79, 156]. Новая методика заключалась в формировании регистра на основе интерактивных опросов пациентов, что в большинстве случаев позволило минимизировать труд врача.

Недостающие факты были дополнены с использованием электронных медицинских карт пациентов, размещённых в Единой государственной информационной системе здравоохранения. Для обоснования новой методики заполнения регистра было проведено небольшое сравнительное исследование, показавшее, что достоверность выявления клинических признаков заболевания существенно повышается при использовании нового метода по отношению к традиционному в форме заполнения медицинских документов врачом.

На следующем этапе исследования мы использовали новую форму клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких, включающего факторы риска, критерии диагностики заболевания, клинические симптомы, данные функционального статуса, программу лечения и вакцинопрофилактики (всего 45 параметров). Проанализировано 1246 случаев хронической обструктивной болезнью лёгких в Пермском крае и составлен «клинический портрет» болезни на период 2017-2018 года и 1688 случаев хронической обструктивной болезнью лёгких в 2019 году.

В 2017-2018 году в регистре больных ХОБЛ преобладали пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями заболевания, соответствующие тяжёлому течению по спирометрической классификации (средняя величина ОФВ1  $46,5 \pm 16,36$  % от должного). Известные данные о больных хронической обструктивной болезнью лёгких в странах Центральной и Восточной Европы также указывают на большую долю пациентов, имеющих частые обострения заболевания. Причём среди больных с выраженными симптомами заболевания около 79% имели значение ОФВ1 менее 50% от должного, что указывает на преобладание пациентов с тяжёлым течением заболевания.

Средняя величина по шкале mMRC составляла 2,0, по шкале CAT 17,4 баллов, что указывает на преобладание больных с выраженными симптомами [186]. Особого внимания заслуживают больные хронической обструктивной болезнью лёгких, отличающиеся 3-мя и более обострениями в течение года. Авторы отмечают, что в этой когорте больных выявляются более выраженные



симптомы ХОБЛ, а госпитализации часто сопровождаются лечением в ОРИТ [236]. Надо сказать, что и в нашем исследовании мы отметили крайне неблагоприятный прогноз у больных с частыми обострениями и выраженными симптомами. Среднее количество обострений у больных хронической обструктивной болезнью лёгких составило 2,1 в течение года. Группа D вместе с группой В оказались преобладающими среди больных, умерших в 2019 году (Таблица 4.7.). В Испанском исследовании соотношения групп больных и фенотипов ХОБЛ в общей и пульмонологической практике средняя величина ОФВ1 составила 53,2%, среднее количество обострений в течение года – 2,2; количество больных, имевших частые обострения с клиникой хронического бронхита, составило 29,1%, а эмфизематозный тип с частыми обострениями – 17,5%, 6,5% были с приступообразными астмоподобными симптомами [215]. Следует также отметить, что проведённое ранее исследование SUPPORT, посвящённое изучению соотношений фенотипов ХОБЛ в Российской Федерации на основе классификации 2014 года, выявило преобладание группы D, составлявшего 74,4% всех случаев, включённых в исследование [7]. В этом же исследовании было отмечено, что преобладающей схемой лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких было применение коротко действующих бронхолитиков, даже у больных с выраженными симптомами и частыми обострениями.

Важно заметить, что дизайн многих современных исследований был построен на включении больных с частыми обострениями, большинство из которых получали ингаляционные глюкокортикоиды в сочетании с длительно действующими  $\beta$ -2-агонистами [3, 58, 191, 226, 239-241, 244, 245].

Проведённый нами анализ практики лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких продемонстрировал использование комбинированных лекарственных средств, содержащих ингаляционные глюкокортикоиды в 28,9%, но выявил 17,2% случаев лечения только симптоматическими лекарственными средствами. Длительно действующие бронхолитики получали 53,9% больных хронической обструктивной болезнью

лёгких. Вакцинированные против пневмококковой инфекции и гриппа пациенты составляли только 8,8%. В целом, такие результаты можно считать удовлетворительно соответствующими современным клиническим рекомендациям, за исключением низкой пропорции больных хронической обструктивной болезнью лёгких, получивших вакцинопрофилактику [100, 167].

В ходе проспективного исследования нами была проведена модификация лечебной программы и вакцинопрофилактики: больные увеличили частоту применения длительно действующих бронхолитиков, снизилась частота применения ингаляционных глюкокортикоидов, увеличилась доля больных, вакцинированных против пневмококковой инфекции и гриппа.

Проспективное наблюдение пациентов Октябрьского района Пермского края, у которых частично проведена коррекция проводимого ранее лечения, показало следующие результаты. Коррекция лечения позволила обеспечить лекарственными средствами, содержащими длительно действующие бронхолитики 72,7% больных хронической обструктивной болезнью лёгких, вакцинировать против пневмококковой инфекции и гриппа 90,9% больных. В итоге за 2019 год смертность от хронической обструктивной болезни лёгких снизилась более чем в 2 раза (умерли 5 человек из 63, против 11 за предыдущий год). Отмечено изменение структуры групп больных: увеличение доли больных групп А, В и С за счёт снижения числа больных группы D. Выявлено достоверное снижение количества тяжёлых обострений, требующих госпитализаций на 15%, общее количество обострений заболевания осталось на прежнем уровне: 2,84 обострения на 1 больного в 2018 году и 2,87 - в 2019.

Полученные результаты соответствуют результатам многих РКИ, итоги которых позволили рассматривать длительно действующие бронхолитики в качестве основных препаратов для лечения хронической обструктивной болезни лёгких [1-3, 38, 39, 59, 85, 89, 91, 108, 118, 124, 126, 129, 169, 211, 226, 227, 239, 240, 244-246]. Необходимо также отметить, что анализ реальной клинической практики в различных странах выявил частичное несоответствие клиническим

рекомендациям одновременно с положительными эффектами рекомендованных программ лечения для соответствующих моделей пациентов [207].

Годом раньше, в 2016-2017 гг. в Пермском крае был проведён анализ регионального регистра больных ХОБЛ, составленного путём внесения данных медицинскими работниками на основе ежегодных отчётов медицинских организаций [8]. Было установлено, что в 2016 году в структуре больных хронической обструктивной болезнью лёгких преобладали больные с выраженными симптомами и частыми обострениями, составившие 63,1% пациентов, внесённых в регистр. Выявлен недостаточный уровень выполнения клинических рекомендаций, высокий удельный вес необоснованного применения препаратов, содержащих ингаляционные глюкокортикоиды (58,2%), и большое количество больных, не получающих базисной терапии (30,2%). Количество больных хронической обструктивной болезнью лёгких, получающих различные формы, содержащие длительно действующие бронхолитики, составило 60,7% от общего числа. Как видно, сравнивая данные с разницей в 1 год, мы видим сопоставимые результаты с небольшой тенденцией к увеличению доли препаратов, содержащих длительно действующие бронхолитические средства. Небольшие различия полученных данных могут объясняться разной методикой составления регистров (врачами или в результате интерактивных опросов больных) с большим доверием к результатам, внесённым пациентами самостоятельно. Вместе с тем, выявленные положительные тенденции в изменении программ лечения подтверждаются снижением смертности от хронической обструктивной болезнью лёгких в Пермском крае.

В ходе исследования приведена детальная клиническая характеристика основных групп больных ХОБЛ (А, В, С, D), различающихся в зависимости от частоты обострений и выраженности клинических симптомов. Было установлено, что группы В и D, выделяемые на основе признака «выраженные симптомы ХОБЛ», отличаются между собой в том, что у больных группы D выявляется «тяжёлая» одышка, характеризующаяся как смешанная (с нарушением не только выдоха, но и вдоха) или преимущественно инспираторная, сопровождаемая

резким ограничением физической активности. Для них в большей степени, чем для больных группы В, характерен кашель с мокротой и только в данной группе больные иногда отмечали достаточно большое количество экспекторируемого бронхиального секрета, до 100 мл в сутки и более, что заставляет предполагать наличие бронхоэктазов. Частые обострения хронической обструктивной болезни лёгких у больных группы D часто ассоциированы с лихорадкой, что указывает на их инфекционный характер.

В зарубежной научной литературе описание одышки у больных хронической обструктивной болезнью лёгких содержит такие характеристики как «значительное усилие в акте дыхания», «тяжесть в грудной клетке», «нехватка дыхания», «страстное желание дышать».

«Язык одышки» был использован для дифференциальной диагностики респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также бронхообструктивных и онкологических заболеваний органов дыхания [140, 155]. В исследовании, предусматривающем 45 характеристик одышки, которые были предъявлены для указания наиболее приемлемого варианта 208 пациентам, из которых 169 ответили на вопросы учёных, было установлено, что больные хроническими бронхообструктивными заболеваниями чаще ассоциировали одышку с дистрессом, больные бронхиальной астмой отмечали одновременное появление «свистящего дыхания», что ассоциировано с тяжестью субъективного ощущения одышки, в то время как больные с рестриктивным типом нарушений дыхания отмечали частое дыхание, а кардиологические пациенты – потребность дышать (глубже).

Другое исследование включало 69 больных бронхообструктивными заболеваниями и 63 – раком лёгкого в клинически выраженных стадиях. Было установлено, что «стеснение в груди» более характерно для больных онкологическим заболеванием и лёгкой одышкой, умеренная и тяжёлая одышка часто описывалась как «воздушный голод» (страстное желание дышать). В то же время авторы отметили, что наиболее тяжёлые пациенты характеризовались малым количеством баллов выраженности одышки по шкале NRS (Numerical

Rating Scale):  $NRS \leq 3$  - лёгкая,  $4 \leq NRS \leq 6$  – умеренно выраженная и  $NRS \geq 7$  – тяжёлая одышка, что соответствует нашим выводам о невозможности применить бальную оценку какого-либо одного симптома для дифференциальной диагностики заболеваний респираторной системы.

В большом международном исследовании, включающем 13 902 пациентов с аллергическим ринитом, риносинуситом, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких было установлено, что кашель максимально часто встречался у больных ХОБЛ (73%) по отношению к другим группам больных [139]. В нашем исследовании также показано, что кашель чаще встречался у больных ХОБЛ, чем БА или ВП.

Несмотря на принципиальные различия в выраженности симптомов и частоте обострений, заложенных в групповую классификацию «ABCD», различия в деталях отдельных клинических симптомов хронической обструктивной болезни лёгких между разными группами больных ранее не изучались. Нами впервые было показано, что группа D (наличие выраженных симптомов и частых обострений) характеризуется такими особенностями «тяжёлой» одышки, как её инспираторный или смешанный характер, усиливающаяся при физическом напряжении и не исчезающая после прекращения физической нагрузки. Данная группа характеризуется выраженным бронхитическим синдромом с экспекторацией мокроты от 30 до 100 мл в сутки, что не исключает наличие бронхоэктазов у отдельных пациентов. Кашель и продукция мокроты усиливаются в периоды обострений заболевания. Чаще, чем у больных других групп отмечено повышение температуры тела. Часто присутствуют головные боли в височных и затылочных областях, усиливающиеся в вечерние часы, больные отмечают разлитые боли за грудиной, возникающие при физической нагрузке, соответствующие по характеру стенокардии напряжения. Больные группы D отличались высокой частотой применения бронхолитиков короткого действия для купирования одышки.

Ранее было показано, что больные групп В и D отличаются от других групп частотой выявления сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, включая

случаи хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца [8]. Мы поддерживаем предположение о том, что на характер одышки больных ХОБЛ определённое влияние оказывает хроническая диастолическая сердечная недостаточность, но углубленное изучение этого вопроса не входило в задачи нашего исследования. Одновременно, мы отмечаем вероятность большого значения «инфекционного» фактора в развитии хронической обструктивной болезни лёгких в группах больных с частыми обострениями и выраженными симптомами, что проявляется в симптомах бронхитического синдрома с большим количеством мокроты, частыми симптомами интоксикации и лихорадки. Т.е. можно говорить о неоднородности группы D больных ХОБЛ.

Тематика группирования и фенотипирования больных ХОБЛ является одним из перспективных направлений в современной респираторной науке в отношении выбора индивидуальной эффективной программы лечения. Кроме общепризнанных групп и фенотипов, ассоциированных с выраженностью симптомов и риском развития обострений, описаны и другие критерии дифференциальной диагностики, что подтверждает необходимость всестороннего обследования пациентов и соответствует полученным результатам нашего исследования [25, 58, 59, 86, 91, 93, 95, 100, 111, 117, 135, 152, 153, 160, 168, 170, 178-180, 186, 193, 195, 199, 208, 209, 215, 218, 236, 247].

Результаты показали, что внедрение современных программ лечения ХОБЛ сопровождается изменением основных характеристик течения заболевания: снижением частоты обострений заболевания, уменьшением выраженности одышки. Наибольший эффект отмечен в группе больных хронической обструктивной болезнью лёгких, вакцинированных против пневмококковой инфекции и гриппа. Это позволяет рассматривать вакцинацию в качестве средства базисной терапии ХОБЛ. Аналогичные результаты были ранее получены в исследованиях других учёных. Коллектив авторов под руководством профессора Г.Л. Игнатовой в сравнительном проспективном исследовании установил значительное снижение числа обострений ХОБЛ под влиянием комплексной

программы лечения с включением вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной [23, 24, 26].

Результаты исследований профессора М.П. Костинова и соавт. [15, 33, 98] показали длительное повышение уровня антител к пневмококку в крови больных ХОБЛ, вакцинированных пневмококковой конъюгированной вакциной. Аналогичные данные представлены другими группами учёных [30, 67, 80, 98, 161].

Нами проведён анализ лекарственной терапии в зависимости от группы больных ХОБЛ. Результаты продемонстрировали различия между группами А, В, С, D, соответствующие тяжести клинических проявлений и частоте обострений заболевания, но выявлены и типичные ошибки, допущенные врачами общей врачебной сети. Например, выявлено, что многие больные не получали базисного лечения бронхолитиками длительного действия. Удельный вес таких пациентов максимальный среди больных группы А (33,2%) и минимальный в группе больных группы D (8%). Отмечено избыточное назначение ингаляционных глюкокортикоидов, не пропорциональное частоте обострений заболевания, что совершенно не оправдано [227], но, в большей степени, соответствующее выраженности симптомов заболевания или применение ингаляционных глюкокортикоидов в зависимости от факта наличия ХОБЛ, что является врачебной ошибкой [88, 107, 191, 241]. Так, среди больных группы А суммарно лекарственные средства, содержащие ингаляционные глюкокортикоиды, получали 30,4%, среди больных группы В – 31,3%, С – 50,5%, D – 66,8%. Следует отметить, что такой же характер врачебных ошибок описан в других исследованиях в различных странах мира. Было показано, что «тройную терапию» получали больные групп А, В, С, D в соотношении 19%, 28%, 37%, и 46%. Ранее в британском исследовании отмечено, что уже через год после постановки диагноза ХОБЛ ингаляционные глюкокортикоиды получали 25% больных, а через 10 лет от момента постановки диагноза частота применения достигала 100%.

Аналогично результатам, представленным выше за 2017-2018 гг., нами получены данные при анализе регистра больных ХОБЛ в 2019 году. В этой части исследования важной особенностью было описание 384 случаев летальных исходов больных ХОБЛ в течение года. Установлено, что умершие больные, чаще всего соответствующие клинической характеристике групп В и D, в 42,1% случаев не получали базисного лечения и имели возможность применения только коротко действующих бронхолитиков. С учётом высокой частоты дневных и ночных симптомов заболевания, больные применяли коротко действующие лекарственные средства более 3-х раз в сутки, что, согласно известным ранее публикациям [92, 216, 217, 247], представляет собой риск смертельного исхода заболевания. 56,8% этих больных получали ингаляционные глюкокортикоиды в различных схемах в комбинации с длительно действующими бронхолитиками. Нельзя исключить, что применение лекарственных средств, содержащих ингаляционные глюкокортикоиды, могло негативно влиять на течение заболевания у больных ХОБЛ средней тяжести течения, составляющих более 1/3 умерших пациентов (35%) [2, 146]. Известно, что длительное применение ингаляционных глюкокортикоидов больными ХОБЛ, увеличивает риск развития пневмонии и некоторых других осложнений [10, 133, 146, 244].

Наконец, умершие больные не были вакцинированы против гриппа и пневмококковой инфекции. Ранее методом мета-анализа было показано, что вакцинация против пневмококковой инфекции снижает риск обострений и смерти у больных хроническими респираторными заболеваниями от 33,8% до 43% и в целом на 29% в группах больных до 50 лет [161].

Представленные нами данные ещё раз подчеркивают, что информация о больных, имеющих частые симптомы заболевания, активно применяющих коротко действующие бронхолитики для купирования одышки и не получающих длительно действующие бронхолитики, но комбинированные лекарственные средства с включением ингаляционных глюкокортикоидов, является крайне необходимой и должна быть представлена в клинических регистрах больных ХОБЛ.



Система электронного мониторинга была применена в нашем исследовании к анализу эффективности лечения больных ВП. Сравнительное проспективное исследование включало две группы больных, различающихся в зависимости от предупредительной вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа. Установлено значительное различие в выраженности критериев тяжести заболевания. Вакцинированные пациенты отличались лёгким течением, отсутствием осложнений. Выявлена высокая эффективность лечения с сокращением количества дней повышенной температуры тела, наступления периода реконвалесценции.

Ранее были опубликованы аналогичные данные, указывающие на снижение выраженности клинических симптомов у больных ВП, получивших предупредительную вакцинацию против пневмококковой инфекции [106]. Как было показано в работе авторов, предупредительная вакцинация влияет на проявления инфекционно-токсического синдрома, его слабовыраженные проявления отмечаются у 89,3% вакцинированных пациентов, включая редуцирование выраженности лихорадки в 82,8% случаев, снижение интенсивности кашля в 91,4%, уменьшение одышки и выраженности физикальных признаков консолидации лёгочной ткани. Большое значение предупредительной вакцинации в профилактике развития тяжёлых форм инфекции нижних дыхательных путей подтверждают и другие исследования [20, 30, 80, 176].

Итогом исследования стала методология применения системы дифференциальной диагностики респираторных заболеваний, эффективная в решении задачи динамического наблюдения как хронических, так и острых респираторных заболеваний и позволяющая различать больных в зависимости от ведущего синдрома респираторного заболевания, оценивать динамику выраженности симптомов, контролировать критерии постановки диагноза, соответствие программы лечения клиническим рекомендациям и анализировать её эффективность в автоматическом режиме удалённого мониторинга.

Доказано, что средства электронной медицины, а именно программа дифференциальной диагностики респираторных заболеваний, основанная на математическом анализе клинического значения симптомов и синдромном принципе количественного их учёта, а также предложенный вариант клинического электронного регистра больных ХОБЛ, позволяют своевременно выявить случаи неэффективного лечения, вызванные ошибками диагностики или нарушением клинических рекомендаций, улучшить качество оказания медицинской помощи, изменить течение заболевания и персональные результаты лечения, достигать статистически значимых улучшений в клинических группах.

Результаты выполненного диссертационного исследования позволили сформулировать новую научную концепцию повышения эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики респираторных заболеваний на основе применения средств электронной медицины. Концепция состоит из следующих положений:

1. Повышение эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики пропорционально качеству соблюдения клинических рекомендаций для определённой модели пациента.

2. С целью определения клинической модели для конкретного больного предложен математический аппарат, основанный на применении коэффициентов клинического значения симптомов, проблемном и синдромном принципах количественного их учёта, что позволяет оценить адекватность применения клинических рекомендаций.

3. Электронные средства мониторинга, использующие математические модели, позволяют контролировать соответствие критериев диагностики, динамического наблюдения и программы лечения клиническим рекомендациям.

4. Преимущество интерактивного варианта заполнения клинического электронного регистра пациентом перед вводом информации медицинским

работником заключается в возможности увеличить объем, качество и частоту обновления информации для клинического анализа.

5. Средства удалённого электронного мониторинга на основе интерактивных опросов и математического анализа эффективны в мониторинге как хронических, так и острых респираторных заболеваний, облегчают работу врача и предупреждают избыточную нагрузку.

В результате диссертационного исследования разработаны алгоритмы оптимизации программы динамического диспансерного наблюдения больных ХОБЛ и ВП с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника».

### **Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных ХОБЛ с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника»**

(Рисунок 6.1.)

Алгоритм состоит из следующих этапов:

1. Наличие длительных симптомов (одышка и кашель) и/или факторов риска (курение, воздействие поллютантов), предполагающих наличие ХОБЛ, является показанием для проведения спирометрического бронходилатационного теста для подтверждения заболевания.

2. Применение респираторного модуля интерактивного опросника «Электронная поликлиника» позволяет рекомендовать выполнение спирометрических тестов, для подтверждения ХОБЛ.

3. Респираторный модуль интерактивного опросника «Электронная поликлиника» фиксирует выраженность одышки и частоту обострения, что позволяет автоматически определить фенотип ХОБЛ и его изменение в динамике под влиянием проводимого лечения.

4. Респираторный модуль интерактивного опросника «Электронная поликлиника» автоматически составляет клинический электронный регистр больных ХОБЛ для оценки качества диагностики и динамического наблюдения больного.

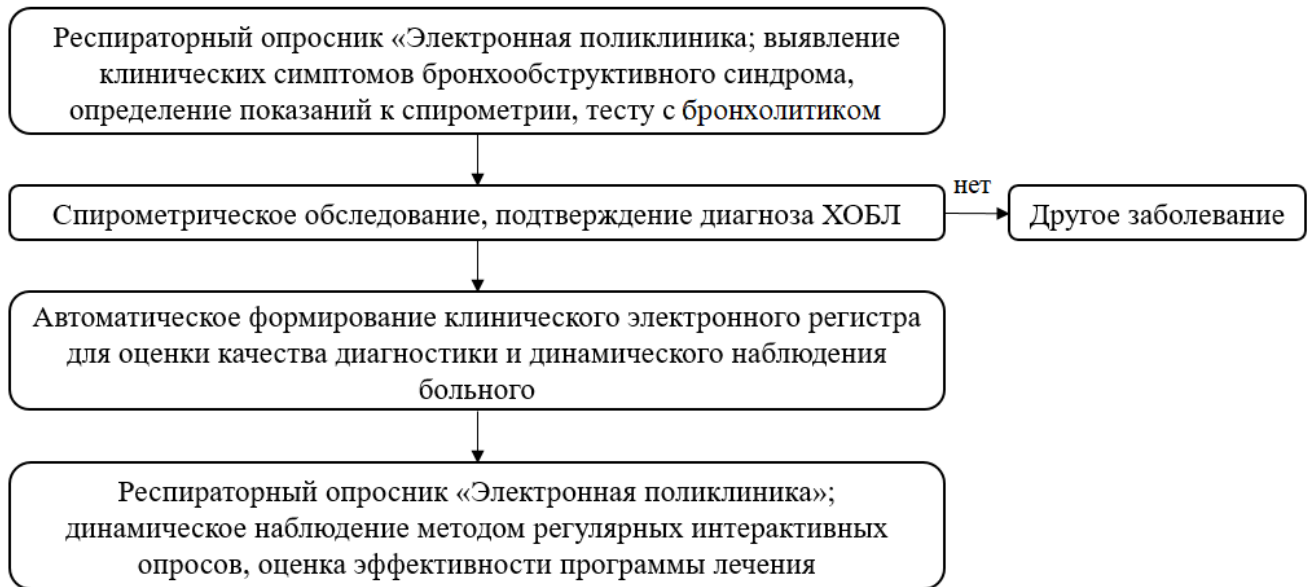


Рисунок 6.1. Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных ХОБЛ с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника».

5. Респираторный модуль интерактивного опросника «Электронная поликлиника» визуализирует программу лечения больного и позволяет контролировать её соответствие группе и фенотипу ХОБЛ (модели пациента с ХОБЛ), представляет врачу основания для её коррекции, включая вакцинопрофилактику.

### **Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных ВП с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника»**

(Рисунок 6.2.)

Алгоритм состоит из следующих этапов:

1. Острое развитие респираторного заболевания, требующее дифференциальной диагностики между инфекцией верхних и нижних дыхательных путей, является показанием для проведения интерактивного тестирования с использованием респираторного опросника «Электронная поликлиника» с целью выявления синдромов, характерных для ВП (лёгочно-плевральный, дыхательной недостаточности, общей интоксикации) и обоснования выполнения срочного рентгенологического обследования.



Рисунок 6.2. Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных внебольничной пневмонией с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника».

2. Применение респираторного модуля интерактивного опросника «Электронная поликлиника» позволяет рекомендовать рентгенологическое исследование, сопоставлять клинические, рентгенологические и лабораторные данные.

3. Респираторный модуль интерактивного опросника «Электронная поликлиника» автоматически фиксирует выраженность лихорадки, одышки, плевральной боли и других респираторных симптомов у больных ВП в клиническом электронном регистре, что позволяет контролировать качество диагностики, определить тяжесть течения заболевания и наличие лёгочных осложнений.

4. Респираторный модуль интерактивного опросника «Электронная поликлиника» анализирует динамику респираторных симптомов ВП под влиянием лечения и позволяет врачу дистанционно осуществлять мониторинг нетяжёлых случаев заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая и хроническая респираторная патология сохраняет лидирующее положение по распространённости в ряду всех болезней человека и вносит существенный вклад в структуру инвалидности и смертности [165]. Наибольшую роль среди хронических заболеваний системы органов дыхания в плане инвалидизации и смертности населения играет хроническая обструктивная болезнь лёгких [100, 168].

В XXI веке в вопросах решения задач снижения социального и экономического бремени, улучшения качества медицинской помощи больным приоритеты отдаются развитию автоматизации, внедрению средств электронной медицины и дистанционным технологиям [63, 66, 73]. Искусственный интеллект способен анализировать информацию с различных устройств, позволяющих регистрировать параметры жизнедеятельности организма человека в обыденной жизни. В интенсивном развитии в области первичной диагностики нуждаются классические технологии автоматизированной медицинской диагностики, включающие различные опросники [115, 156, 243]. С целью контроля текущей ситуации рекомендовано составление регистров больных [79].

Программа для ЭВМ «Электронная поликлиника», предложенная в 2011 году, позволяет анализировать симптомы заболевания после интерактивного опроса больного без участия медицинских работников и составлять регистры больных [53]. После длительного этапа клинических испытаний [14, 20, 47, 50, 51, 196-198] программа была допущена к применению в качестве дополнительного источника информации в системе телемедицинских консультаций у больных с ранее установленным диагнозом для динамического наблюдения. В 2016 году в Пермском крае на основе этой программы начал формироваться электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью лёгких, появилась возможность оценки эффективности оказания медицинской помощи, коррекции клинических рекомендаций на основе оценки большого количества наблюдений.

Поводом для настоящего диссертационного исследования послужила необходимость оценки полученных с помощью данной ЭВМ-программы результатов массовых опросов. В результате проведения исследования были получены следующие основные результаты.

Наши исследования показали высокую эффективность ранжирования некоторых симптомов, как в соответствии с описательной характеристикой, отражающей субъективное отношение пациента, так и с использованием коэффициентов значимости, устанавливаемыми в соответствии с тяжестью состояния больного, определённой объективными критериями. Было показано, что такие коэффициенты могут быть определены эмпирически либо получены путём математического моделирования развития заболевания, с учётом его тяжести и построения уравнения множественной регрессии на основе оценки различных признаков, влияющих на прогрессирование заболевания. Нами предложена система уравнений и определены коэффициенты уравнений множественной регрессии для автоматического формирования предварительного заключения на основе интерактивного опроса пациента. В дальнейшем этот метод был использован для автоматического формирования регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких и персональной оценки эффективности программы лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией.

Во второй части исследования мы использовали новую форму клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких, включающего факторы риска, критерии диагностики заболевания, клинические симптомы, данные функционального статуса, программу лечения и вакцинопрофилактики - всего 45 параметров. Составлен «клинический портрет» болезни на период 2017-2019 годов. Проведённый нами анализ практики лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких продемонстрировал использование комбинированных препаратов, содержащих ингаляционные глюкокортикоиды в 28,9%, но выявил 17,2% случаев лечения только симптоматическими средствами. Длительно действующие бронхолитики получали 53,9% больных хронической

обструктивной болезнью лёгких. Вакцинированные против пневмококковой инфекции и гриппа пациенты в сумме составляли только 8,8%. В ходе исследования была проведена модификация лечебной программы и вакцинопрофилактики: больные увеличили частоту применения длительно действующих бронхолитиков, снизилась частота применения ингаляционных глюкокортикоидов, увеличилась доля больных, вакцинированных против пневмококковой инфекции и гриппа. Коррекция лечения позволила обеспечить препаратами, содержащими длительно действующие бронхолитики 72,7% больных хронической обструктивной болезнью лёгких, вакцинировать против пневмококковой инфекции и гриппа 90,9% больных. В итоге за 2019 год смертность от хронической обструктивной болезни лёгких значительно снизилась. Отмечено изменение структуры фенотипов больных: увеличение доли групп больных А, В и С за счёт снижения числа больных группы D. Выявлено достоверное снижение количества тяжёлых обострений, требующих госпитализаций на 15%, общее количество обострений заболевания осталось на прежнем уровне: 2,84 обострения на 1 больного в 2018 году и 2,87 - в 2019.

Система электронного мониторинга была применена к анализу эффективности лечения больных внебольничной пневмонией. Сравнительное проспективное исследование включало две группы больных, различающихся в зависимости от предупредительной вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа. Установлено значительное различие в выраженности критериев тяжести заболевания. Вакцинированные пациенты отличались преимущественно лёгким течением заболевания, отсутствием осложнений. Выявлена высокая эффективность лечения с сокращением количества дней повышенной температуры тела, наступления периода реконвалесценции.

Итогом исследования стала методология применения системы дифференциальной диагностики респираторных заболеваний, эффективная в решении задачи скрининг-диагностики и диспансерного динамического наблюдения больных как хроническими, так и острыми респираторными заболеваниями. Это позволило различать больных в зависимости от ведущего



синдрома респираторного заболевания, оценивать динамику выраженности симптомов, контролировать критерии постановки диагноза, соответствие программы лечения клиническим рекомендациям и анализировать её эффективность в автоматическом режиме удалённого мониторинга.

Доказано, что средства электронной медицины, а именно программа дифференциальной диагностики респираторных заболеваний, основанная на математическом анализе клинического значения симптомов и синдромном принципе количественного их учёта, а также предложенный вариант клинического электронного регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких, позволяют своевременно выявить случаи неэффективного лечения, вызванные ошибками диагностики или нарушением клинических рекомендаций, улучшить качество оказания медицинской помощи, изменить течение заболевания и персональные результаты лечения, достигать статистически значимых улучшений в клинических группах.

Таким образом, проведённое исследование установило некоторые математические закономерности эффективной клинической дифференциальной диагностики респираторных симптомов для автоматического анализа, определило правила формирования клинических регистров больных для контроля адекватной диагностики, критериев динамического наблюдения и оценки программы лечения, доказало эффективность комплексного применения длительно действующих бронхолитиков и вакцинопрофилактики в лечении больных хронической обструктивной болезнью лёгких, и вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа с целью снижения поражающего эффекта пневмонии.

## ВЫВОДЫ

1. Доказано, что интерактивный опрос, основанный на стандартной схеме проблемного подхода, с детализацией выявленных симптомов, имеет преимущество перед произвольным порядком опроса пациента. Установлено, что большинство симптомов, выявляемых методом опроса, отличаются не высокими показателями специфичности, но большой вариабельностью в зависимости от тяжести и нозологической формы заболеваний, что препятствует формированию системы дифференциальной диагностики, построенной на основе шкал оценки выраженности респираторных симптомов.

2. Установлены преимущества количественной оценки симптомов в структуре синдромов респираторных заболеваний, составлены уравнения множественной регрессии для автоматического учета клинических данных, определены коэффициенты значимости симптомов в диагностике синдромов и коэффициенты значимости синдромов в диагностике нозологических форм.

3. Сформулированы требования к составлению клинического электронного регистра больных респираторными заболеваниями. Доказана эффективность включения в регистр индивидуальных факторов риска, оценок выраженности основных симптомов, критериев диагностики нозологической формы, функциональных показателей и составных элементы программы лечения.

4. Доказаны преимущества интерактивного опроса больного в сравнении с традиционным вводом информации медицинским работником в том, что он позволяет применить методы математического анализа и автоматизации при составлении клинического электронного регистра, увеличить объём и качество информации для эффективного удалённого динамического наблюдения пациентов с острыми и хроническими респираторными заболеваниями.

5. Установлено, что факторами, приводящими к росту летальности больных хронической обструктивной болезнью легких являются возраст старше 65 лет,

снижение  $ОФВ_1$  менее 50% от должного значения, высокая частота обострений в течение 1 года, выраженность одышки более 2 баллов по шкале mMRC, отказ от базисной двойной бронхолитической терапии и вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа.

6. Результаты проспективного исследования с применением нового электронного клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких в Пермском крае продемонстрировали высокую клиническую эффективность современных программ лечения, основанных на использовании длительно действующих бронхолитиков и вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, достигнуто снижение смертности на 8,4% и уменьшение количества больных, имеющих выраженные клинические симптомы, высокую частоту обострений и госпитализаций, – на 3-6%.

7. Вакцинация 23-х-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной и против гриппа достоверно более чем на 25% снижает тяжесть течения внебольничной пневмонии, вызванной другими возбудителями, сокращает продолжительность периода лихорадки и сроки выздоровления пациентов.

8. В результате диссертационного исследования разработаны алгоритмы оптимизации программы динамического наблюдения больных хронической обструктивной болезнью лёгких и внебольничной пневмонией с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника», в которых предусмотрены этапы раннего выявления и оценки выраженности симптомов заболевания, а также динамического наблюдения и коррекции терапии на основе регулярных интерактивных опросов и автоматического заполнения клинического электронного дневника больного.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с симптомами бронхита и / или дыхательной недостаточности респираторный модуль интерактивного опросника «Электронная поликлиника» следует применять для раннего выявления признаков бронхообструктивного заболевания или поражения паренхимы лёгких, определения плана дополнительного обследования, включая спирометрию и бронходилатационный тест для диагностики хронической обструктивной болезни лёгких.

2. У больных с установленным диагнозом хронической обструктивной болезни лёгких респираторный модуль интерактивного опросника «Электронная поликлиника» необходимо использовать для мониторинга течения заболевания и оценки эффективности программы лечения, составления электронного клинического регистра больных, используя принцип самозаполнения пациентом.

3. У больных внебольничной пневмонией респираторный модуль интерактивного опросника «Электронная поликлиника» можно использовать для мониторинга течения заболевания и оценки эффективности проводимого лечения.

4. Вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа является эффективным методом первичной профилактики, характеризующимся высокой результативностью, а также средством первоочередного обязательного лечения больных ХОБЛ, снижающим частоту обострений и, в комплексной терапии с бронхолитиками, уменьшающим выраженность одышки, рекомендована в программе лечения больных ХОБЛ в качестве базисного метода.

5. Вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа следует применять для профилактики тяжёлого течения внебольничной пневмонии среди взрослого населения.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА	– бронхиальная астма
ВП	– внебольничная пневмония
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФВ1	– объём форсированного выдоха в первую секунду
РКИ	– рандомизированные клинические исследования
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРП	– С-реактивный протеин
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная ёмкость лёгких
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЭМК	– электронная медицинская карта больного
GINA	– Global Initiative for asthma management And treatment
GOLD	– Global recommendation on diagnostics and management of Obstructive Lung Disease
mMRC	– опросник (модифицированная шкала) оценки выраженности одышки, предложенная Научным медицинским Советом (Medical Research Council)
PORT	– шкала критериев, указывающих риск смертельного исхода больных пневмонией в течение 30 дней (pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study)
PSI	– индекс тяжести пневмонии (pneumonia severity index)
SMART-CO	– шкала оценки тяжести пневмонии, не включающая определение pH артериальной крови – английская аббревиатура первых слов основных критериев (the features statistically significantly associated with receipt of invasive respiratory or vasopressor support (IRVS): low Systolic blood pressure (2 points), Multilobar chest radiography involvement (1 point), low Albumin level (1 point), high Respiratory rate (1 point), Tachycardia (1 point), Confusion (1 point), poor Oxygenation (2 points), without determination of arterial pH)
SpO2	– суррогатный показатель сатурации кислорода в тканях

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. Клинические рекомендации российского респираторного общества: алгоритм ведения больных ХОБЛ // Терапия. – 2017. – № 4 (14). – С. 102-106.

2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Би К.М., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Костикас К., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Титова О.Н., Шмелев Е.И. Концепция контроля хронической обструктивной болезни лёгких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 89-95.

3. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Визель А.А., Емельянов А.В., Жестков А.В., Зыков К.А., Кузубова Н.А., Прозорова Г.Г., Черняк Б.А., Шапорова Н.Л., Шмелев Е.И. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни лёгких // Пульмонология. – 2018. – № 28 (3). – С. 368–380.

4. Айииси Г.А., Матвеев Ю.Н. Вероятностная модель медицинской диагностики // Программные продукты и системы. – 2009. – № 2. – С. 168-170.

5. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Бронхиальная обструкция и гипервоздушность лёгких при хронической обструктивной болезни лёгких // Практическая пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 9-19.

6. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Стулова О.Ю. Фенотип хронической обструктивной болезни лёгких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 68-76.

7. Архипов В.В., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Распределение и характеристики пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации // XXVI Национальный Конгресс по болезням органов дыхания 18–21.10.2016, Москва: Сб. тез. М.: РРО, 2016. – С. 223.

8. Беккер К.Н. Особенности клинической картины и результаты лечения при

сочетанном течении хронических бронхообструктивных и сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дисс... канд. мед. наук. Пермь, 2019. – 24 с.

9. Белевский А. С. Новый тест для оценки течения ХОБЛ: САТ тест // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 1. – С. 37-39.

10. Белевский А.С., Айсанов З.Р. Безопасная отмена ингаляционной глюкокортикоидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 98-106.

11. Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 5. – С. 22-35.

12. Бельшев Д.В., Гулиев Я.И., Мылых В.Л., Михеев А.Е. Новые аспекты развития медицинских информационных систем // Врач и информационные технологии. – 2019. – № 4. – С. 6-12.

13. Бельшев Д.В., Кочуров Е.В. Анализ методов хранения данных в современных медицинских информационных системах // Программные системы: теория и приложения. – 2016. – Т. 7, № 2(29). – С. 85-103.

14. Большакова Е.С., Мишланов В.Ю., Нагаев А.С. Интерактивная автоматизированная система оценки развития онкологического заболевания «Электронная поликлиника» // «Онкология – XXI век»: мат-лы междунар. конфер., «Здоровье нации – XXI век»: мат-лы междунар. конфер. Пермь-Калининград: изд-во «Книжный формат», 2015. – С. 207-210.

15. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. – М.: Артстудия «Созвездие», 2013. – 109 с.

16. Вёрткин А.Л., Тополянский А.В., Кнорринг Г.Ю., Абдуллаева А.У. Одышка у пациента на амбулаторном приеме // РМЖ. – 2017. – № 4. – С. 290-295.

17. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике [Электронный ресурс]. – М.: РРО, МАКМАХ, 2010. – 82 с. Доступно: 07.10.2020. <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/metod/cap.pdf>.

18. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклашев В.П., Арчаков

А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. – С. 4-12.

19. Жигулев А.Н., Мишланов В.Ю., Орлов О.А., Каткова А.В. Отдельные демографические показатели, факторы риска и современные направления в скрининге злокачественных новообразований (обзор литературы) // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 46-57.

20. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д. Иванников Ю.Г., Шипицын К.С., Колесников В.В., Жарков Д.А. Эпидемиология и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих // Военно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 334, № 11. – С. 55-60.

21. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Мальков П.Г. Современные требования к формулировке диагноза в соответствии с законодательством Российской Федерации и международной статистической классификацией болезней 10-го пересмотра // Судебная медицина. – 2015. – Т. 1, № 4. – С. 14-20.

22. Зайцев А.А., Синопальников А.И., Крюков Е.В. Внебольничная пневмония: современные клинические рекомендации // Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 341, № 4. – С. 26-37.

23. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Новые возможности контроля над обострениями хронической обструктивной болезни лёгких // Пульмонология. – 2018. – № 28 (3). – С. 318-324. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-318-324.

24. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Прогностические маркеры системного воспаления у больных ХОБЛ и ИБС // Медицинский совет. – 2017. – № 4. – С. 81-85.

25. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В., Гребнева И.В., Бельснер М.С. Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью лёгких // Пульмонология. – 2016. – № 26 (4). – С. 473-480.

26. Игнатова Г.Л., Родионова О.В. Клиническая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолёгочной патологией в городском пульмонологическом центре Челябинска



// Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 38-42.

27. Клиническая диагностика: Учебник / А.Г. Чучалин, Е.В. Бобков. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 736 с.

28. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, С.Н. Авдеев, И.Е. Тюрин, В.А. Руднов, С.А. Рачина, О.В. Фесенко (РРО, МАКМАХ) // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 13-48.

29. Ковалёв С.П., Сороколетов П.В., Яшина Е.Р., Гулиев Я.И. Информационный агрегатор для управленческого учёта в цифровом здравоохранении // Врач и информационные технологии. – 2017. – № 4. – С. 82-94.

30. Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Брико Н.И., Биличенко Т.Н., Костинов М.П., Сидоренко С.В., Харит С.М., Синопальников А.И., Зайцев А.А., Шубин И.В., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Рачина С.А., Фельдблюм И.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых. Резолюция совета экспертов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 5-8.

31. Козлов Р.С., Зырянов С.К., Синопальников А.И., Рязанцев С.В., Стырт Е.А. Резолюция совета экспертов «Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учётом факторов риска резистентной микрофлоры» // Справочник поликлинического врача. – 2018. – № 1. – С. 28-32.

32. Кончаловский М.П. О клинических синдромах или научно-исследовательской работе в клиниках и больницах // Избранные труды / М.П. Кончаловский. – М.: Медгиз, 1961. – С. 52-61.

33. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б. Перспективные данные применения пневмококковой 13-ти-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолёгочной патологией // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 57-62.

34. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга

антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 19 (2). – С. 84-90.

35. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

36. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Петрухин И.С. Иммунная система при ремиссии простого хронического бронхита (дискретно-динамический анализ взаимосвязей показателей Т-, В- и А-систем иммунитета) // Иммунология. – 1984. – № 1. – С. 61-65.

37. Лещенко И.В. Фиксированные комбинации длительно действующих бронходилататоров при хронической обструктивной болезни лёгких: безопасность, эффективность и сердечно-сосудистая система // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 18-26.

38. Лещенко И.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 16. – С. 1039-1046.

39. Лещенко И.В., Антонов В.Н., Близнякова Е.В., Блинова Е.В., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Криночкина И.Р., Косолапова В.И., Куделя Л.М., Ливерко Е.В., Масалкина О.В., Медведский Е.А., Трифанова Н.М., Трофименко И.Н., Хасанова Р.Б., Черняк Б.А., Эсаулова Н.А. Алгоритм отмены ингаляционных кортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. Региональное совещание экспертов // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 9-1. – С. 4-8.

40. Лещенко И.В., Баранова И.И., Карамузина А.Ю., Кривоногов А.В., Медведский Е.А., Михайлова И.А., Рыжкова А.Л., Эсаулова Н.А. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: алгоритмы диагностики и лечения // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 10 (178). – С. 168-178.

41. Мазуров В.Д., Мазуров А.Д., Шестаков А.А. Математические модели диагностики и прогнозирования в медицине и биологии // Вестник Уральского института экономики, управления и права. – 2012. – № 4 (21). – С. 98-108.

42. Малых В.Л. Системы поддержки принятия решений в медицине // Программные системы: теория и приложения. – 2019. – Т. 10, № 2 (41). – С. 155-184.

43. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, А.В. Черняк и др. – М. РРО. – 36 с. // Интернет-сайт Российского респираторного общества. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Доступно 10.04.2020.

44. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования. Утверждены Письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.12.2016 №11-8/10/2-8266 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 22.12.2016 №12578/26/и.

45. Митьковская Н.П. Метод диагностики хронической респираторной недостаточности. Инструкция по применению / Н.П. Митьковская, Е.И. Давидовская, Д.В. Лапицкий, А.Н. Ряполов, В.А. Пупкевич, Т.В. Чирикова, Р.Ф. Ермолкевич. – Минск, 2020. – 8 с.

46. Мишланов В.Ю. Клинико-гомеостатические и терапевтические аспекты у больных воспалительными заболеваниями системы дыхания. - Автореф. дис... док. мед. наук. – Пермь, 2002. – 44 с.

47. Мишланов В.Ю., Беккер К.Н. Медикаментозная терапия хронической обструктивной болезни лёгких в реальной клинической практике // Практическая пульмонология. – 2018. – № 4. – С. 10-13.

48. Мишланов В.Ю., Бобылев Ю.М., Владимирский В.Е., Сыромятникова Л.И. Методология постановки синдромного диагноза на 3-м курсе лечебного факультета, ошибки и пути их преодоления // Инновационные методы преподавания клинических и теоретических дисциплин: мат-лы учеб.-метод. конф. – Пермь, 2012. – С. 167–170.

49. Мишланов В.Ю., Зубарев М.А., Бобылев Ю.М., Владимирский В.Е., Зорина Г.А. От симптома к синдрому – шаг в будущее // Компетентностный

подход к обучению студентов: мат-лы учеб.-метод. конф. – Пермь: Изд-во ГБОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития РФ, 2011. – С. 136-137.

50. Мишланов В.Ю., Каткова А.В., Дугина А.А., Кузнецова В.Д., Тепанян А.Т., Жигулев А.Н. Автоматизированная система синдромной диагностики заболеваний органов пищеварения «Электронная поликлиника» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 11 (135). – С. 114-118.

51. Мишланов В.Ю., Мишланов Я.В., Каткова А.В., Большакова Е.С., Шапенкова А.С. Интерактивное анкетирование больного и развитие автоматизированных систем помощи врачу общей клинической практики в диагностике респираторных заболеваний // Практическая пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 24-29.

52. Мишланов Я.В., Мишланов В.Ю., Мишланова И.В., Мишланова С.Л. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 12.05.2012. № 2012614202. «Электронная поликлиника». Выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности.

53. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Пропедевтика внутренних болезней: учебник. 2-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 848 с.

54. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические рекомендации (Протоколы лечения). Общие положения. ГОСТ Р 56034-2014.

55. Невзорова В.А., Авдеев С.Н., Кондрашова Н.М., Шуматов В.Б., Куделя Л.М., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Наумова И.В., Кудрявцева В.А., Хижняк Ю.Ю., Мусатов И.Б. Дискуссионные вопросы терапии хронической обструктивной болезни лёгких (материалы совета экспертов ДФО от 13.06.2018, Владивосток) // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 1 (75). – С. 5-12.

56. Никулин М.С., Анисимов В.Н., Никулин А.М. Статистические модели долголетия, старения и дегенерации в демографии, геронтологии и онкологии // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 366-379.

57. Овакимян К.В., Кузнецова О.Ю., Похазникова М.А. Прогностическая ценность хронических респираторных симптомов при диагностике ХОБЛ // XXVI Национальный Конгресс по болезням органов дыхания 18–21.10.2016, Москва: Сб. тез. – М., 2016. – С. 197.

58. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью лёгких и исследование ECLIPSE: первые результаты // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 113-117.

59. Овчаренко С.И., Айсанов З.Р., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Мишланов В.Ю. ОФВ1/ФЖЕЛ <70% – это стопроцентный маркер ХОБЛ? // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 9-1. – С. 9-12.

60. Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И., Крюков Е.В., Харитонов М.Ю., Чернов С.А., Макаревич А.М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия // Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 337, № 3. – С. 4-14.

61 Орлов А.И. Математика случая. Вероятность и статистика – основные факты. Учебное пособие. – М.: МЗ-Пресс, 2004. – 110 с.

62. Основы телемедицины: учебное пособие / В.Л. Столяр, М.А. Амчеславская, А.И. Антипов и соавт. – М.: РУДН, 2017. – 236 с.

63. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.04.2014 № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». – М., 2014.

64. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.04.2014 № 313 «Об утверждении новой редакции государственной программы «Информационное общество (2011–2020 годы)».

65. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.2011 № 1155 «О закупках лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей».

66. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2012 № 348 «О внесении изменений в Концепцию создания информационной системы в сфере здравоохранения, утвержденную приказом Минздравсоцразвития России от 28.04.2011 № 364 «Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения».

67. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 125н от 21.03.2014 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

68. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 916н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Пульмонология».

69. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1213н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии».

70. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2012 № 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения».

71. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести».

72. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.03.2019 № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

73. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».

74. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской

помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями».

75. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 800 с.

76. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 8-13.

77. Региональная информационно-аналитическая медицинская система «ПроМед» (РИАМС «ПроМед»). Свидетельство на программу для ЭВМ № 2007615038. Общество с ограниченной ответственностью «СВАН». 05.12.2007. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.medcore.ru/>. Доступно 27.08.2018.

78. Регистр больных ИЛФ // Интернет-сайт Росмед-Инфо [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.rosmed.info>. Доступно 14.01.2020.

79. Решение выездного заседания Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике на тему: «Актуальные проблемы оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания» Москва, 18.09.2017 // Комитет Совета Федерации по социальной политике. Заседания экспертных советов. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://social.council.gov.ru/activity/activities/expert\\_activities/](http://social.council.gov.ru/activity/activities/expert_activities/). Доступно 17.04.2020.

80. Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Авдеев С.Н., Игнатова Г.Л., Костинов М.П., Королева И.С., Полибин Р.В., Фомин И.В. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 11-22.

81. Руднов В.А., Фесенко А.А., Дрозд А.В. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 330-336.

82. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» №2012614202, дата регистрации 12.05.2012. Авторы:

Мишланов Я.В., Мишланов В.Ю., Мишланова И.В., Мишланова С.Л.

83. Синопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 27-38.

84. Синопальников А.И. Короткие курсы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у взрослых. Лучше меньше, да лучше // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 124-130.

85. Синопальников А.И. Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных ХОБЛ: проблема выбора // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 96-100.

86. Синопальников А.И. ХОБЛ и бронхоэктазы // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 30. – С. 16-22.

87. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Методические рекомендации по ведению больных внебольничной пневмонией в стационаре. – М., 2016. – 16 с.

88. Синопальников А.И., Лещенко И.В., Kostikas K. Возможности и пределы современной бронходилатирующей терапии хронической обструктивной болезни лёгких // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 418-427.

89. Синопальников А.И., Рачина С.А., Захаренков И.А. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: возможности макролидов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 217-223.

90. Синопальников А.И., Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г. Новые возможности фармакотерапии хронической обструктивной болезни лёгких // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 28-37.

91. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни лёгких // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 49-53.

92. Трушенко Н.В. Основные принципы применения короткодействующих бронходилататоров при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни лёгких // Астма и аллергия. – 2015. – № 3. – С. 25-31.



93. Трушенко Н.В., Сопова М.И., Сопова В.И. Фенотипы хронической обструктивной болезни лёгких – путь к персонализированной терапии // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 32-39.

94. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Лукашенко Е.П., Чучалин А.Г. Вербальная характеристика одышки у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 70-80.

95. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система. – Пермь, 2008. – 184 с.

96. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза // Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика: Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского федеральных округов РФ. – Пермь, 2003. – С. 258-265.

97. Туев А.В., Мишланов В.Ю., Рямзина И.Н., Карпунина Н.С., Наумов А.С. Воспалительные аспекты атеросклероза: клинико-иммунологические параллели // Вестник Уральской академической науки. – 2004. – № 4. – С. 70–76.

98. Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых», 2019 / Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Биличенко Т.Н., Демко И.В., Драпкина О.М., Жестков А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Ковалишена О.В., Коршунов В.А., Костинов М.П., Мишланов В.Ю., Сидоренко С.В., Трушенко Н.В., Шубин И.В., Фельдблюм И.В. // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19-34.

99. Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма» / Российское респираторное общество. – М., 2019. – 97 с.

100. Федеральные клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь лёгких» / Российское респираторное общество. – М., 2018. – 76 с.

101. Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья».

102. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. – М.:

Изд-во «Триада-Х», 2001. – 800 с.

103. Чучалин А.Г., Бобков Е.В. Клиническая диагностика: учебник. Изд. 3-е, перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 736 с.

104. Чучалин А.Г., Бобков Е.В. Основы клинической диагностики. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 584 с.

105. Чучалин А.Г., Черешнев В.А., Мишланов В.Ю., Мишланов Я.В., Никитин А.Э., Шубин И.В. Биоэтика, искусственный интеллект и медицинская диагностика. – Пермь, 2019. – 208 с.

106. Шаповалова Т.Г., Борисов И.М., Крайнюков П.Е., Борисова М.С., Влияние иммунопрофилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах на тяжесть течения пневмонии у вакцинированных // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 111-112.

107. Шмелев Е.И., Жестков А.В., Визель А.А., Загидуллин Ш.З., Кароли Н.А., Мишланов В.Ю., Фассахов Р.С., Хамитов Р.Ф., Вавашкина Е.А., Визель И.Ю., Воробьева Н.Б., Кулбаисов А.М., Костина Е.М., Куняева Т.А., Павлов П.И., Песков А.Б., Постникова Л.Б., Стародубцева О.И., Сушенцов В.Г., Фархутдинов У.Р. Оптимизация и лечение хронической обструктивной болезни лёгких: путь к двойной бронходилатации. Заключение Совета экспертов Приволжского Федерального округа России // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 82-89.

108. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 3-7.

109. Яхонтова О.И. Дифференциальный диагноз основных синдромов при заболеваниях внутренних органов: Учебное пособие / О.И. Яхонтова, Я.М. Рутгайзер, Л.Н. Валенкевич. – Петрозаводск: Изд-во Петрозаводск. гос. ун-та, 1995. – С. 120-127.

110. AMRmap. // Платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://amrmap.ru/>. Доступно: 14.01.2020.

111. Abu Hussein N., ter Riet G., Schoenenberger L., Bridevaux P.-O., Chhajed P.N., Fitting J.-W., Geiser T., Jochmann A., Zellweger L.J., Kohler M., Maier S., Miedinger D., Schafroth S., Scherr A., Siebeling L., Thurnheer R., Tamm M., Puhan M.A., Leuppi J.D. The ADO Index as a Predictor of Two-Year Mortality in General Practice-Based Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohorts // *Respiration*. – 2014. – № 88. – P. 208-214. DOI: 10.1159/000363770.

112. Adab P., Fitzmaurice D.A., Dickens A.P., Ayres J.G., Buni H., Cooper B.G., Daley A.J., Enocson A., Greenfield S., Jolly K., Jowett S., Kalirai K., Marsh J.L., Miller M.R., Riley RD, Siebert W.S., Stockley R.A., Turner A.M., Cheng K.K., Jordan R.E. Cohort Profile: The Birmingham Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Cohort Study // *International Journal of Epidemiology*. – 2017. – V. 46, №. 1. – P. 23-23i.

113. Akram A.R., Chalmers J.D., Hill A.T. Predicting mortality with severity assessment tools in out-patients with community-acquired pneumonia // *QJMed*. – 2011. – № 104. – P. 871-879.

114. Ambrosino N, Vitacca M, Dreher M et al. Tele-monitoring of ventilator-dependent patients: a European Respiratory Society Statement // *Eur Respir J*. – 2016. – № 48. – P. 648-63.

115. Angelucci A., Aliverti A. Telemonitoring systems for respiratory patients: technological aspects // *Pulmonol*. – 2020. – № 1427. – 12 p. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.11.006> Доступно 19.04.2020.

116. Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., Clermont G., Dremsizov T.T., Coley C., Fine M.J., Singer D.E., Kapoor W.N. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – № 166. – P. 717-723.

117. Ansari K., Keaney N., Kay A., Price M., Munby J., Billett A., Haggerty S., Taylor I.K., Otaibi H. Body mass index, airflow obstruction and dyspnea and body mass index, airflow obstruction, dyspnea scores, age and pack years-predictive properties of new multidimensional prognostic indices of chronic obstructive pulmonary disease in

primary care // *Ann Thorac Med.* – 2016. – № 11. – P. 261-268.

118. Anzueto A.R., Vogelmeier C.F., Kostikas K., Mezzi K., Fucile S., Bader G., Shen S., Banerji D., Fogel R. The effect of indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or salmeterol/fluticasone on the prevention of clinically important deterioration in COPD // *International Journal of COPD.* – 2017. – № 12. – P. 1325-1337.

119. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M., Lazarev A., Stukalina E. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – № 12. – P. 3255-3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997

120. Arnold F.W., Fuqua J.L. Viral respiratory infections: a cause of community-acquired pneumonia or a predisposing factor? // *Curr Opin Pulm Med.* – 2020. – V. 26, № 3. – P. 208-214.

121. Badnjevic A., Gurbeta L., Custovic E. An Expert Diagnostic System to Automatically Identify Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Clinical Settings // *Scientific reports.* – 2018. – V. 8, № 1. – P. 11645. DOI: 10.1038/s41598-018-30116-2 1.

122. Bain C. The implementation of the electronic medical records system in health care facilities // 6th International Conference on Applied Human Factors and Ergonomics (AHFE 2015) and the Affiliated Conferences, AHFE 2015: *Procedia Manufacturing* 3. – 2015. – P. 4629 – 4634. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pdf.sciencedirectassets.com/306234/1-s2.0-S2351978915X00047/1-s2.0-S235197891500548X/main.pdf> Available on 09.04.2020.

123. Bairapareddy KCh, Chandrasekaran B, Agarwal U. Telerehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease patients - an underrecognized management in tertiary care // *J Palliat Care.* – 2018. – № 24. – P. 529-533.

124. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N., Gallagher N., Green Y., Henley M., Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study // *European Respiratory Journal.* – 2013. – Vol. 42, № 6. – P. 1484-1494; DOI: 10.1183/09031936.00200212.

125. Beach MC, Callon W, Boss E. Patient-centered decision-making // *Patient Educ Couns.* – 2019. – № 102. – P. 1-2.

126. Beeh K.-M., Derom E., Echave-Sustaeta J., Grönke L., Hamilton A., Zhai D., Bjermer L. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat<sup>®</sup> is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler<sup>®</sup> (ENERGITO<sup>®</sup> study) // *International Journal of COPD.* – 2016. – № 11. – P. 193-205.

127. Berliner D., Schneider N., Welte T., Bauersachs J: The differential diagnosis of dyspnoea // *Dtsch Arztebl Int.* – 2016. – № 113. – P. 834-845. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0834.

128. Brackenridge R.D.C., Crosson R.S., Mackenzie R. *Medical Selection of Life Risks* / Springer, 5th Edition, 2016. – 1094 p.

129. Buhl R., Gessner Ch., Schuermann W., Foerster K., Sieder Ch., Hiltl S., Korn S. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study // *Thorax.* – 2015. – V. 70. – P. 311-319.

130. Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjermer L., Derom E., Ferguson G., Fležar M., Hébert J., McGarvey L., Pizzichini E., Reid J., Veale A., Grönke L., Hamilton A., Korducki L., Tetzlaff K., Waitere-Wijker S., Watz H., Bateman E. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4) // *Eur Respir J.* – 2015. – V. 45. – P. 969-979.

131. Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjermer L., Derom E., Ferguson G., Fležar M., Hébert J., McGarvey L., Pizzichini E., Reid J., Veale A., Grönke L., Hamilton A., Korducki L., Tetzlaff K., Waitere-Wijker S., Watz H., Bateman E. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4) // *Eur Respir J.* – 2015. – V. 45. – P. 969-979.

132. Callon W., Beach M.C., Links A.R., Wasserman C., Boss E.F. An expanded framework to define and measure shared decision-making in dialogue: A «top-down» and «bottom-up» approach // *Patient Educ Couns.* – 2018. – № 101. – P. 1368-1377.

133. Calverley P.M., Stockley R.A., Seemungal T.A., Hagan G., Willits L.R., Riley J.H., Wedzicha J.A. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study // *Chest*. – 2011. – № 139. – P. 505-512.

134. Cartwright M., Hirani Sh.P., Rixon L., Beynon M., Doll H., Bower P., Bardsley M., Steventon A., Knapp M., Henderson C., Rogers A., Sanders C., Fitzpatrick R., Barlow J., Newman S.P. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomized controlled trial // *BMJ*. – 2013. – № 346. – P. 653 (20).

135. Chai Ch.-Sh., Liam Ch.-K., Pang Y.-K., Leh-Ching Ng D., Tan S.-B., Wong T.-S., Sia J.-E. Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: a cross-sectional study // *International Journal of COPD*. – 2019. – № 14. – P. 565-573.

136. Chan A.H.Y., Harrison J., Black P.N., Mitchell E.A., Foster J.M. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: A practical guide for clinicians // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2015. – № 3. – P. 349.e2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.01.024> Доступно 21.03.2019.

137. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // *Journal Chronic Disease*. – 1987. – № 40. – P. 373-383.

138. Cheville A.L., Novotny P.J., Sloan J.A., Basford J.R., Wampfler J.A., Garces Y.I., Jatoi A., Yang P. The value of a symptom cluster of fatigue, dyspnea, and cough in predicting clinical outcomes in lung cancer survivors // *J Pain Symptom Manage*. – 2011. – № 42 (2). – P. 213-221.

139. Cho S.H., Lin H.C., Ghoshal A.G. et al. Respiratory disease in Asia-Pacific region: Cough as a key symptom // *Allergy asthma proc*. – 2016. – № 37 (2). – P. 131-140.

140. Chowienczyk S., Javadzadeh S., Booth S., Farquhar M. Association of Descriptors of Breathlessness With Diagnosis and Self-Reported Severity of Breathlessness in Patients With Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Cancer // *J Pain Symptom Manage*. – 2016. – № 52 (2). – P. 259-264.

141. Cilloniz C., Ferrer M., Liapikou A., Garcia-Vidal C., Gabarrus A., Ceccato A., de La Bellacasa J.-P., Blasi F., Torres A. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia // *Eur Respir J.* – 2018. – № 51. № 1702215. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/13993003.02215-2017> Доступно 18.04.2020.

142. ClinicalKey // Электронная библиотека. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.clinicalkey.com/> Available on 09.04.2020.

143. Collen M.F., Ball M.J. *The History of Medical Informatics in the United States.* – Springer, 2015. – 755 p.

144. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-75. / WHO reports [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b_2). Доступно 05.04.2020.

145. Correa K.S., Karloh M., Martins L.Q., dos Santos K., Mayer A.F. Can the Glittre ADL test differentiate the functional capacity of COPD patients from that of healthy subjects? // *Rev Bras Fisioter.* – 2011. – № 15. – P. 467-473.

146. Crim C., Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W., Willits L.R., Yates J.C., Vestbo J. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results // *Eur Respir J.* – 2009. – № 34. – P. 641-647.

147. Crisafulli E., Clini E.M. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation // *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* – 2010. – V. 5 (3). – P. 202-210.

148. Damhus Ch.S., Emme Ch., Hansen H. Barriers and enablers of COPD telerehabilitation – a frontline staff perspective // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – № 13. – P. 2473-2482.

149. Das N., Topalovic M., Janssens W. Artificial intelligence in diagnosis of obstructive lung disease: current status and future potential // *Curr Opin Pulm Med.* – 2018. – № 24 (2). – P. 117-123. doi: 10.1097/MCP.0000000000000459.

150. Davenport T., Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare // *Future Healthcare Journal.* – 2019. – V. 6, № 2. – P. 94-98.

151. Demeyer H., Burtin C., Hornikx M., Camillo C.A., Van Remoortel H., Langer D., Janssens W., Troosters T. The minimal important difference in physical activity in patients with COPD // *PLoS One*. – 2016. – №. 11. № e0154587.

152. Dickens A., Jordan R., Enocson A., Fitzmaurice D., Sitch A., Adab P. A comparison of the ADO, BODE and DOSE scores for predicting respiratory hospitalisations in a primary care COPD cohort // *European Respiratory Journal*. – 2016. – № 48. № PA3114; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3114.

153. Drummond M.B., Wise R.A. Chapter 42: Course and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 5th ed. / M.A. Grippi, J.A. Elias, J.A. Fishman, R.M. Kotloff, A.I. Pack, R.M. Senior, M.D. Siegel. McGraw-Hill Education. Medical. 5 ed. 2015. – 2400 p.

154. Eldaboosy S.A.M., Halima Kh.M., Shaarawy A.T., Kanany H.M., Elgamal E.M., El-Gendi A.-A., Nour M.O., Abuelhassan U.G., Alshamery H.A. Comparison between CURB-65, PSI, and SIPP scores as predictors of ICU admission and mortality in community-acquired pneumonia // *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. – 2015. – № 3. – P. 37-44.

155. Elliott M.W., Adams L., Cockcroft A., MacRae K.D., Murphy K., Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – № 144 (4). – P. 826-832.

156. European Commission. Using foresight to support the next strategic programming period of Horizon 2020 (2016–2018) // *ERJ*. – 2013. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://espas.eu/orbis/document/usingforesight-support-next-strategicprogramming-period-horizon-2020-2016-2018>. Доступно 26.08.2018.

157. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., Hanusa B.H., Weissfeld L.A., Singer D.E., Coley C.M., Marrie T.J., Kapoor W.N. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia // *N Engl J Med*. – 1997. – № 336 (4). – P. 243-250.

158. Fitzsimmons D.A., Thompson J., Bentley C.L., Mountain G.A. Comparison of patient perceptions of Telehealth-supported and specialist nursing interventions for early stage COPD: a qualitative study // *BMC Health Serv Res*. – 2016. – № 16. – P.



420.

159. Fransen F., Rochester C.L. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? // *Eur Respir Rev.* – 2014. – № 23. – P. 131-141.

160. Franssen F.M.E., Alter P., Bar N., Benedikter B.J., Iurato S., Maier D., Maxheim M., Roessler F.K., Spruit M.A., Vogelmeier C.F, Wouters E.F.M., Schreck B. Personalized medicine for patients with COPD: where are we? // *International Journal of COPD.* – 2019. – № 14. – P. 1465-1484.

161. Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases // *International Journal of COPD.* – 2017. – № 12. – P. 3457-3468.

162. Garvey C., Paternostro-Bayles M., Hamm L.F., Hill K., Holland A., Limberg T.M., Spruit MA. Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive pulmonary disease: Review of selected guidelines: An official statement from the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation // *J Cardiopulmon Rehabil Prev.* – 2016. – № 36. – P. 75-83.

163. Gawlitza J., Sturm T., Spohrer K., Henzler T. Akin I. Schönberg S., Borggreffe M., Haubenreisser H. Trinkmann F. Predicting Pulmonary Function Testing from Quantified Computed Tomography Using Machine Learning Algorithms in Patients with COPD // *Diagnostics.* – 2019. – № 9. – P. 33-46. doi:10.3390/diagnostics9010033.

164. Global economy could shrink by almost 1% in 2020 due to COVID-19 pandemic: United Nations. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://economictimes.indiatimes.com/news/international/business/global-economy-could-shrink-by-almost-1-in-2020-due-to-covid-19-pandemic-united-nations/articleshow/74943235.cms> Доступно 05.04.2020.

165. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016 / Geneva, World Health Organization; 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html).

166. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic

Obstructive Pulmonary Disease, 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://goldcopd.org/> Доступно 16.04.2020.

167. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://goldcopd.org/>. Доступно 16.04.2020.

168. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://goldcopd.org/>. Доступно 16.04.2020.

169. Han J., Dai Lu, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2013. – № 13. – P. 26.

170. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M., Celli B.R., Criner G., Curtis J.L., Fabbri L.M., Goldin J.G., Jones P.W., Macnee W., Make B.J., Rabe K.F., Rennard S.I., Sciruba F.C., Silverman E.K., Vestbo J., Washko G.R., Wouters E.F., Martinez F.J. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2010. – Vol. 182, № 5. – P. 598-604.

171. Hareendran A., Leidy N.K., Monz B.U., Winnette R., Becker K., Mahler D.A. Proposing a standardized method for evaluating patient report of the intensity of dyspnea during exercise testing in COPD // *International Journal of COPD*. – 2012. – № 7. – P. 345-355.

172. Houben-Wilke S., Janssen D.J.A.2, Franssen F.M.E., Vanfleteren L.E.G.W., Wouters E.F.M. Spruit M.A. Contribution of individual COPD assessment test (CAT) items to CAT total score and effects of pulmonary rehabilitation on CAT scores // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2018. – № 16. – P. 205-213. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1034-4>.

173. Hung CS, Chen Y-H, Huang C-C, Yeih D.-F., Lin Y.-H., Ho Y.-L., Chen M.-F. A fourth generation telehealth care program is associated with lower hospitalization rate, duration and lower medical cost // *Circulation*. – 2013. – V. 128. Suppl. 2. № A11964.

174. Hunt D.L., Haynes R.B., Hanna S.E., Smith K. Effects of computerbased

clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes. A systematic review // *JAMA*. – 1998. – № 280. – P. 1339-1346.

175. IBM Watson / Интернет-платформа [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ibm.com/watson> Available on 09.04.2020.

176. Isturiz R., Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2015. – V. 11, № 7. – P. 1825-1827.

177. Jesus T.S., Michel D., Landry M.D., Hoenig H. Global need for physical rehabilitation: systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2017 // *Int J Environ Res Public Health*. – 2019. – № 16. – P. 980.

178. Jones P.W., Forde Y. ST. George's respiratory questionnaire for COPD patients (SGRQ-C) Manual. London: St George's, University of London, 2012. – 16 p.

179. Jones R.C., Donaldson G.C., Chavannes N.H., Kida K., Dickson-Spillmann M., Harding S., Wedzicha J.A., Price D., Hyland M.E. Derivation and Validation of a Composite Index of Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease The DOSE Index // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2009. – V. 180. – P. 1189-1195.

180. Jones R.C., Price D., Chavannes N.H., Lee A.J., Hyland M.E., Ställberg B., Lisspers K., Sundh J., van der Molen Th., Tsiligianni I. Multi-component assessment of chronic obstructive pulmonary disease: an evaluation of the ADO and DOSE indices and the global obstructive lung disease categories in international primary care data sets // *Primary Care Respiratory Medicine*. – 2016. – № 26. № 16010; doi:10.1038/npjpcrm.2016.10.

181. Juniper E.F., Svensson K., Mork A.-C., Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine*, 2005. – № 99 (5). – P. 553-558.

182. Kaltsakas G., Papaioannou A.L., Vasilopoulou M., Spetsioti S., Gennimata S.A., Palamidas A.F., Chynkiamis N., Kortianou E., Vasilogiannakopoulou T., Vogiatzis I., Koulouris N.G. Effectiveness of home maintenance telerehabilitation on COPD exacerbations // *Thorax*. – 2015. – № 70. Issue Suppl. 3. № S98.

183. Karloh M, Araujo CLP, Gulart AA, Reis C.M., Steidle L.J.M., Mayer A.F. The Glittre-ADL test reflects functional performance measured by physical activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Braz J Phys Ther.* – 2016. – № 20. – P. 223-230.

184. Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M., Cazzola M., Vogelmeier C., Leynaud D., Ostinelli J. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European crosssectional study // *Eur Respir J.* – 2011. – № 37. – P. 264-272.

185. Khaltaev N., Axelrod S. Chronic respiratory diseases global mortality trends, treatment guidelines, life style modifications, and air pollution: preliminary analysis. // *J Thorac Dis.* – 2019. – № 11 (6). – P. 2643-2655.

186. Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk A., Tkacova R., Somfay A., Zykov K., Tudoric N., Kostov K., Zbozinkova Z., Svancara J., Sorli J., Krams A., Miravittles M., Valipour A. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study // *Eur Respir J.* – 2017. – № 49. № 1601446. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https:// doi.org/10.1183/13993003.01446-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.01446-2016).

187. Koff P.B., Jones R.H., Cashman J.M., et al. Proactive integrated care improves quality of life in patients with COPD. / *Eur Respir J.* – 2009; 33:1031-8.

188. Kühl N., Goutier M., Hirt R., Satzger G. Machine Learning in Artificial Intelligence: Towards a Common Understanding / Conference: Hawaii International Conference on System Sciences (HICSS-52), At Grand Wailea, Maui, Hawaii. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/327802544\\_Machine\\_Learning\\_in\\_Artificial\\_Intelligence\\_Towards\\_a\\_Common\\_Understanding](https://www.researchgate.net/publication/327802544_Machine_Learning_in_Artificial_Intelligence_Towards_a_Common_Understanding) Доступно 14.01.2020.

189. Lal A.A., Case A.A. Palliation of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann Palliat Med.* 2014. – № 3 (4). – P. 276-285.

190. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R., et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study // *Thorax.* – 2003. – № 58. – P. 377-382.

191. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R., Kirsten A., Watz H., Tetzlaff

K., Towse L., Finnigan H., Dahl R., Decramer M., Chanez P., Wouters E.F.M., Calverley P.M.A. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD // *N Engl J Med.* – 2014. – № 371. – P. 1285-1294.

192. Mahler D.A., Horowitz M.B. Perception of breathlessness during exercise in patients with respiratory disease // *Med Sci Sports Exerc.* – 1994. – V. 26. – P. 1078-1081.

193. Martinez-Garcia M.A., Athanazio R., Gramblicka G., Corso M., Lundgren F.C., de Figueiredo M.F., Arancibia F., Rached S., Girón R., Carro L.M., Carrillo D.R., Prados C., Oliveira C. Prognostic Value of Frequent Exacerbations in Bronchiectasis: The Relationship With Disease Severity // *Archivos de Bronconeumologia.* – 2019. – V. 55. Issue 2. – P. 81-87.

194. Mesquita R, Wilke S, Smid DE, Janssen D.J., Franssen F.M., Probst V.S., Wouters E.F., Muris J.W., Pitta F., Spruit M.A. Measurement properties of the Timed Up & Go test in patients with COPD // *Chron Respir Dis.* – 2016. – № 13. – P. 344-352.

195. Miravittles M., Anzueto A., Legnani D., Forstmeier L., Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD--the PERCEIVE study // *Respir Med.* – 2007. – № 101 (3). – P. 453-460.

196. Mishlanov V., Nedugov V., Sivyak E., Glavatskykh L., Mishlanov Ya., Katkova A. Automatic interactive system of bronchial obstructive diseases risk evaluation «electronic polyclinic» / ERS International congress, 2015. Abstracts // *ERJ.* – 2015. – V. 46. Suppl. 59. № PA399.

197. Mishlanov V.Ju. E-health technologies in pneumonia and COPD patients mortality decreasing / ERS International congress, 2017. Abstracts // *ERJ.* – 2017. – V. 47. Suppl. 62. № 3446.

198. Mishlanov V.Ju., Katkova A.V., Skachkova E.S., Telnova A.A. The results of respiratory symptoms automatic calculator application in prophylactic medical examination of adults / ERS International congress, 2016. Abstracts // *ERJ.* – 2016. – V. 47. Suppl. 61. – p. 4148.

199. Oshagbemi O.A., Franssen F.M.E., van Kraaij S., Braeken D.C.W., Wouters E.F.M., Maitland-van der Zee A.H., Driessen J.H.M., de Vries F. Blood Eosinophil

Counts, Withdrawal of Inhaled Corticosteroids and Risk of COPD Exacerbations and Mortality in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) // COPD. – 2019. – № 16 (2). – P. 152-159.

200. Paneroni M., Colombo F., Papalia A., Colitta A., Borghi G., Saleri M., Cabiaglia A., Azzalini E., Vitacca M. Is telerehabilitation a safe and viable option for patients with COPD? A feasibility study // COPD. – 2015. – № 12. – P. 217-225.

201. Papi A., Vestbo J., Fabbri L., Corradi M., Prunier H., Cohuet G., Guasconi A., Montagna I., Vezzoli S., Petruzzelli S., Scuri M., Roche N., Singh D. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial // Lancet. – 2018. – V. 391, № 10125. – P. 1076-1084.

202. Pare G., Poba-Nzaou P., Sicotte C., Beaupré A., Lefrançois É., Nault D., Saint-Jules D. Comparing the costs of home telemonitoring and usual care of chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized controlled trial // Eur Res Telemed. – 2013. – № 2. – P. 35-47.

203. Peretti A., Amenta F., Tayebati S.K., Nittari G., Mahdi S.S. Telerehabilitation: Review of the state-of-the-art and areas of application // JMIR Rehabil Assist Technol. – 2017. – № 4 (2). № e7.

204. Peters S.P. When the chief complaint is (or should be) dyspnea in adults // J Allergy Clin Immunol: In Practice. – 2013. – V. 1. – P. 129-136. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.01.004>.

205. Pneumonia in immunocompromised patients / The Japanese Respiratory Society Guidelines for the Management of Hospital Acquired Pneumonia in Adults // Respirology. – 2009. – № 14. Suppl. 2. – S44-S50. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1440-1843.2009.01576.x> Доступно 09.04.2020.

206. Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. № 1. CD002733.

207. Price, D., West, D., Brusselle, G., Gruffydd-Jones, K., Jones, R., Miravittles,

M., Rossi, A., Hutton, C., Ashton, V. L., Stewart, R., & Bichel, K. (2014). Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 9, 889–904. <https://doi.org/10.2147/COPD.S62750>.

208. Puhan M.A., Garcia-Aymerich J., Frey M., ter Riet G., Anto J.M., Agusti A.G., Gomez F.P., Rodriguez R.R, Moons K.G., Kessels A.G., Held U. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index // *Lancet*. – 2009. – № 374. – P. 704-711.

209. Puhan M.A., Hansel N.N., Sobradillo P., Enright P., Lange P., Hickson DeM., Menezes A.M., ter Riet G., Held U., Domingo-Salvany A., Mosenifar Z., Antó J.M., Moons K.G.M., Kessels A., Garcia-Aymerich J. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts // *BMJ Open*. – 2012. – № 2. № e002152. doi:10.1136/bmjopen-2012-002152.

210. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochweg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // *Crit. Care Medical J*. – 2017. – V. 45, № 3. – P. 486-552.

211. Rice K.L, Kunisaki K.M., Niewoehner D.E. Role of tiotropium in the treatment of COPD // *International Journal of COPD*. – 2007. – № 2 (2). – P. 95-105.

212. Ristevski B., Chen M. Big Data Analytics in Medicine and Healthcare // *Journal of Integrative Bioinformatics*. – 2018. № 20170030. [Электронный ресурс].

Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340124/pdf/jib-15-20170030.pdf> Доступно 09.04.2020.

213. Rochester C.L., Vogiatzis I., Holland A.E., Lareau S.C., Marciniuk D.D., Puhan M.A., Spruit M.A., Masefield S., Casaburi R., Clini E.M., Crouch R., Garcia-Aymerich J., Garvey C., Goldstein R.S., Hill K., Morgan M., Nici L., Pitta F., Ries A.L., Singh S.J., Troosters T., Wijkstra P.J., Yawn B.P., ZuWallack R.L. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – № 192. – P. 1373-1386.

214. Rojahn K, Laplante S, Sloand J., Main C., Ibrahim A., Wild J., Sturt N., Areteou T., Johnson K.I. Remote monitoring of chronic diseases: A landscape assessment of policies in four European countries // *PLoS One.* – 2016. – № 11. № e0155738.

215. Rubio M.C., Casamor R., Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study // *International Journal of COPD.* – 2017. – № 12. – P. 2373-2383.

216. Salpeter S.R., Buckley N.S., Salpeter E.E. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD // *Journal of General Internal Medicine.* – 2006. – № 21(10). – P. 1011-1019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK72481/>. Доступно 05.04.2020.

217. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis // *Chest.* – 2004. – V. 125. – P. 2309-2321.

218. Sanchez-Morillo D, Fernandez-Granero MA, Leon-Jimenez A. Use of predictive algorithms in-home monitoring of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: A systematic review // *Chron Respir Dis.* – 2016. – № 13 (3). – P. 264-283.

219. Saraiva C., Abreu T., Neves D., Rodrigues F. Mortality predictive factors in subjects with COPD after a pulmonary rehabilitation program: A 3-year study // *Respir Care.* – 2016. – № 61. – P. 1179-1185.



220. Singh D., Papi A., Corradi M., Pavlišová I., Montagna I., Francisco C., Cohuet G., Vezzoli S., Scuri M., Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet*. – 2016. – № 388. – P. 963-973.

221. Someya F., Nakagawa T. Application of the COPD Assessment Test (CAT) to Patients with Interstitial Lung Disease // *Health*. – 2014. – № 6. – P. 2562-2569.

222. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C., ZuWallack R., Nici L., Rochester C., Hill K., Holland A.E., Lareau S.C., Man W.D., Pitta F., Sewell L., Raskin J., Bourbeau J., Crouch R., Franssen F.M., Casaburi R., Vercoulen J.H., Vogiatzis I., Gosselink R., Clini E.M., Effing T.W., Maltais F., van der Palen J., Troosters T., Janssen D.J., Collins E., Garcia-Aymerich J., Brooks D., Fahy B.F., Puhan M.A., Hoogendoorn M., Garrod R., Schols A.M., Carlin B., Benzo R., Meek P., Morgan M., Rutten-van Mólken M.P., Ries A.L., Make B., Goldstein R.S., Dowson C.A., Brozek J.L., Donner C.F., Wouters E.F. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – №188 (8). – P. e13-64.

223. Stausholm M.N., Egmoose A., Dahl S.C., Lilholt P.H., Cichosz S.L., Hejlesen O.K. Stratification of telehealthcare for patients with chronic obstructive pulmonary disease using a predictive algorithm as decision support: A pilot study // *J Telemed Telecare*. – 2017. – № 23. – P. 410-415.

224. Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Exercise dyspnea in patients with COPD // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2007. – № 2. – P. 429-439.

225. Swaminathan S., Qirko K., Smith T., Corcoran E., Wysham N.G., Bazaz G., Corcoran E., Wysham N.G., Bazaz G., Kappell G., Gerber A.N. A machine learning approach to triaging patients with chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS ONE*. – 2017. – № 12 (11). № e0188532. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188532>.

226. Tashkin D.P. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT® trial // *Expert Review of*

Respiratory Medicine. – 2010. – № 4 (3). – P. 279-289. DOI: 10.1586/ers.10.23.

227. Taskin D.P., Celli B., Senn S., Burkhart D., Kesten S., Menjoge S., Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // N. Eng. J. Med. – 2008. – № 359 (15). – P. 1543-1554. DOI: 10.1056/NEJMoa 0805800.

228. Tomasic I., Tomasic N., Trobec R., Krpan M., Kelava T. Continuous remote monitoring of COPD patients -justification and explanation of the requirements and a survey of the available technologies // Med Biol Eng Comput. – 2018. – № 56. – P. 547-569.

229. Topalovic M., Das N., Burgel P.R., Daenen M., Derom E., Haenebalcke C., Janssen R., Kerstjens H.A.M., Liistro G., Louis R., Ninane V., Pison C., Schlessner M., Vercauter P., Vogelmeier C.F., Wouters E., Wynants J., Janssens W. Artificial intelligence outperforms pulmonologists in the interpretation of pulmonary function tests // Eur Respir J. – 2019. – № 53 (4). pii: 1801660. doi: 10.1183/13993003.01660-2018.

230. Topol E.J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence // Nature Medicine. – 2019. – V. 25. – P. 44-56.

231. Torres A., Niederman M.S., Chastre J., Ewig S., Fernandez-Vandellos P., Hanberger H., Kollef M., Li Bassi G., Luna C.M., Martin-Loeches I., Paiva J.A., Read R.C., Rigau D., Timsit J.F., Welte T., Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) // Eur Respir J. – 2017. – № 50. № 1700582. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017> Доступно 09.04.2020.

232. Troosters T., Blondeel A., Janssens W., Demeyer H. The past, present and future of pulmonary rehabilitation // Respirology. – 2019. – № 24. – P. 830-837.

233. Tsai L.L., McNamara R., Moddel C., Alison J.A., McKenzie D.K.,

McKeough Z.J. Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: The randomized controlled TeleR Study // *Respirology*. – 2017. – № 22. – P. 699-707.

234. Udsen F.W., Hejlesen O. Predicting cost-effectiveness of telehealthcare to patients with COPD: A feasibility study based on data from the TeleCare North cluster-randomized trial / *Proceedings 16th Scandinavian Conference on Health Informatics 2018*. Ed. A. Bygholm, L. Pape-Haugaard, K. Niss, O. Hejlesen, C. Zhou. Linköping University Electronic Press. – 2018. – V.151. – P. 16-22.

235. UpToDate / Clinical decision support resource. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.uptodate.com/home>. Доступно 09.04.2020.

236. Vanfleteren L.E.G.W., Boonen L.M.C., Spruit M.A., Janssen D.J.A., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. The superexacerbator phenotype in patients with COPD: a descriptive analysis // *ERJ Open Res*. – 2019. – № 5. – №00235-2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/23120541.00235-2018> Доступно 19.04.2020.

237. Velardo C, Shah SA, Gibson O, Clifford G., Heneghan C., Rutter H., Farmer A., Tarassenko L. Digital health system for personalized COPD long-term management // *BMC Med Inform Decis Mak*. – 2017. – № 17. – P. 19.

238. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V., Montagna I., Francisco C., Cohuet G., Vezzoli S., Scuri M., Singh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet*. – 2017. – V. 389. – P. 1919-1929.

239. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O., Crim C., Dawber F., Edwards L., Hagan G., Knobil K., Lomas D.A., MacNee W., Silverman E.K., Tal-Singer R. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) // *Eur Respir J*. – 2008. – № 31. – P. 869-873.

240. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus Salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med*. – 2011. – V. 364 (12). – P. 1093-1103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378.

241. Vogelmeier C., Worth H., Buhl R., Criée C.-P., Lossi N.S., Mailänder C., Kardos P. «Real-life» inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD // *International Journal of COPD*. – 2017. – № 12. – P. 487-494.

242. Vogiatzis I., Rochester C.L., Spruit M.A., Troosters T., Clini E.M. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement // *Eur Respir J*. – 2016. – № 47. – P. 1336-1341.

243. Walshe K., Mckee M., McCarthy M., Groenewegen P., Hansen J., Figueras J., Riccardi W. Health systems and policy research in Europe: Horizon 2020 // *The Lancet*. – 2013. – V. 382(9893). – P. 668-669. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62195-3.

244. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R., Vestbo J., Roche N., Ayers R.T., Thach Ch., Fogel R., Patalano F., Vogelmeier C.F. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD // *N Engl J Med*. – 2016. – V. 374, № 23. – P. 2222-2234. [nejm.org](http://nejm.org).

245. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A., Hagan G., Ansari Z., Stockley R.A. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2008. – V. 177(1). – P. 19-26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.

246. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H., Niewoehner D.E., Sandström T., Taylor A.F., D'Andrea P., Arrasate C., Chen H., Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study // *Lancet Respir Med*. – 2013. – № 1 (3). – P. 199-209.

247. Wedzicha J.A., Miravittles M., Hurst J.R., Calverley P.M.A., Albert R.K., Anzueto A., Criner G.J., Papi A., Rabe K.F., Rigau D., Sliwinski P., Tonia T., Vestbo J., Wilson K.C., Krishnan J.A. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline // *Eur Respir J*. – 2017. – V. 49. № 1600791. <https://doi.org/10.1183/13993003.00791-2016>.

248. Williams M., Flanders S.A., Whitcomb W.F. Comprehensive hospital medicine: an evidence based approach // Elsevier Health Sciences. – 2007. – 273 p. – ISBN 978-1-4160-0223-9.

249. Wouters E.F.M., Wouters B.B.R.E.F., Augustin I.M.L., Houben-Wilke S., Vanfleteren L.E.G.W., Franssen F.M.E. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD // Eur. Respir. Rev. – 2018. – № 27. № 170125. <https://doi.org/10.1183/16000617.0125-2017>.