

На правах рукописи

Шубин Игорь Владимирович

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

3.1.29. Пульмонология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (**ректор – доктор биологических наук, профессор, академик РАН Лукьянов Сергей Анатольевич**) на кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Чучалин Александр Григорьевич**.

Официальные оппоненты:

Лещенко Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Казанцев Виктор Александрович, доктор медицинских наук, профессор, профессор первой кафедры терапии усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Серeda Виталий Петрович, доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи Общества с ограниченной ответственностью «Международный медицинский центр «СОГАЗ».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.2.050.02. при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44, зал заседаний Ученого совета, ауд. 12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, и на сайте <http://1spbgtmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острые и хронические респираторные заболевания остаются самыми распространёнными в ряду всех болезней человека, вносят существенный вклад в структуры инвалидности и смертности (WHO, 2018). Среди хронических респираторных заболеваний лидирующее положение в плане инвалидизации и смертности населения имеет ХОБЛ (Фед. клин. рек. «ХОБЛ», 2018; GOLD, 2020).

Актуальными вопросами остаются ранняя диагностика и эффективность медикаментозной терапии, включая вакцинопрофилактику (Фед. клин. рек. «ХОБЛ», 2018). В решении обеих задач приоритеты отдаются развитию автоматизации, внедрению средств электронной медицины и дистанционным технологиям (пост. Правительства РФ от 15.04.2014 № 294; приказ МЗиСР РФ от 12.04.2012 № 348; приказ МЗ РФ от 30.11.2017 № 965н). Бесконтактная термометрия, применение средств видеофиксации, подключение устройств, позволяющих регистрировать параметры жизнедеятельности организма человека в быденной 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 (European Commission article, 2013; Walshe K. et al., 2013; Angelucci A., Aliverti A., 2020).

В последние годы значительный успех в снижении смертности от многих хронических заболеваний, включая ХОБЛ, достигнут благодаря модернизации системы диспансерного динамического наблюдения больных, выписанных из стационара, повышению качества и контролю над регулярностью немедикаментозного и медикаментозного лечения (Khaltayev N., Axelrod S., 2019). Диспансерное наблюдение больных хроническими, а также перенесших острые тяжёлые заболевания является эффективным средством снижения смертности, актуальной задачей, обозначенной в приказах Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 21.12.2012 № 1344н; приказ МЗ РФ от 29.03.2019 № 173н). Однако 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 (Решение выездного заседания Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике, 2017). Однако методология их составления и анализа с клинической точки зрения, оценки пользы персонально для каждого больного, не разработана.

Перспективы решения сложившейся проблемы появляются в связи с развитием электронной медицины, внедрением электронной медицинской карты больного, но не каждая её форма и схема может удовлетворить требованиям клинического анализа симптомов заболевания (Белышев Д.В., Кочуров Е.В., 2016). В 2011 году была предложена программа для ЭВМ «Электронная поликлиника», позволяющая на основе заложенных алгоритмов анализировать симптомы заболевания после интерактивного опроса больного, проводимого, в том числе, без участия медицинских работников, и составлять регистры больных (Мишланов Я.В. и соавт., 2012). После длительного этапа клинических испытаний (Большакова Е.С. и соавт., 2015; Жигулев А.Н., 2018; Мишланов В.Ю. и соавт., 2016, 2018; Mishlanov V.Ju., 2015, 2016, 2017) программа была допущена к применению в качестве дополнительного источника информации в системе телемедицинских консультаций у больных с ранее установленным диагнозом, для диспансерного динамического наблюдения больных хроническими заболеваниями. В 2016 году в Пермском крае на основе этой программы начал формироваться электронный регистр больных ХОБЛ, появилась возможность оценки индивидуальной эффективности оказания медпомощи и 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 ранее не проводилось, методология формирования заключения остаётся предметом дискуссии и требует продолжения сравнительных наблюдений. Окончательное мнение о надежности полученных с помощью данной ЭВМ-программы результатов массовых опросов не было сформировано, что послужило поводом для настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

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

В представленном диссертационном исследовании изучается эффективность применения автоматизированного интерактивного опросника «Электронная поликлиника» для ранней, в том числе предварительной, диагностики респираторных заболеваний, а также диспансерного динамического наблюдения больных БА, ХОБЛ и ВП под влиянием проводимой терапии. Метод оказался эффективным для анализа влияния факторов риска на прогноз развития 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 ХОБЛ и ВП.

Задачи исследования

1. Провести сравнительное исследование распространённости и клинических характеристик основных симптомов ХОБЛ, БА и ВП 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 ХОБЛ на примере данных наблюдения в Пермском крае Российской Федерации.

4. На основе анализа клинического электронного регистра больных ХОБЛ установить основные факторы неблагоприятного прогноза и летальности.

5. Проанализировать программы лечения больных ХОБЛ 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 ХОБЛ 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 ХОБЛ 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 врачом, основанном на личном опыте и квалификации. На основе интерактивных опросов определена основная причина снижения диагностической точности выявления отдельных симптомов – вариабельность выраженности симптомов 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 установлено преимущество клинического применения шкал синдромной дифференциальной диагностики перед другими методами анализа клинической картины заболевания. Предложена форма регистра больных ХОБЛ, 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 ХОБЛ 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 и выраженность основных симптомов ХОБЛ, вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции с использованием 23-ти-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины эффективна в модификации течения ВП, не связанной с пневмококковой инфекцией. Разработан новый алгоритм эффективного динамического наблюдения больных ХОБЛ 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 больных.

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

Методология и методы 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 влиянием различных программ лечения с использованием электронных регистров и ресурсов – проспективное сравнительное нерандомизированное исследование.

Весь план 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. Часть II – формирование электронного регистра больных ХОБЛ на основе интерактивных опросов. Часть III – анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных ХОБЛ. Часть IV – изучение результатов применения интерактивных опросов в оценке эффективности лечения больных внебольничной пневмонией. Исследование выполнено с использованием

дистанционных технологий – методов теле- и электронной медицины, включая официальные данные, размещённые в Единой информационно-аналитической системе здравоохранения в 2017-2019 гг., а также с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» № 2012614202, дата регистрации 12.05.2012. Авторы: Мишланов Я.В. и др. (разрешение на использование 12.01.2017).

Клиническими базами для проведения исследования стали: ФГБНУ ЦКБ РАН, г. Москва; ГАУЗ ГКБ № 4 г. Перми, Пермский военный гарнизонный госпиталь Минобороны России. Выбор Пермского края обусловлен хорошо развитой информационной системой здравоохранения, а также активной вакцинопрофилактикой гриппа и пневмококковой инфекции.

Первым этапом являлась разработка методологии интерактивного опроса и автоматического составления регистра больных. Для решения этой задачи проведено сравнительное одномоментное исследование с включением 219 пациентов, среди которых – 30 больных с тяжёлым течением ХОБЛ, 28 больных с тяжёлым течением БА, 41 больной ВП и 120 практически здоровых лиц. В указанных группах проведена оценка разнообразия характеристик симптомов одышки и кашля с целью выделения наиболее специфичных для каждого заболевания паттернов этих признаков.

Далее, для сравнительного анализа двух методов численной оценки выраженности симптомов заболевания, выполнена дополнительная оценка одышки с использованием шкалы оценки тяжести одышки по Боргу в сравнении с авторским методом проф. В.Ю. Мишланова (2011, 2018). В исследование включены 30 больных, госпитализированных в пульмонологическое отделение в связи с обострением ХОБЛ.

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 ХОБЛ в Пермском крае за 2017-2019 годы, а также проспективное исследование эффективности современной

программы лечения и вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции у больных ХОБЛ с использованием электронного клинического регистра.

Выполнен анализ частоты применения различных лечебных программ в зависимости от группы больных и фенотипа заболевания. В исследование были включены 1246 пациентов с ХОБЛ из 57 различных медицинских организаций Пермского края. Регистр больных ХОБЛ включал 45 показателей, в т.ч. данные о наиболее существенных фенотипических признаках, сопутствующих заболеваниях, контролируемых препаратах и вакцинопрофилактике против пневмококковой инфекции и гриппа.

Анализ факторов, влияющих на летальность больных ХОБЛ, выполнен на материале клинического электронного регистра больных в Пермском крае за 2018 (1688 больных) и 2019 гг. (1304 больных). Принципиальных различий в структуре группы больных ХОБЛ и программах лечения по данным регистра за 2017 и 2018 гг. не было. Основные изменения в лечении были проведены в 2018 году и нашли отражение в регистре больных ХОБЛ за 2019 год, что позволило изучить факторы лечебной тактики и их максимальное влияние на течение заболевания.

На заключительном этапе обследован 41 больной ВП, 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 получали 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 ЦКБ РАН (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 ХОБЛ, 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 ХОБЛ 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 ВП и подтверждения снижения выраженности симптомов заболевания у пациентов, получивших предварительную вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международном конгрессе Европейского респираторного общества «ERS International Congress» (Milan, 2017), Международном Евро-Азиатском конгрессе по вопросам биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины «Biomed-inn-2019» (Пермь, 2019), XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI Национальных конгрессах по болезням органов дыхания с международным участием (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018; Москва, 2019; Москва, 2020; Москва, 2021).

Апробация работы состоялась 16.12.2020 на заседании кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 29 научных работ, включая 16 научных статей в научных журналах и изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России 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»; № 2821 от 22.01.2021 «Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных ХОБЛ с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника».

Внедрение результатов исследования

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. – 64 с.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебные программы кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО Пермский ГМУ имени акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры медицинской информатики и телемедицины Мединститута ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России.

Алгоритм оптимизации программы диспансерного динамического наблюдения больных ХОБЛ 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 ЦКБ РАН, в лечебный процесс ГАУЗ ГКБ № 4 г. Перми, в работу ГКУ Центральная поликлиника Федеральной таможенной службы России.

Личный вклад автора

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, 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.

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-корр. РАН, профессору, доктору медицинских наук В.Ю. Мишланову, коллективу кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО Пермский ГМУ имени акад. Е.А. Вагнера Минздрава России за плодотворную совместную работу

в составлении электронного ресурса, помощь при сборе и анализе клинического материала диссертационного исследования и подготовке публикаций.

Автор выражает благодарность директору ФГБНУ ЦКБ РАН профессору, доктору медицинских наук А.Э. Никитину за помощь в планировании, выполнении научного исследования и внедрении его результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

План исследования состоял из двух частей: 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. Графическое выражение общего плана исследования представлено на Рисунке 1.

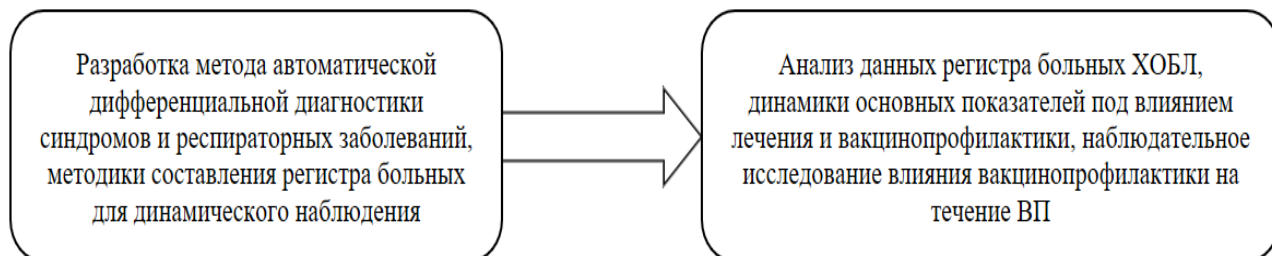


Рисунок 1. Общий план исследования.

В первой части исследования обследовано 99 больных (30 больных ХОБЛ, 28 – БА, 41 – ВП) и 120 практически здоровых лиц (по 60 в возрастных группах 19-40 лет и 41-64 года). Во всех группах преобладали мужчины, которые составляли немногим более 2/3 всех участников исследования, в сравнительном анализе участвовали группы, сопоставимые по возрасту. Исследование носило сравнительный одномоментный характер. В соответствии с известным мнением о взаимном дополнении данных опроса больного и результатов инструментальных методов исследования («...являются неотъемлемыми составными частями

обследования больного на основе принципов пропедевтики внутренних болезней», Мухин Н.А. и соавт. 2009), функциональное состояние системы дыхания изучали методом интерактивного опроса, а также физикальными и инструментальными методами (спирометрия, компьютерная томография).

Во второй части исследования проведен анализ клинического регистра больных ХОБЛ, выполнено проспективное наблюдение больных ХОБЛ, и выполнен сравнительный анализ между двумя группами больных ВП (19 и 22 человека в 1-й и 2-й), не различавшимися по полу, возрасту и длительности заболевания. Пациенты 1-й группы были предварительно вакцинированы против пневмококковой инфекции и гриппа, вторая группа не получала профилактической вакцинации.

Регистр больных ХОБЛ включал 1246 больных из 57 различных медицинских организаций Пермского края и учитывал 45 показателей, в т.ч. данные о клинических и фенотипических признаках, сопутствующих заболеваниях, контролируемых препаратах и вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции и гриппа. Средний возраст больных составил 66,6 лет, среди них 72% были лица мужского пола (Таблица 1).

Таблица 1. Основные характеристики больных ХОБЛ, включённых в регистр.

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

Наблюдательное проспективное исследование эффективности современных программ лечения и вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и гриппа больных ХОБЛ выполнено в Октябрьском районе Пермского края и включало 63 пациента, обследованных в динамике с интервалом в 1 год. Среди них 57 мужчин и 6 женщин в возрасте от 37 до 88 лет. 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. Больные различных групп были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями. Специальные методы исследования представлены опросниками для изучения частоты выявления клинических симптомов: интерактивными или на бумажном носителе. Применялись: респираторный модуль электронного интерактивного опросника «Электронная поликлиника», mMRC, валидированная шкала оценки тяжести одышки по Боргу, для оценки тяжести ВП – CURB-65, PORT и SMART-COP.

Лечение больных ХОБЛ осуществлялось по следующим основным программам (Фед. клин. рек. «ХОБЛ», 2018):

1. Применение только КДБ 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, которые использовались пациентами самостоятельно «по требованию» в количестве от 2 до 10 доз в сутки.

2. Монотерапия ДДАХ тиотропия бромидом 18 мкг в сутки в виде порошка в капсулах для ингаляций, 1 раз в сутки в утренние часы. В единичных случаях был использован тиотропия бромид в форме аэрозоля с медленным высвобождением – две дозы по 2,5 мкг однократно в утренние часы, а также гликопироний в виде порошка для ингаляций по 50 мг 1 раз в день утром.

3. Двойная бронходилатирующая терапия в нескольких вариантах: одновременное применение отдельных препаратов тиотропия бромида 18 мкг в сутки или гликопирония 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 комбинации индакатерол / гликопироний (150 / 50 мкг) 1 раз в сутки, олодотерол / тиотропий (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 иГКС с β -2-агонистом 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 иГКС, β -2-агониста длительного действия и ДДАХ. Чаще других комбинация была представлена тиотропия бромидом 18 мкг 1 раз в сутки + сальметерол / флутиказона пропионат (25 / 125 мкг 2 дозы 2 раза в день) или + формотерол / будесонид (4,5 / 160 мкг 2 дозы 2 раза в день).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0. (Ланг Т.А., Сесик М., 2011). 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).

Определение отношения шансов (ОШ) выполняли по формуле:

ОШ = шанс события в группе наблюдения / шанс события в группе контроля.

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

Результаты исследования

Методом стандартного интерактивного опроса были установлены различия в частоте выявления одышки между группами больных БА, ХОБЛ и ВП, а также отличие от частоты выявления отдельных респираторных симптомов в группе практически здоровых лиц. Показано, что одышка чаще выявляется у больных бронхообструктивными заболеваниями, чем у больных ВП. Некоторые особенности одышки, «язык одышки», отличали больных ХОБЛ и БА между собой (Таблица 2).

Таблица 2. Наиболее частые паттерны 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

К особенностям одышки у больных ХОБЛ можно отнести преобладание умеренного характера выраженности, её появление или усиление при физическом усилии, указание на затруднение выдоха. У больных БА одышка чаще воспринималась как «тяжёлая», изменилось описание одышки («язык одышки»), одышка чаще возникала ночью или в утренние часы. Общими чертами оказалось наличие приступообразной одышки и потребность в быстро действующих бронхолитиках.

Кашель более специфичен для ХОБЛ, но часто выявляется у больных БА и ВП. Небольшие особенности кашля выявлены в зависимости от нозологической формы респираторного заболевания (Таблица 3). Нередко у больных БА можно обратить внимание, что кашель периодически выявляется «с детских лет». У больных ВП сухой кашель сменяется продуктивным с небольшим количеством экспекторированной мокроты. Для всех респираторных заболеваний характерно выявление кашля, чаще сухого или с небольшим количеством мокроты, появление кашля в ночные часы и эффективность бронхолитиков (включая больных с ВП).

Таблица 3. Наиболее частые паттерны кашля у больных БА, ХОБЛ и ВП.

БА	ХОБЛ	ВП
Наличие кашля характерно	Наличие кашля характерно	Наличие кашля характерно
«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

Кроме этого, было установлено, что выраженность симптомов и их описание больным человеком зависит от тяжести респираторного заболевания. Оценка одышки по шкале оценки тяжести одышки по Боргу у больных ХОБЛ в зависимости от тяжести заболевания показала следующие средние значения: ХОБЛ-I – 5,4±1,24 балла, ХОБЛ-II – 8,7±0,96 баллов, ХОБЛ-III – 6,1±2,13 баллов. Вывод первого этапа исследования указал на низкую информативность отдельных симптомов с диагностической точки зрения.

Второй этап 1-й части исследования позволил изучить специфичность и чувствительность синдромного принципа дифференциальной диагностики респираторных заболеваний. Результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Частота выявления респираторных синдромов у больных БА, ХОБЛ и ВП.

Синдромы респираторных заболеваний	Группы наблюдения			
	БА (n=28)	ХОБЛ (n=30)	Пневмония (n=41)	Здоровые (n=120)
Бронхитический	17,1%	62,3%*	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	39,6%	97,4%*´	54,9%	2,5%
Атопический	64,7%#´	9,9%	12,7%	21,2%
Ринит	73,4%#´	12,5%	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.

Анализ полученных результатов показал, что различные респираторные заболевания достаточно точно различаются комбинацией синдромов. Нами установлены характерные паттерны синдромов респираторных заболеваний. Также выявлены отдельные особенности клинических проявлений синдромов, различающиеся между нозологическими формами. Сделан вывод о том, что 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 определенных нозологических форм.

Составлена математическая модель синдромной диагностики респираторных заболеваний. С этой целью разработан метод коэффициентов клинической ценности симптомов респираторного заболевания. Обоснование метода получено в ходе сравнительного исследования с участием 30 больных ХОБЛ, разделённых на три группы в зависимости от выраженности ДН: по 10 человек в каждой. В группе больных ХОБЛ преобладали мужчины – 81,6%, средний возраст составлял 56,7 лет, средняя продолжительность заболевания – 8,4 года. Среди больных ХОБЛ 2 человека имели I стадию заболевания по классификации GOLD, 9 человек имели стадию GOLD-II, 13 – GOLD-III и 6 – GOLD-IV [GOLD, 2020]. Применили два метода: оценки выраженности одышки с использованием валидированной шкалы оценки тяжести одышки по Боргу и новую шкалу, построенную на основе результатов измерения SpO₂ – суррогатного показателя, отражающего степень насыщения тканей кислородом, а также комплексной оценки признаков дыхательной недостаточности по известной классификации (Митьковская Н.П. и соавт., 2020). При этом исходно всем симптомам, выявленным у больных с 1-й степенью ДН, был присвоен коэффициент 1. Всем симптомам, характерным для больных 2-й степенью ДН – коэффициент 2. Наконец, всем клиническим признакам, выявляемых у больных тяжёлой дыхательной недостаточностью (3-я степень) – коэффициент 4 (непропорциональность шкалы необходима для учёта меньшего набора симптомов у больных 3-й группы). Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5. 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
SpO ₂	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.

Выявлено, что новый метод применения коэффициентов клинической значимости имеет преимущество перед шкалой оценки тяжести одышки по Боргу,

поскольку лучше отражает тяжесть состояния больного с тяжёлой ДН. Этот метод в дальнейшем был использован в изменении коэффициентов значимости не только одышки, но и других симптомов респираторных заболеваний при составлении программы автоматической интерактивной синдромной диагностики респираторных заболеваний, что позволило повысить её эффективность.

В соответствии с доказательствами эффективности нового метода применения коэффициентов клинической значимости, используя условные обозначения переменных, соответствующие конкретным симптомам и клиническим признакам, построены уравнения линейной регрессии для диагностики респираторных синдромов:

$$\text{БС} = 0,9с + 0,7е + 0,9f,$$

где: БС – бронхитический синдром;

$$\text{БОС} = 0,8а + 0,74b + 0,65с + 0,65g + 0,75о,$$

где: БОС – бронхообструктивный синдром;

$$\text{ЛПС} = 0,7с + h + 0,7m + 0,55p + r,$$

где: ЛПС – лёгочно-плевральный синдром;

$$\text{ДН} = a + 0,8g + 0,55о,$$

где: ДН – синдром дыхательной недостаточности;

$$\text{ОИС} = h + 0,9i + 0,55m + 0,9p,$$

где: ОИС – общий интоксикационный синдром;

$$\text{АС} = 0,7b + 0,55k + l + 0,9о,$$

где: АС – атопический синдром;

$$\text{СР} = k + 0,7m + 0,7о,$$

где: СР – синдром ринита;

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; o – длительность заболевания с детских лет или несколько лет; p –общая слабость; r – плевральная боль.

Используя условные обозначения переменных, соответствующие конкретным синдромам, уравнение линейной регрессии для диагностики БА выглядит следующим образом:

$$BA = 0,89b + 0,4d + 0,65f + 0,73g + z.$$

Соответственно, уравнения дифференциальной диагностики ХОБЛ и ВП получают следующий вид:

$$ХОБЛ = 0,62a + 0,87b + 0,97d + y;$$

$$ВП = 0,54a + 0,89c + 0,55d + 0,71e + x;$$

где: a – бронхитический синдром, b – бронхообструктивный, c – лёгочно-плевральный, d – дыхательной недостаточности, e – синдром лихорадки (общий интоксикационный синдром), 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 позволил 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 1-й части исследования была разработана математическая (цифровая) модель оценки симптомов и синдромов заболеваний, предусматривающая использование статистических коэффициентов значимости для постановки предварительного диагноза в автоматическом режиме.

Второй этап первой части исследования посвящён разработке оптимальной методики составления клинического электронного регистра больных респираторным заболеванием. Для подтверждения преимущества анкетного метода «опроса» больных над случайным вариантом регистрации клинических симптомов в произвольной форме записи врача проведено сравнительное исследование. Включено 20 больных ВП, поступивших для стационарного лечения. Цель исследования: определить наилучший метод выявления симптома одышки. Используются традиционный метод опроса врачом-пульмонологом в произвольной форме и анкетный метод, включающий 10 стандартных вопросов.

Результат показал преимущество анкетного метода, одышка выявлена в 85% случаев (17 из 20 больных ВП), традиционный метод выявил одышку только у 4 больных (20%). Исследование позволило сделать вывод о преимуществе самозаполнения регистра в форме дневника симптомов заболевания по сравнению с коротким врачебным опросом с последующим заполнением регистра медицинским работником.

Вторая часть исследования посвящена оценке результатов применения нового метода дифференциального структурированного опроса, разработанной в ходе выполнения первой части исследования для оценки и повышения эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики респираторных заболеваний. Проанализировано 1246 больных ХОБЛ, включённых в клинический электронный 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 тяжёлым течением и средней тяжести заболевания. Длительность заболевания составляла от 1 года до 17 лет, средняя продолжительность 4,75 года. Курильщики и экс-курильщики – 82,4%.

Распределение по группам больных ХОБЛ 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 известным данным о коморбидности больных ХОБЛ (Туев А.В., Мишланов В.Ю., 2008; Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., 2017).

Факторы, влияющие на частоту обострений: выраженность одышки, частота приступов одышки, прежде всего, в ночные часы, частота применения бронхолитиков для купирования одышки, величина снижения ОФВ1 (Таблица 6).

Выраженность ощущения одышки пациентов коррелировала с оценкой одышки по шкале mMRC, оценкой тяжести ДН, а также, в большей мере, с

частотой ночных приступов удушья, в меньшей степени дневных приступов, потребностью в бронхолитиках, величиной снижения ОФВ1. Нами не установлено достоверного влияния индекса коморбидности ни на выраженность одышки, ни на частоту обострений ХОБЛ.

Таблица 6. Факторы, влияющие на частоту обострений ХОБЛ.

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

* – жирным шрифтом выделены достоверные результаты.

Установлены некоторые особенности клинической картины заболевания (симптомов) в зависимости от частоты обострений ХОБЛ и выраженности клинических симптомов. Так, более частым обострениям (группа D) соответствовали: инспираторный или смешанный характер одышки; одышка, усиливающаяся при физической нагрузке и не исчезающая после её прекращения; частое присутствие продуктивного кашля с экспекторацией мокроты 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 7).

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 достаточно

большим количеством экспекторируемой мокроты и инфекционные обострения заболевания, сопровождающиеся повышением температуры тела.

Таблица 7. Некоторые особенности клинической картины ХОБЛ в зависимости от группы больных ХОБЛ.

Симптомы	B (n=24)	C (n=18)	D (n=28)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
«Тяжёлая» одышка (в покое)	0	0	28,6	1,000	0,0064	0,0164
Умеренная одышка	24,8	0	28,6	0,0280	0,7592	0,0164
Одышка при физической нагрузке	50	0	71,4	0,0010	0,1201	<0,0001
Одышка, исчезающая после прекращения физической нагрузки	24,8	0	71,4	0,0015	0,0280	<0,0001
Ночная одышка	20,2	28,4	42,9	0,5399	0,0874	0,3262
Утренняя одышка	24,8	20,1	0	0,7212	0,0072	0,0174
Одышка с затруднением выдоха	100	58,2	44,1	0,0018	0,0001	0,3557
Одышка, требующая приёма бронхолитиков	100	14,3	100	<0,0001	1,0000	<0,0001
Наличие кашля	48,8	44,2	100	0,7690	0,0001	0,0001
«Сухой» кашель или количество мокроты менее 30 мл	76,2	84,7	57,1	0,5007	0,1537	0,0567
Количество мокроты до 100 мл в сутки	0	0	42,9	1,0000	0,0006	0,0023
Ночной кашель	24,4	22,1	71,4	0,8626	0,0014	0,0021
Кашель в течение нескольких дней	12,2	0	14,5	0,1323	0,8094	0,0977
Повышение температуры тела	12,2	0	28,6	0,1323	0,1542	0,0164
Нарушение физической активности	24,8	28,8	71,4	0,7728	0,0015	0,0069

* – жирным шрифтом выделены достоверные результаты.

Анализ регулярной терапии больных ХОБЛ на основе регистра за 2018 год показал, что значительная часть пациентов получала лечение тиотропия бромидом – 37,2%; различные ДДБА в виде монотерапии получали 6,3%, комбинированные лекарственные средства длительно действующих бронхолитиков (ДДБА / ДДАХ) получали 10,4%; комбинированные лекарственные средства иГКС и ДДБА получали 16,6% больных; тройную комбинацию длительно действующих бронхолитиков с иГКС – 12,3% пациентов с ХОБЛ; 17,2% больных с ХОБЛ не получали никакого лечения или пользовались только коротко действующими лекарственными средствами для купирования симптомов. Вакцинировано против гриппа 28, против пневмококковой инфекции 88 больных ХОБЛ (суммарно 8,8%).

Проведён кластерный анализ в зависимости от частоты обострений, который выявил наличие 2-х кластеров. Кластер 1 характеризовался средней частотой обострений 1,8 в течение года, 2-й – 2,5 (Рисунок 2). В зависимости от схем лечения больных (Рисунок 3) установлено, что больные 1-го кластера преимущественно получали лечение ДДАХ, двойными бронхолитиками, либо комбинированными препаратами иГКС / ДДБА или «тройной комбинацией» лекарственных средств. Больные 2-го кластера получали лечение только КДБ или не получали никакого лечения. Установлено достоверное различие в частоте обострений между 2-мя кластерами: $\chi^2=506,7$, при $p<0,01$. Максимальные различия в частоте обострений были обусловлены применением ДДАХ и «тройной комбинации» во 1-м кластере или только КДБ – во 2-м.

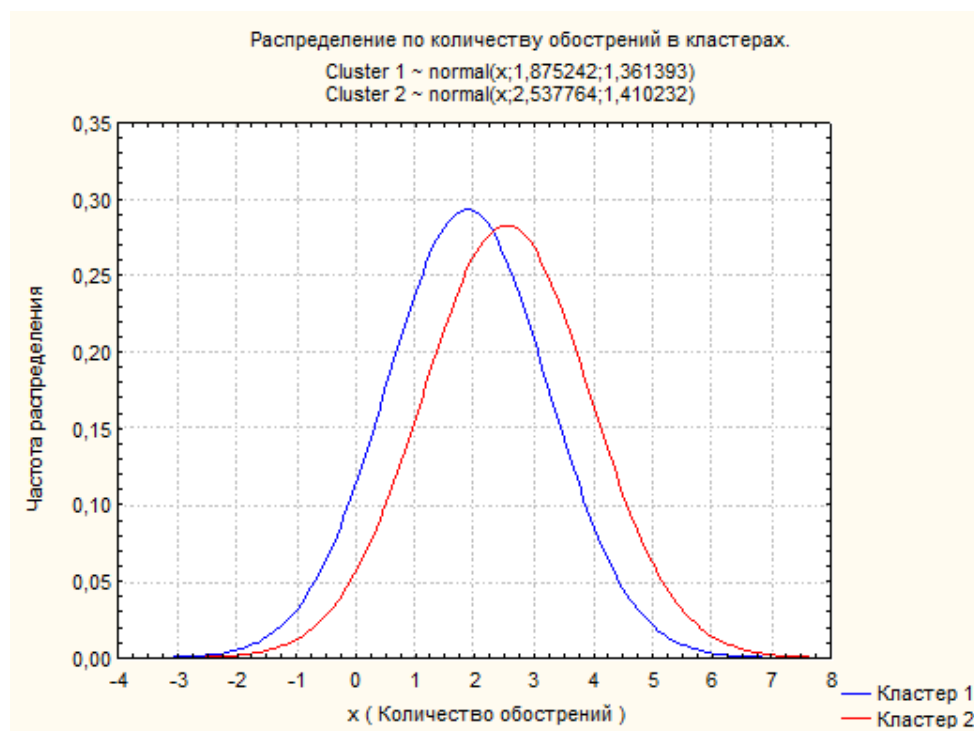
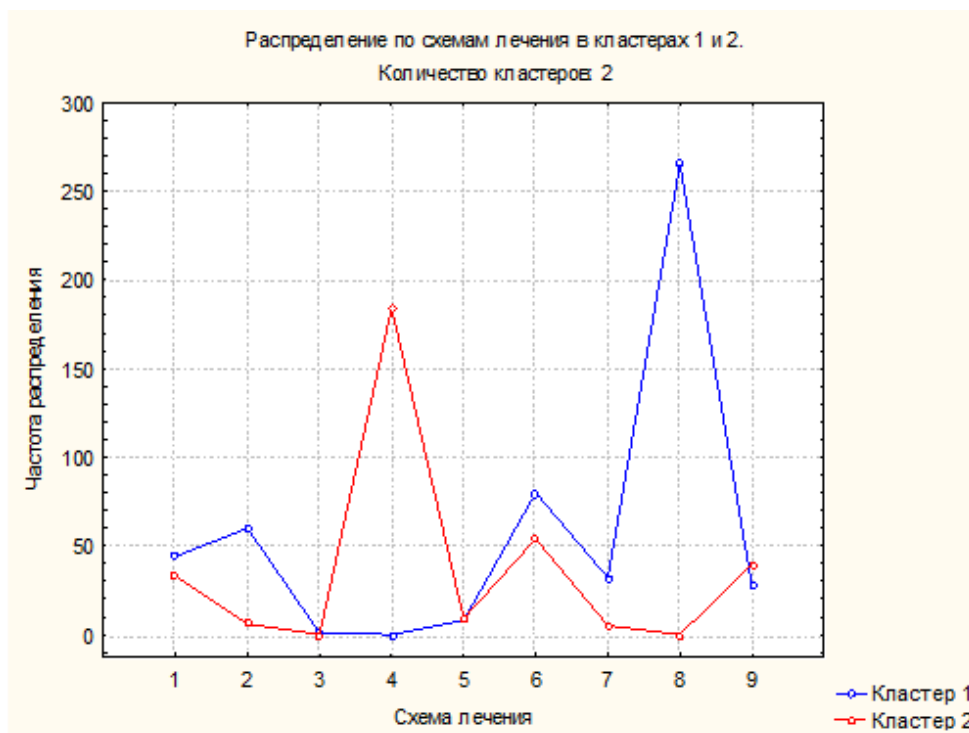


Рисунок 2. Частотный анализ распределения количества обострений в кластерах.

Установлено, что терапевтическая тактика зависит от группы заболевания: частоты обострений и выраженности клинических симптомов. Нами установлены следующие особенности (Таблица 8). Представленные данные демонстрируют более активное лечение пациентов, входящих в группу D, активное применение комбинации ингаляционных глюкокортикоидов с длительно действующими β -2-агонистами и «тройных комбинаций» (суммарно 66,8% больных).



где программы лечения обозначены: 1 – монотерапия иГКС; 2 – монотерапия ДДАХ; 3 – монотерапия ДДБА; 4. – только коротко действующие бронходилататоры; 5. – свободная комбинация иГКС + ДДАХ; 6 – комбинация иГКС/ДДБА; 7 – двойная комбинация длительно действующих бронхолитиков; 8 – «тройная комбинация»; 9 – отказ от лекарственной терапии.

Рисунок 3. Частотный анализ распределения схем лечения в кластерах.

Таблица 8. Частота применения различных групп лекарственных препаратов в зависимости от групп 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 КБД + 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 ($p < 0,05$).

Вместе с тем, около 8% больных, даже с выраженными симптомами и частыми обострениями, получали только симптоматическое лечение, можно отметить недостаточно активное применение ДДБА, влияющих на одышку, и двойных бронхолитиков. Избыточно частое назначение иГКС выявлено у больных групп 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.

Результаты расчёта отношения шансов смерти больного с ХОБЛ в зависимости от факторов риска и программы лечения были изучены на материале клинического электронного регистра больных ХОБЛ в Пермском крае за 2018 и 2019 гг. 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 (Рисунок 4).

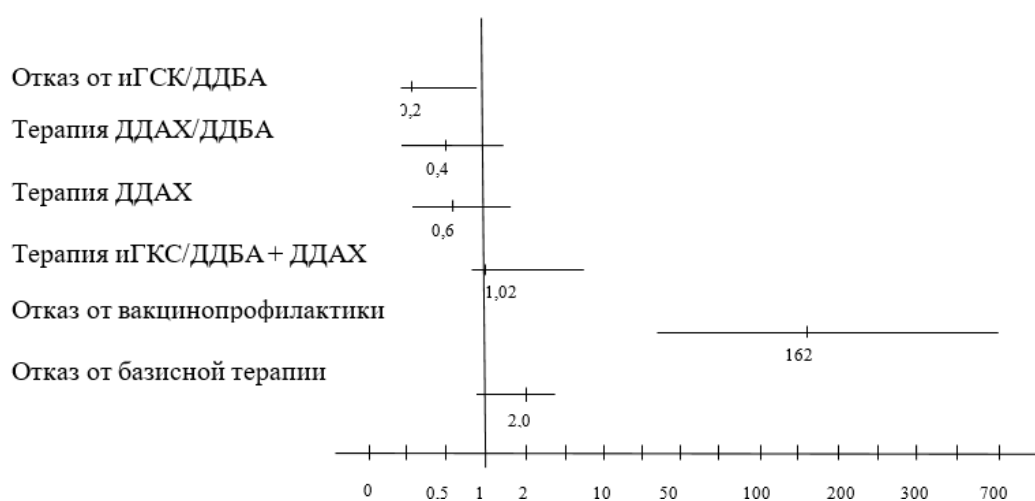


Рисунок 4. Отношения шансов факторов лечения, влияющих на летальный исход у больных ХОБЛ.

Повышению вероятности наступления летального исхода содействовали возраст больного старше 65 лет, снижение ОФВ1 в постбронходилатационном тесте менее 50% от должного значения, количество обострений заболевания 2 и более в течение года, выраженность одышки 2 и более баллов по шкале mMRC.

Достоверное снижение вероятности наступления летального исхода отмечено в случае отказа от терапии иГКС / ДДБА в пользу двойной бронхолитической терапии и применения вакцинопрофилактики. Терапия ДДАХ и двойными бронходилататорами длительного действия снижала летальность недостоверно, что можно объяснить преобладанием больных с высоким риском смерти, группы D в группе наблюдения и неоднородностью группы (Таблица 9).

Таблица 9. Влияние факторов риска на летальность больных ХОБЛ.

Фактор влияния	χ^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
Отказ от иГСК/ДДБА	5,59	0,0181	0,21	0,742	0,048	0,875
Терапия ДДАХ/ДДБА	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/ДДБА + ДДАХ	0,00	0,9875	1,02	1,034	0,134	7,715
Отказ от базисной терапии	2,86	0,0907	2,00	0,415	0,883	4,494
Отказ от вакцинопрофилактики	221,30	<0,0001	162,00	0,750	37,236	704,671

* – жирным шрифтом выделены достоверные различия.

Перспективное исследование эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных ХОБЛ проведено в Октябрьском районе Пермского края с населением 27 612 человек (на 1 января 2018 года), из которых 11 111 человек проживают в Октябрьском городском поселении. Район расположен на юго-востоке Пермского края, по отраслевому направлению деятельности является сельскохозяйственным. В 2018 году на учёте состояло 63 пациента с ХОБЛ 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 ХОБЛ. По группам больных: 2 человека группы А, 4 – В, 2 – С, и 55 группы D.

В 2017-2019 годах получали базисное лечение тиотропия бромидом в виде монотерапии 11 больных, комбинированными лекарственными средствами, включающими иГКС и ДДБА – 18 человек, тройную комбинацию – 14 человек, только симптоматическое лечение – 20 больных. Вакцинированы против пневмококковой инфекции и гриппа до 2017 года (включительно) 17,6% больных (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).

Летальность больных ХОБЛ в 2018 году составила 11 случаев (17,5%). В 2018 году большинство больных ХОБЛ были вакцинированы (90,9%), проведена коррекция лечения: монотерапия ХОБЛ тиотропия бромидом составила 7 случаев, комбинации с включением иГКС и ДДБА – 13 случаев, тройная комбинация применена у 20 пациентов. В течение года был выявлен ещё 1 случай ХОБЛ тяжёлого течения. Лечение только КДБ получали 15 человек. По итогам года зафиксировано 5 летальных исходов, что более чем в 2 раза ниже аналогичного периода предыдущего года. 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. Достоверно снизилось количество дневных симптомов (3,70 против 3,26 на 1 пациента), ночных симптомов (3,52 против 3,00 на 1 пациента) и потребность в бронхолитиках для купирования одышки за сутки (4,44 в 2018 году против 3,93 в 2019 году). Основные результаты наблюдения и лечения этих больных представлены в Таблице 10.

Таким образом, результаты проспективного наблюдения показали, что активная вакцинопрофилактика, увеличение доли больных, получающих «тройную комбинацию» (на 23%) и снижение количества пациентов, получающих только КДБ, позволили на 17% снизить показатель летальности, количество тяжёлых обострений, потребность в КДБ для купирования одышки, частоту приступов одышки в дневные и ночные часы.

Ключевая роль длительно действующих бронхолитических лекарственных средств в снижении количества обострений, увеличении качества и продолжительности жизни больных ХОБЛ была подтверждена также в результате сравнительного анализа данных регистра больных ХОБЛ по Пермскому краю в 2019 году. Проанализировано 1688 случаев ХОБЛ, среди них мужчин 74%. Средний возраст больных составил 66,7 лет. Дополнительно проведён анализ

факторов, влияющих на летальность больных ХОБЛ. Всего за 2019 год умерли 384 пациента, данные о которых имелись в электронном регистре за 2018 год.

Таблица 10. Характеристика больных ХОБЛ в Октябрьском районе.

Параметры	2018 год (n=63)	2019 год (n=55)
Пол м/ж	47/16	40/15
Возраст	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

Среди умерших преобладали больные средней и крайней тяжести течения заболевания, групп В и D. Эти больные в 42,1% случаев не получали базисного лечения, практически никто не был привит против гриппа и пневмококковой инфекции. Они страдали частыми ночными приступами удушья (в среднем 12,8 раз в месяц), а потребность в бронхолитиках для купирования одышки составляла в среднем 18,8 раз в неделю. Среднее количество обострений составило 3,7 в год, что было выше, чем среди выживших.

В случае комплаентности больного и необходимости изменения программы лечения проведена коррекция с назначением двойных бронхолитических препаратов до 37,8% в группе, часть больных перестала использовать иГКС (с 40,8% до 29,1%, отказались 11 человек), 89,7% больных были вакцинированы против пневмококковой инфекции и 59,4% против гриппа. В результате активной коррекции терапевтической тактики достоверно увеличилось количество больных

группы А (без частых симптомов и выраженных обострений), достоверно снизилось количество больных группы D (с частыми обострениями и выраженными симптомами).

Вакцинопрофилактика является известным методом снижения частоты развития внебольничной пневмонии, особенно пневмонии тяжёлого течения. С целью оценки эффективности разработанного нами электронного калькулятора симптомов заболевания в динамическом наблюдении больных ВП и оценки эффективности лечения мы провели заключительную часть нашего исследования. Обследован 41 больной ВП. Возраст больных составлял от 16 до 35 лет, лица мужского пола – 67,6% включенных в исследование. 1-я группа вакцинированных больных в количестве 19 человек имела возраст от 18 до 29 лет. 2-я группа состояла из 22 человека (14 лиц женского и 8 – мужского пола в возрасте 16-35 лет), не прошедших предупредительной вакцинации. Для предупреждения пневмококковой инфекции использовалась 23-ти-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина «Пневмо23» производства Sanofi-Pasteur (Франция); для предупреждения гриппа – тривалентная гриппозная инактивированная субъединичная вакцина «Гриппол» производства ООО НПО Петровакс Фарм (Россия).

Пациенты 1-й группы были предварительно вакцинированы. Пациенты 2-й группы не получали предупредительной вакцинации в качестве средства первичной профилактики. Результаты исследования установили достоверно более выраженные признаки тяжести течения ВП в группе невакцинированных пациентов. Несколько объективнее 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 пациентов из группы 1 и 44 балла у пациентов 2-й группы), но статистически больные 2-й группы имели более тяжёлое течение ВП. Результаты оценки тяжести течения ВП в зависимости от вакцинопрофилактики представлены в Таблице 11.

Таблица 11. Оценка тяжести течения ВП в зависимости от вакцинопрофилактики.

Тяжесть пневмонии	Группа 1	Группа 2	p
SMART-COP (M±σ)	0,18±0,39	1,27±0,70	< 0,0001
SMART-COP 0 баллов	94,7	13,3	< 0,001
SMART-COP 1 балл	5,3	46,7	0,0081
SMART-COP 2 балла	0,0	40,0	0,0047
PORT (PSI) Me (10%; 90%)	19 (18;20)	26 (24; 30)	< 0,05
Индекс PORT (M±σ)	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 Таблице 12 представлены достоверные различия в клиническом статусе двух групп наблюдения. Очевидно, что предупредительная вакцинация продемонстрировала значительный клинический эффект, выразившийся в нетяжёлом течении пневмонии у привитых пациентов (100%), достоверном различии индексов тяжести в группах привитых и непривитых пациентов с ВП, предупреждении развития тяжёлого течения ВП и вероятности её смертельного исхода. Это касается выраженности одышки, кашля, степени повышения температуры тела, объёма поражения лёгочной ткани и количества дней госпитализации.

Таблица 12. Частота выявления основных респираторных симптомов (%) у больных ВП в зависимости от вакцинопрофилактики.

Симптом/ клинический признак	Группа 1	Группа 2	p
Одышка (любые признаки)	10,5	60,0	0,0044
Нарушение выдоха	5,3	33,3	0,0428
Эпизодическая (приступообразная) одышка	10,5	60,0	0,0044
Одышка, возникающая в любое время суток	0,0	33,3	0,0104
Умеренно выраженная одышка	5,3	40,0	0,0184
Любые проявления кашля	63,2	93,3	0,0481
Кашель в дневные часы	47,4	13,3	0,0427
Кашель в ночное время	10,5	80,0	0,0003
Кашель с мокротой	21,1	66,7	0,0115
Кашель с мокротой до 30 мл в сутки	21,1	66,7	0,0115
Лихорадка ($t \geq 37,0^\circ \text{C}$)	63,2	93,3	0,0481
Пиретическая	0,0	40,0	0,0047
Повышение температуры постоянно	0,0	20,0	0,0495
Лихорадка сопровождалась чувством жара	0,0	60,0	0,0004
Лихорадка сопровождалась потливостью	0,0	6,7	0,2606
Длительность лихорадки составила 3-5 суток	5,3	40,0	0,0184
Очаговое поражение (1-2 сегмента)	94,7	0,0	<0,0001
Долевое поражение (1 доля)	5,3	93,3	<0,0001
Двухстороннее полисегментарное поражение	0,0	6,7	0,2606

* – жирным шрифтом выделены достоверные различия.

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

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 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 5).

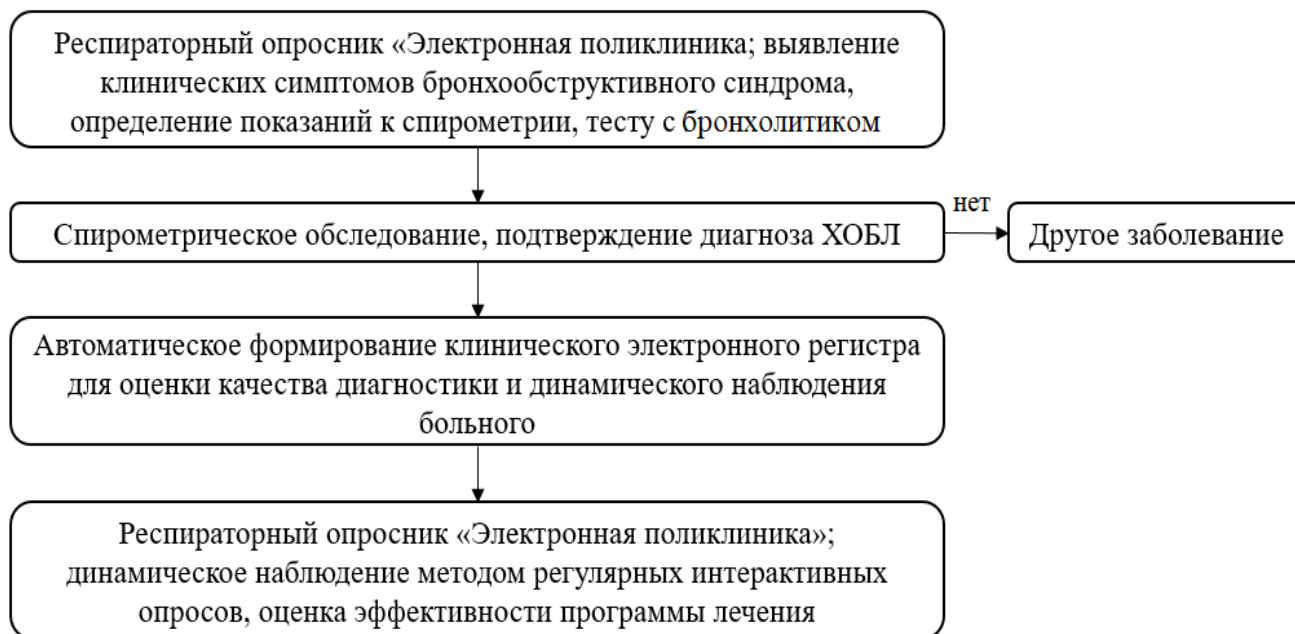


Рисунок 5. Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных ХОБЛ с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника».

Алгоритм, представленный на Рисунке 5, можно описать следующими основными положениями.

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.

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 внебольничной пневмонией с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» (Рисунок 6) включает следующие положения.

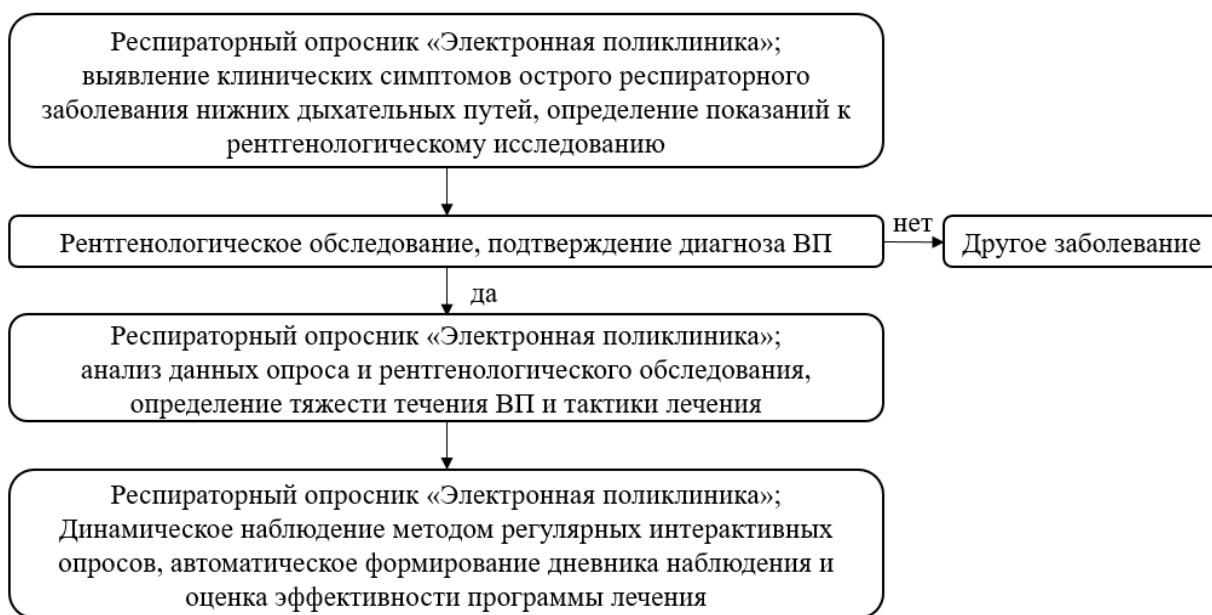


Рисунок 6. Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных ВП с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника».

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, дыхательная недостаточность, общий интоксикационный синдром), и обоснования выполнения срочного рентгенологического обследования.

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

Таким образом, проведённое исследование установило математические закономерности эффективной клинической дифференциальной диагностики респираторных симптомов для автоматического анализа, основанные на применении коэффициентов клинической значимости, соответствующие их специфичности, проблемного и синдромного принципов объединения медицинских данных обследования больного, 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 ХОБЛ, 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 невысокими 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертационных исследований

1. Гладинец И.В., **Шубин И.В.**, Суин П.А., Рыбин В.В., Рихтер В.В., Иващенко А.Н. Применение иммунопрофилактики пневмококковой инфекции у военнослужащих внутренних войск МВД России // Медицинский вестник МВД. – 2015. – Том LXXVIX, № 6. – С. 30-34.

2. **Шубин И.В.** Опыт применения вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в организованных коллективах военнослужащих // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 6. – С. 103-108.

3. Гладинец И.В., **Шубин И.В.**, Суин П.А., Будул Ю.И., Рыбин В.В., Рихтер В.В., Иващенко А.Н. Актуальность иммунопрофилактики пневмококковой инфекции у военнослужащих внутренних войск МВД России // Медицинский вестник МВД. – 2016. – Том LXXXI, № 2 – С. 51-56.

4. **Шубин И.В.** Актуальность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в организованных коллективах военнослужащих // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10. Вып. 1. – С. 36-42.

5. 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., Фельдблом И.В. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16.12.2017) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 5-8.

6. Мишланов В.Ю., **Шубин И.В.**, Беккер К.Н., Каткова А.В., Кошурникова Е.П. Анализ электронного клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью лёгких: эффективность динамического наблюдения и различных программ лечения // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 1. – С. 78-83. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000034.

7. Зайцев А.А., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Крюков Е.В., **Шубин И.В.**,

Антипушина Д.Н., Сергеева Н.В. Эпидемиология и вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у военнослужащих // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 1. – С. 39-45.

8. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / 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., Трущенко Н.В., **Шубин И.В.**, Фельдблюм И.В. // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19-34.

9. Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А., **Шубин И.В.**, Никитин А.Э. Новые технологии в реабилитации больных респираторными заболеваниями. Телемониторинг и телереабилитация // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 28-31.

10. **Шубин И.В.**, Мишланов В.Ю., Хисамов А.Р., Абрамов А.Г., Каткова А.В., Кошурникова Е.П., Булдаков И.В., Хисамова Н.Н., Гмызова О.В. Особенности клинической картины внебольничной пневмонии в зависимости от предупредительной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 8 (176). – С. 73-78. DOI: 10.25694/URMJ.2019.08.30.

11. Каткова А.В., **Шубин И.В.**, Мишланов В.Ю., Корягина Н.А., Сыромятникова Л.И., Никитин А.Э. Интерактивный опрос с помощью автоматизированной системы «Электронная поликлиника» при консультировании в удалённом доступе // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 9. – С. 125-131.

12. **Шубин И.В.**, Мишланов В.Ю. Основные элементы электронной информационной системы здравоохранения в Российской Федерации (обзор и анализ научных публикаций) // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С. 74–80. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).74-80.

13. Мишланов В.Ю., **Шубин И.В.**, Рощин Д.О., Плутницкий А.Н. Вопросы оказания медицинской помощи больным пульмонологического профиля: до и

после эпидемии COVID-19 в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2020. – № 4. – С. 76–81. DOI: <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-4-76-81>.

14. **Шубин И.В.**, Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Применение методики структурированного интерактивного опроса в динамическом наблюдении и дифференциальной диагностике бронхообструктивных заболеваний и внебольничной пневмонии // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № 4. – С. 64-72. DOI: 10.7868/S258766782004007X.

15. **Шубин И.В.**, Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких, их влияние на летальность // Практическая пульмонология. – 2020. – № 3. – С. 40-48.

16. **Шубин И.В.**, Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ факторов, ассоциированных с летальностью // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 62-68. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).62-68.

Статья в международном журнале, цитируемом в базе Scopus

17. Mishlanov V., Chuchalin A., Chereshnev V., Poberezhets V., Vitacca M., Nevzorova V., Aisanov Z., Vizel A., **Shubin I.**, Nikitin A., Zulkarneev R., Khovaeva Y. Scope and new horizons for implementation of m-Health/e-Health services in pulmonology in 2019 // Monaldi Archives for Chest Disease 2019; volume 89:1112. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.resurchify.com/all_ranking_details_2.php?id=20137. Доступно 23.04.2020.

Монографии:

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

19. Bioethics, artificial intelligence and medical diagnosis / A.G. Chuchalin, V.A. Chereshev, V.Ju. Mishlanov, Ya. V. Mishlanov, A.E. Nikitin, **I.V. Shubin**. Trans. by V. Alekseev. – Perm: E.A. Vagner, PSMU, 2019. – 184 p.

Руководства:

20. Костинов М.П., ред., Магаршак О.О., Полищук В.Б., Рыжов А.А., Кулакова Н.А., Костинова Т.А., Черданцев А.П., Шमितько А.Д., Ястребова Н.Е., Ванеева Н.П., Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Биличенко Т.Н., Чикина С.Ю., Борисова В.Н., Жестков А.В., Протасов А.Д., **Шубин И.В.**, Тарасова А.А., Чебыкина А.В. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. – М.: Арт-студия «Созвездие», 2013. – 112 с.

21. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Ахматова Н.К., Магаршак О.О., Полищук В.Б., Рыжов А.А., Коровкина Е.С., Пахомов Д.В., Лукачѳв И.В., Шमितько А.Д., Поддубикова А.М., Благовидов Д.А., Хромова Е.А., Кажарова С.В., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Биличенко Т.Н., Амелина Е.Л., Царѳва Н.А., **Шубин И.В.**, Чикина С.Ю., Карчевская Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Симонова О.И., Черданцев А.П., Райчева М.В., Костинова Т.А., Костинова А.М., Костинов А.М., Чебыкина А.В., Елагина Т.Н., Игнатѳева М.А. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Изд. 1-е. – М.: ООО «АТМО», 2016. – 128 с.

Клинические рекомендации и методические указания

22. **Шубин И.В.**, Будул Ю.И., Райчева М.В., Баштовой М.А., Головатый А.В., Волошко О.А. Методические указания «Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии во внутренних войсках МВД России». Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГКВВ МВД России, 2013. – 74 с.

23. **Шубин И.В.**, Белевский А.С., Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Мишланов В.Ю., Зайцев А.А., Романов В.В., Степанян И.Э., Лецкая О.А., Кошелева О.В., Суин П.А., Татевосов В.Р. Клинические рекомендации «Медико-социальная и военно-врачебная экспертиза в пульмонологии и фтизиатрии». – М.: РРО. – 2018. – 45 с.

24. Иващенко А.Н., Баштовой М.А., Рыжков А.В., Сушицкий В.Н., **Шубин И.В.**, Романов В.Е., Татевосов В.Р., Райчева М.В., Бондаренко А.В.,

Цвигун О.В. Методические указания «Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии в войсках Национальной гвардии Российской Федерации». – М.: ГВКГ ВНГ России, 2019. – 60 с.

25. **Шубин И.В.**, Белевский А.С., Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Мишланов В.Ю., Титова О.Н., Зайцев А.А., Романов В.В., Степанян И.Э., Лецкая О.А., Кошелева О.В., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А., Амелина Е.Л., Аксёнова В.А., Татевосов В.Р. Методические рекомендации «Медико-социальная и военно-врачебная экспертиза в пульмонологии и фтизиатрии». – М.: РРО, 2-е изд., испр. и доп. – 2020. – 64 с.

Другие публикации в рецензируемых журналах

26. Никитин А.Э., Черешнев В.А., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П., **Шубин И.В.**, Каткова А.В., Залаева А.Б., Эргашева У.П., Санникова А.Ю. Особенности изменения показателей эхокардиографического исследования у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96. № 12. – С. 1088-1093.

27. Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А., **Шубин И.В.**, Никитин А.Э. Новые технологии в медицине. Телемониторинг и телереабилитация // Современный мир, актуальные вопросы биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины: сборник материалов международного Евро-Азиатского конгресса по вопросам биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины «Biomed-inn-2019» / под ред. проф. И.П. Корюкиной, проф. Ю.В. Каракуловой, проф. В.Ю. Мишланова, проф. Е.Г. Фурмана. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. – С. 117-125.

Рационализаторские предложения

28. Удостоверение на рационализаторское предложение № 2820 от 22.01.2021 «Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных внебольничной пневмонией с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» / **Шубин И.В.**, Кошурникова Е.П., Мишланов В.Ю.; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

29. Удостоверение на рационализаторское предложение № 2821 от 22.01.2021 «Алгоритм оптимизации программы динамического наблюдения больных ХОБЛ с применением программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» / **Шубин И.В.**, Кошурникова Е.П., Мишланов В.Ю.; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма;
ВП – внебольничная пневмония;
ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты;
ДДБА – длительно действующие β -2-агонисты;
ДН – дыхательная недостаточность;
иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;
ИМТ – индекс массы тела;
КБД – коротко действующие бронходилататоры;
ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких;
АСТ – Asthma Control Test;
AUC – площадь под ROC-кривой;
GINA – Global Initiative for asthma management and treatment;
GOLD – Global recommendation on diagnostics and management of Obstructive Lung Disease;
mMRC – modified Medical Research Council scale;
PORT – pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study (шкала критериев, указывающих риск смертельного исхода больных пневмонией в течение 30 дней);
PSI – pneumonia severity index;
SMART-CO – шкала оценки тяжести пневмонии, не включающая определение pH артериальной крови (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.

Подписано в печать 17.02.2022 г.
Формат 60×90¹/₁₆. Гарнитура «Таймс».
Печать офсетная. Объем 3,25 п. л. Тираж 150 экз. Заказ № 2658
Отпечатано на участке цифровой печати ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8