

Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и их роль в повышении качества пульмонологической помощи населению Российской Федерации

Т.Н.Биличенко, А.Г.Чучалин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Информация об авторах

Биличенко Татьяна Николаевна — д. м. н., заведующая лабораторией клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», председатель правления Российского респираторного общества, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Резюме

Болезни органов дыхания (БОД) (класс X J00–J99 по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр), 1989) являются одними из наиболее распространенных заболеваний. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России), в 2014 г. общее число лиц с БОД составило 55 872 470 человек, а общая заболеваемость — 38 198,9 случая на 100 тыс. населения, в т. ч. детей 0–14 лет — 120 756,3; 15–17 лет — 76 213,7; взрослых 18 лет и старше — 19 841,4; взрослых в возрасте старше трудоспособного — 19 292,8 случая на 100 тыс. населения соответствующего возраста. БОД ежегодно наносят большой экономический ущерб обществу в связи с временной и стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни и преждевременной смертью больных. Профилактика БОД — задача государственной значимости, на решение которой направлены усилия ученых Российской Федерации. Огромный вклад в решение поставленных задач внесен коллективом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России»), 25-летие которого отмечается в текущем году. С целью совершенствования методов первичной и вторичной профилактики БОД проводилась разработка, изучение, оценка эффективности инновационных технологий, направленных на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов с острыми и хроническими БОД. Подготовлен ряд методических документов по совершенствованию организации и повышению качества пульмонологической помощи (ПП). Изданы руководства, атласы, монографии, статьи в журналах для практических врачей. За последние 5 лет произошли значительные позитивные изменения в организации и качестве ПП населению Российской Федерации, в результате которых достигнуто снижение смертности от БОД. В приведенном обзоре научных исследований, трудов, статей, клинических рекомендаций сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» отражен значительный вклад коллектива в процессы совершенствования ПП и улучшение здоровья населения России.

Ключевые слова: пульмонологическая помощь, болезни органов дыхания, эпидемиология, профилактика, лечение, реабилитация.

Для цитирования: Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и их роль в повышении качества пульмонологической помощи населению Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 154–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-154-172

Scientific research of the Federal Pulmonology Research Institute and its role for improvement of respiratory care quality in Russia

Tat'yana N. Bilichenko, Aleksandr G. Chuchalin

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia

Author information

Tat'yana N. Bilichenko, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; Chief Therapist of Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Abstract

Significant improvement in the respiratory care management in Russian Federation during the previous five years has resulted in improvement in diagnosis of respiratory diseases, quality of outpatient and in-hospital care, and decrease in mortality from respiratory diseases. This is a review of sci-

entific papers, books, and guidelines published by researchers of the Federal Pulmonology Research Institute. The review reflects a contribution of the institute staff to the improvement of respiratory care and the public health in Russia. The main scientific directions of the institute are the public health monitoring and epidemiological studies that evaluate prevalence of respiratory diseases in Russia. Other research directions include improvement in the primary and secondary prevention, improvement in primary and specialized outpatient and in-hospital respiratory care management, and improvement in diagnosis and treatment of work-related respiratory diseases. Novel approaches to respiratory care of advanced disease, post-surgery rehabilitation and orphan respiratory diseases have been described in the article. To improve prevention of the diseases, novel markers of chronic respiratory diseases were searched and new medications were evaluated. The authors concluded that further scientific directions of Russian pulmonology could include molecular investigations of respiratory diseases, prevention and early diagnosis of orphan diseases, personalized management and rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases and implementation of innovative methods of diagnosis, treatment and rehabilitation aimed at further decrease in mortality from respiratory diseases.

Key words: respiratory care, respiratory diseases, epidemiology, prevention, treatment, rehabilitation.

For citation: Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Scientific research of the Federal Pulmonology Research Institute and its role for improvement of respiratory care quality in Russia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 154–172 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-7-154-172

Совершенствование организации и повышение качества пульмонологической помощи населению Российской Федерации

В 2011–2014 гг. вступили в силу важные документы федерального уровня в сфере здравоохранения, которые оказали большое влияние на развитие медицинской помощи населению Российской Федерации, в т. ч. пульмонологической (ПП). С введением в действие Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹ произошли значительные перемены в организации и качестве ПП, предоставляемой в медицинских учреждениях Российской Федерации. Реализация положений этого закона в сфере здравоохранения способствовала развитию первичной медико-санитарной помощи; специализированной пульмонологической (первичной и госпитальной), в т. ч. высокотехнологичной; скорой и паллиативной медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания (БОД). Группой специалистов Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России») и Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) внесены изменения в порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «Пульмонология», утвержденный Приказом Минздрава России «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология"»². Порядок оказания ПП обеспечен путем повышения доступности первичной и специализированной медицинской помощи для детского и взрослого населения при развитии профилактического направления в пульмонологии. Большое влияние на развитие первичной профилактики

БОД, в т. ч. охрану здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, оказал Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»³, при введении которого ограничено курение во всех общественных местах.

В соответствии с Приказом Минздрава России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»⁴ значительно расширен национальный календарь профилактических прививок. При этом увеличен охват населения вакцинацией против ряда воздушно-капельных инфекций, включая грипп, пневмококковую и гемофильную инфекции.

Повысилось качество вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в т. ч. БОД. В соответствии с Приказом Минздрава России «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения»⁵ утвержден порядок проведения диспансерного наблюдения населения разных возрастных групп. Для эффективной реализации диспансерного наблюдения в 2013 г. с участием ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» разработаны и опубликованы рекомендации, один из разделов которых полностью посвящен первичной профилактике, выявлению факторов риска (ФР) и симптомов хронических БОД при профилактических осмотрах [1]. В 2014 г. опубликованы методические рекомендации «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» (2014), которые обеспечили основу для эффективной первичной и вторичной профилактики ХНИЗ, в т. ч. наиболее распространенных БОД [2].

Стратегия развития здравоохранения в РФ на 2013–2020 гг. определена государственной програм-

¹ Собрание законодательства Российской Федерации № 48 от 28.11.11. *Федеральный закон от 21.11.11 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»*, ст. 6724. Доступно на: http://www.szrf.ru/doc/titile.phtml?nb=edition00&year=&issid=2011048000&div_id=1

² Приказ Минздрава России от 15.11.12 № 916н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология"». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9136-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-916n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-naseleniyu-po-profilyu-pulmonologiya>

³ Федеральный закон от 23.02.13 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/

⁴ Приказ Минздрава России от 21.02.14 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Доступно на: <http://www.docs.cntd.ru/document/499086215>

⁵ Приказ Минздрава России от 21.12.12 № 1344н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5451-prikaz-minzdrava-rossii-ot-21-dekabrya-2012-g-n-1344n>

мой «Развитие здравоохранения»⁶. Научные исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» проводились в соответствии с государственной программой, направленной на повышение качества медицинской, в т. ч. пульмонологической помощи населению России, реализуемой в 2 этапа: I – в 2013–2015 гг., II – в 2016–2020 гг.

С целью оценки изменений состояния здоровья населения России и подведения итогов научно-практической деятельности ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» за истекшие 5 лет проведен анализ результатов основных научных исследований, опубликованных трудов по ведущим направлениям пульмонологии, а также динамики показателей смертности (ПС) и заболеваемости по причине БОД. Используются официальные статистические данные Минздрава России и Федеральной службы государственной статистики.

Мониторинг показателей смертности и заболеваемости населения России болезнями органов дыхания

ПС населения России является одним из наиболее значимых индикаторов качества медицинской помощи. Специализированная медицинская помощь пациентам пульмонологического профиля постоянно совершенствуется [3]. Внедряются новые медицинские технологии, регулярно проводятся образовательные семинары для врачей по наиболее распространенным и угрожающим БОД: пневмония, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [4]. В 2005–2014 гг. произошло значительное (на 17,7 %) снижение ПС, в т. ч. от пневмонии (на 16,0 %), населения РФ по причине БОД (рис. 1)^{7–9}.

В структуре смертности населения России по причине БОД в 2014 г. на пневмонию приходилось 49,9 % всех смертей, хронические болезни нижних дыхательных путей – 43,2 % (в т. ч. ХОБЛ – 40,4 %), БА – 2,3 %, другие БОД – 6,9 %.

В 2014 г. более высокий ПС от БОД по сравнению с таковым всего населения России зарегистрирован у мужчин, сельского населения и лиц старше трудоспособного возраста (рис. 2).

В 2005–2014 гг. ПС по причине БОД населения 0–17 лет снизился с 6,8 (2005) до 4,5 (2014) случая, а по причине пневмонии – с 4,6 до 3,3 случая соот-

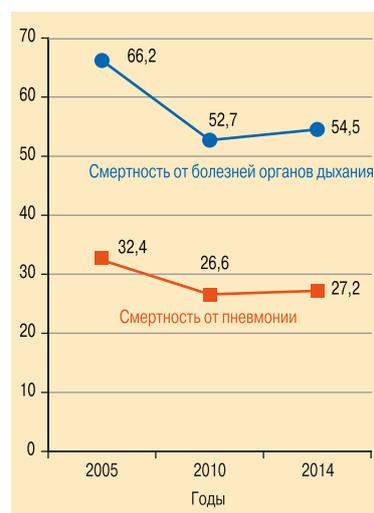


Рис. 1. Коэффициенты смертности всего населения от болезней органов дыхания и пневмонии на 100 тыс. населения (по данным Минздрава России, 2005–2014)
Figure 1. Mortality coefficients for respiratory diseases and pneumonia according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation, 2005 – 2014 (per 100,000 of the total population)

ветственно. ПС от БОД населения трудоспособного возраста снизился с 44,4 (2005) до 26,4 (2014) случая, от пневмонии – с 33,5 (2005) до 19,9 (2014) случая. ПС от БОД населения старше трудоспособного возраста за указанный период понизился с 177,7 (2005) до 159,6 (2014) случая, однако в 2005, 2010 и 2014 гг. ПС по причине пневмонии увеличился – 48,0; 53,8 и 61,8 случая на 100 тыс. населения соответственно (рис. 3).

Таким образом, достигнуты значительные успехи в снижении ПС населения молодого и трудоспособ-



Рис. 2. Показатели смертности отдельных категорий населения Российской Федерации от болезней органов дыхания (2014) на 100 тыс. населения соответствующей группы (по данным Минздрава России, 2014)
Figure 2. Mortality from respiratory diseases in 2014 in selected groups of the population of Russian Federation (per 100,000 of the total population)

⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 15.04.14 № 294 об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Доступно на: <http://base.garant.ru/70643470/>

⁷ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2005 г. Статистические материалы. Официальное издание. М.; 2006.

⁸ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент организации медицинской профилактики, медицинской помощи и развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2010 г. Статистические материалы. М.; 2011.

⁹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2014 г. Статистический справочник. М.; 2015.

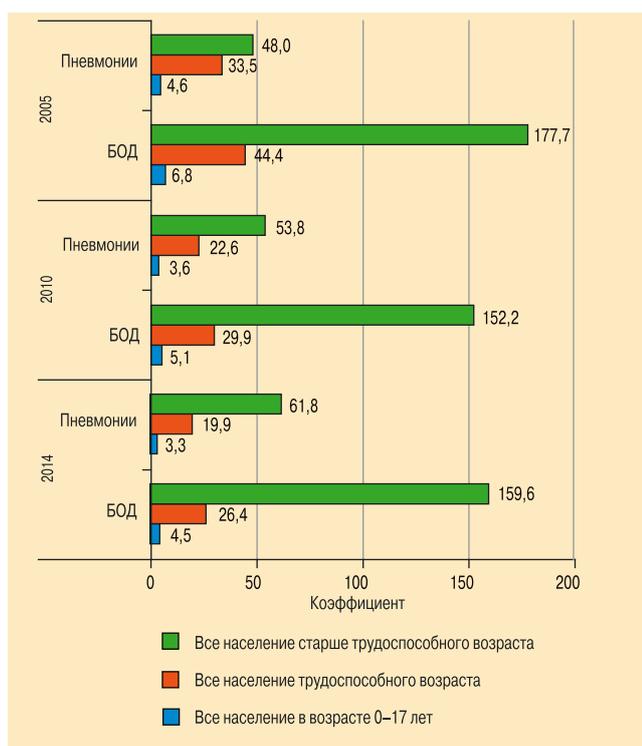


Рис. 3. Коэффициенты смертности всего населения от болезней органов дыхания и пневмонии (возрастная структура) на 100 тыс. населения (по данным Минздрава России, 2005–2014)
Figure 3. Mortality coefficients for respiratory diseases and pneumonia (age structure) according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation, 2005 – 2014

ного возраста от БОД и пневмонии, однако у лиц в возрасте старше трудоспособного требуется дополнительное углубленное исследование указанной проблемы.

Качество профилактики и диагностики заболеваний отражается таким показателем, как обращаемость населения за медицинской помощью при общей заболеваемости БОД. Число заболевших БОД (класс X J00–J99 по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр), 1989) ежегодно увеличивается: в 2005 г. зарегистрировано 50 238 553 случая, в 2010 г. – 54 187 046 (+7,9 %), в 2014 г. – 55 872 470 (+11,2 %) случаев^{10–12}.

Основная часть БОД – это острые заболевания. БОД, диагностированные впервые (первичная заболеваемость), в 2014 г. составляла 48 707 916 (87,2 %) случаев всех БОД. Общая заболеваемость БОД в 2014 г. превышала таковую при болезнях системы кровообращения, на которые приходилось 34 002 833 случая, в т. ч. выявленных впервые – 4 204 991 (12,4 %) случаев.

Общая заболеваемость БОД всего населения за 10 лет увеличилась с 35 296,5 случая в 2005 г. до 38 055,4 – в 2010 г. (+7,8 % к таковому в 2005 г.) до 38 198,9 случая – в 2014 г. (+8,2 % к таковому в 2005 г.). При этом заболеваемость пневмонией в 2005, 2010 и 2014 гг. колебалась, составив 420,5; 502,7 и 420,7 случая соответственно.

Профилактика болезней органов дыхания

Уровень заболеваемости острыми БОД снижается при вакцинации против респираторных инфекций, таких как грипп, пневмококковая и гемофильная инфекции. В 2006 г. введен в действие календарь прививок, в который включена вакцинация против гриппа, в 2011 г. – вакцинация детей против гемофильной инфекции, в 2014 г. – вакцинация детей против пневмококковой инфекции, а также детей и взрослых по эпидемиологическим показаниям [5–7]. Контроль заболеваемости острыми БОД и повышение качества ПП способствовали снижению ПС по причине БОД в 2015 г. до 51,4 случая по сравнению с 66,2 (–22,4 %) случая в 2005 г. на 100 тыс. всего населения [8–11].

Значительное число исследований посвящено изучению особенностей эпидемиологии внебольничной пневмонии (ВП) на территории Российской Федерации [12–17]. При бактериологическом исследовании мокроты у больных ВП в стационарах Москвы *Streptococcus pneumoniae* выявлен у 15,0 % мужчин и 20,0 % женщин; иммуноглобулины (Ig) А, М к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* методом иммуноферментного анализа обнаружены у 12,5 и 15,0 % обследованных соответственно [12]. При внедрении экспресс-метода диагностики пневмококковой ВП с помощью теста *Binax NOW® Streptococcus pneumoniae* (Alere Inc., США) установлено, что частота пневмококковой ВП у госпитализированных больных достигает в среднем 19,9 %, при тяжелом течении пневмонии – 25,7 %, при пневмонии с летальным исходом – 37,9 % [13]. Среди молодых мужчин с ВП, привитых против *S. pneumoniae*, этот возбудитель выделен только в 2,9 % случаев [15]. Для врачей первичного звена здравоохранения разработаны клинические рекомендации с указанием критериев качества диагностики и ведения больных ВП тяжелого течения [17]. Изданы методические указания по эпидемиологическому надзору за ВП [18], в соответствии с которыми при регистрации > 3 случаев ВП в организованном коллективе рекомендуется вакцинация против пневмококка по эпидемическим показаниям.

¹⁰ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. Заболеваемость населения России в 2006 г. Статистические материалы. Ч. I. М.; 2007.

¹¹ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. Заболеваемость населения России в 2010 г. Статистические материалы. Ч. II. М.; 2011.

¹² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2014 г. Статистические материалы. Ч. II. М.; 2015.

В случае эпидемии гриппа увеличивается риск заболевания населения острыми БОД и обострений хронических болезней. При эпидемической циркуляции нового вируса гриппа А(H1N1)pdm09 увеличилась заболеваемость и частота госпитализаций по поводу пневмонии невакцинированного населения. В организованных воинских коллективах в ноябре 2009 г. в связи с отсутствием эффективной вакцины против гриппа уровень госпитализации по поводу пневмонии повысился с 40,9 до 71,8 (+31,1) случая на 100 госпитализированных мужчин (отношение шансов — 3,68; 95 %-ный доверительный интервал — 3,04—4,45; $p < 0,001$) и сохранялся таковым до массовой вакцинации против пандемического вируса гриппа А(H1N1)pdm09 [14]. По результатам исследований подтверждена необходимость ежегодной сезонной вакцинации против актуальных вирусов гриппа [19].

По результатам клинического исследования отечественной полимер-субъединичной вакцины «Гриппол» (Россия) показано, что при ее применении заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) пациентов с БА и ХОБЛ снизилась в 2 раза [20]. Установлено, что у пациентов с БА и ХОБЛ длительного хронического течения, болеющих ОРИ чаще 2 раз в год, с частыми тяжелыми обострениями с госпитализацией и назначением системных глюкокортикостероидов (ГКС) и антибактериальных препаратов выявлен низкий иммунный ответ на введение указанной вакцины против гриппа [21]. Все аспекты заболевания, вызванного новым вирусом гриппа А(H1N1)pdm09, особенно среднетяжелого и тяжелого течения, подробно изучены в работах [19, 22]. На основании полученных данных разработаны клинические рекомендации по ведению больных с тяжелыми формами гриппа [23].

В настоящее время лидирующим возбудителем пневмонии у жителей России, как и остальных стран, является пневмококк [13, 24, 25]. В многоцентровом исследовании с определением иммунохроматографическим методом антигенов капсулы пневмококка в моче (тест *Binax NOW[®] Streptococcus pneumoniae*, Alere Inc., США) установлено, что частота пневмококковой пневмонии среди непривитого населения России достигала в 2010 г. 25,9 %. В воинских коллективах, в которых проводилась вакцинация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) «Пневмо-23» (*Sanofi Pasteur*, Франция), частота пневмококковой пневмонии снижалась до 3,0 %. В микробиологическом профиле возбудителей, выделенных из мокроты, чаще всего (24,5 %) обнаруживалась *Haemophilus influenzae* [15]. Доказана эффективность 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины «Превенар-13» (*Pfizer*, США) для профилактики пневмококковых инфекций у детей и пациентов старше 65 лет [16], ППВ-23 — как у детей, так и у взрослых с хроническими БОД [26—28]. Установлено, что при приме-

нении вакцины против пневмококковой инфекции и гриппа у пациентов группы высокого риска заболеваемость пневмонией снижается в 2,6—4,7 раза.

Уровень распространенности хронических БОД и курения табака в Российской Федерации остается высоким. По инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в России (2011) проводилось исследование GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями), по результатам которого хронический бронхит установлен у 23,7 % взрослого населения 12 регионов РФ [29]. В 2012 г. распространенность курения среди взрослого населения (15 лет и старше) России составляла 60,3 % среди мужчин и 22,5 % — среди женщин. Распространенность курения достигала у юношей 44,3 %, у девушек — 33,6 %. В их присутствии в семье курили в среднем 15,2 % матерей и 37,2 % отцов [30]. Симптомы хронического бронхита выявлены у 20,0 % курящих юношей и 17,5 % девушек и у 5,4 и 11,6 % некурящих соответственно ($p < 0,001$) [31]. Курение табака является главным ФР возникновения БОД у взрослого населения России, особенно у людей, имеющих профессиональный контакт с неблагоприятными факторами производственной среды. Перед введением в действие Федерального закона от 23.02.13 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака»³ в медицинских учреждениях Москвы изучена информированность медицинских работников о вреде табачного дыма для здоровья человека [32]. При опросе выявлен низкий уровень знаний о вреде табака и готовности к отказу от курения, что послужило основой для подготовки образовательной программы, которая в настоящее время внедряется во всех субъектах Российской Федерации и способствует снижению распространенности этой вредной привычки.

Повышение качества первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания на амбулаторном и стационарном этапах

Показатели качества стационарной помощи при БОД занимают значимое место в структуре индикаторов качества. Для оценки качества и эффективности медицинской помощи, в т. ч. ПП, в медицинских учреждениях России пациентам с БОД исследованы 23 индикатора (критерия) [33]; при этом доказана надежность использования разработанных индикаторов качества для оценки и сравнения результатов деятельности отдельных медицинских учреждений, а также сопоставления с указанными данными по России в целом.

За период с 2010 г. по 2014 г. число госпитализированных в стационары взрослых и детей уменьшилось^{13–15}. В 2010 г. из стационаров выбыли (выписаны

¹³ Приказ Росстата от 25.12.14 № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения». Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях. Форма № 14. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173929/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddd518/

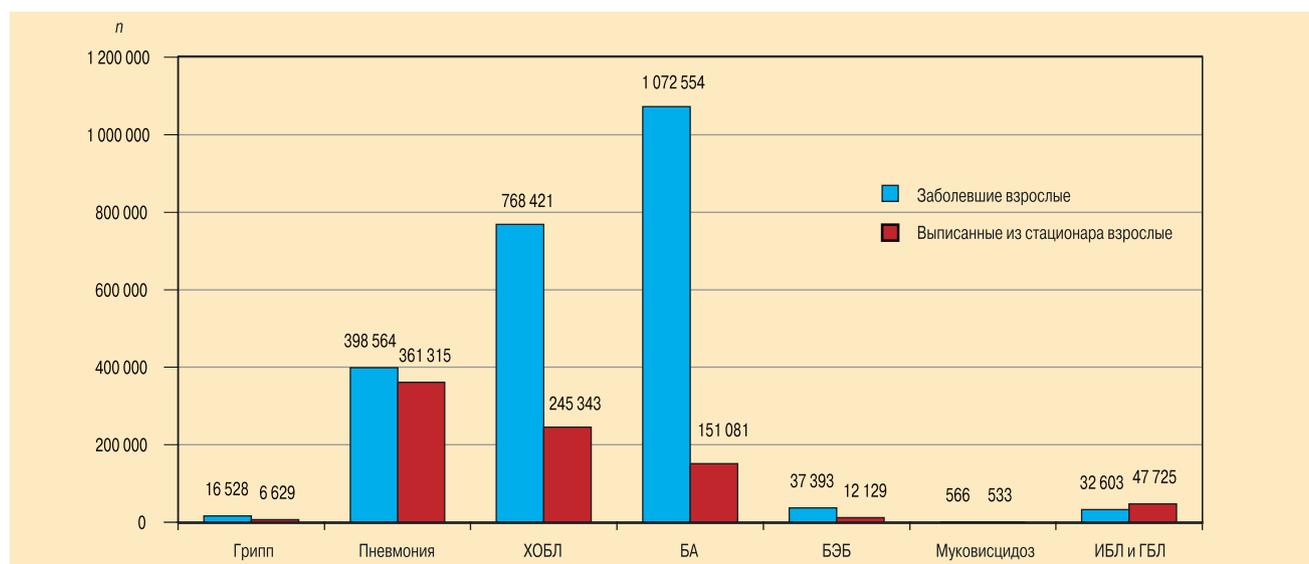


Рис. 4. Численность пациентов, получивших стационарное лечение по поводу болезней органов дыхания в 2014 г. (статистические формы 12 и 14; по данным Минздрава России, 2014)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; БЭБ – бронхоэктатическая болезнь; ИБЛ – интерстициальные болезни легких; ГБЛ – гнойные болезни легких.

Figure 4. Number of patients treated in hospitals in 2014 due to respiratory diseases (according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation, 2014)

и умерли) взрослые пациенты с БОД ($n = 1\,708\,267$) и дети в возрасте 0–17 лет ($n = 2\,201\,120$); в 2014 г. – 1 563 641 взрослый и 2 097 152 ребенка, что на 144 626 (–8,5 %) взрослых и 103 968 (–4,7 %) детей меньше, чем в 2010 г.

В 2014 г. лечение в стационаре получили: при пневмонии – 90,7 %, ХОБЛ – 31,9 %, БА – 14,1 %, муковисцидозе (МВ) – 97,7 %, бронхоэктатической болезни – 32,4 % пациентов (рис. 4).

Длительность госпитализации в 2014 г. составила 17 021 590 койко-дней, в т. ч. 45,8 % – по поводу острых болезней (пневмония – 4 921 940 (28,9 %), ОРИ верхних дыхательных путей – 2 345 592 (13,8 %), ОРИ нижних дыхательных путей – 527 939 (3,1 %) койко-дней).

Длительность госпитализации при обострении ХОБЛ составила 3 030 313 (17,8 %) койко-дней, БА – 1 785 750 (10,5 %), хронического бронхита и эмфиземы легких – 1 257 011 (7,4 %), интерстициальных болезней легких, гнойных и некротических состояний нижних дыхательных путей и болезней плевры – 746 319 (4,4 %) койко-дней.

Госпитальная летальность при болезнях терапевтического профиля в среднем по России в 2014 г. уменьшилась с 1,91 (2013) до 1,89 случая на 100 госпитализированных, а пульмонологического – с 1,80 (2013) до 1,73 (2014) случая на 100 госпитализированных соответственно. Патологоанатомические вскрытия при БОД производились в 69,4 % случаев

(2014), из них расхождения патологоанатомического и клинического диагнозов установлены в 10,8 %.

Для повышения качества медицинской помощи пациентам пульмонологического профиля сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» совместно с Российским респираторным обществом за 5 лет разработаны 13 клинических рекомендаций, а также стандарты лечения больных, в которых отражены современные подходы к вакцинопрофилактике респираторных инфекций [6], диагностике и лечению ВП [17], лечению тяжелых форм гриппа [23], болезней плевры [34], диагностике, лечению и методам контроля над БА [35], ХОБЛ [36], саркоидозом [37], первичной легочной гипертензией (ЛГ) [38], идиопатическим легочным фиброзом [39]. Для обучения врачей первичного звена стандартному проведению и правильной оценке результатов спирометрического исследования разработаны клинические рекомендации по использованию метода спирометрии [40]. На всех конгрессах, конференциях, семинарах проводились практические занятия для врачей по спирометрии.

Формулировка патологоанатомического диагноза при БОД представляет для врачей разных специальностей определенную сложность, особенно при сочетании с болезнями системы кровообращения. Эти вопросы подробно изложены в клинических рекомендациях, касающихся принципов кодирования диагноза в пульмонологии [41–43].

¹⁴ Приказ Росстата от 25.12.14 № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения». Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации. Форма № 12. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173929/2ff7a8c72de3994f30496a0cbb1ddafdadf518

¹⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздравсоцразвития Российской Федерации. ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф "Защита"» Минздравсоцразвития Российской Федерации. Ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения. М.; 2012.

В помощь практическому врачу по ранней диагностике БОД у пациентов с симптомом кашля издана монография «Кашель» [44]. Подробно изучена и доказана эффективность применения метода анкетирования для дифференциальной диагностики одышки при ХОБЛ, БА и гипервентиляционном синдроме [45]. Определена эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении ХОБЛ [46].

Установлено, что при сочетании БОД с болезнями системы кровообращения увеличивается тяжесть состояния больного, что вносит изменения в лечение. Неинвазивная оценка эндотелиальной функции и артериальной ригидности открывает реальные перспективы ранней диагностики сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ, при этом надежным методом измерения структурно-функционального состояния стенок артерий у больных ХОБЛ, приемлемым для использования в широкой амбулаторной практике, является контурный анализ пульсовой волны [47].

На большом аналитическом материале исследована проблема диагностики и подходов к терапии легочных эозинофилий [48]. Изданы руководство для практикующих врачей по рациональной фармакотерапии БОД, а также национальное руководство «Пульмонология» [49, 50].

Заболевания дыхательных путей и легких, связанные с профессиональными факторами

В настоящее время известно большое количество вредных веществ, которые в виде пыли, газов, дыма, аэрозолей различного состава оказывают неблагоприятное действие на органы дыхания. Болезни легких занимают 2-е место в структуре профессиональных заболеваний [51]. По данным разных авторов, пневмокониозом болеет от 26,6 до 53 % рабочих различных пылевых профессий. Около 30 % всех случаев ХОБЛ связаны с профессиональной деятельностью [52], а 15 % – с БА [53]. Профессиональная ХОБЛ отличается большей степенью выраженности одышки, легочной гипертензии, частотой обострений и снижением индекса массы тела (ИМТ). По данным исследования NHANES III, доля профессиональной ХОБЛ среди обследованных составила 19,2 %, в 31,1 % случаев профессиональная ХОБЛ установлена у лиц, никогда не куривших. В последние годы чаще регистрируются случаи профессиональной БА и ХОБЛ, вызванные однородными производственными агентами: изоцианаты, алюминий, кадмий, металлы-аллергены, аммоний, различные виды зерновой и волокнистой пыли, эндотоксины. БА на рабочем месте включает профессиональную БА и БА, отягощенную условиями труда. Профессиональная БА развивается по иммунному пути с латентным периодом сенсибилизации и вовлечением IgE-зависимого механизма или (как ирритантная БА) – с наличием латентного периода или без клинических симптомов. При изучении особенностей развития БА у упаковщиков пищевых

продуктов при контакте с поливинилхлоридом подтверждено наличие иммунного и неиммунного фенотипов заболевания с различиями в латентном периоде, atopическом статусе работника, уровне эозинофилии крови и IgE сыворотки крови, профиле цитокинов [54].

Большое значение для первичной и вторичной профилактики у населения трудоспособного возраста имеет ранняя диагностика заболеваний легких в организованных коллективах. В рамках программы исследований проведено обследование работников ряда промышленных предприятий при использовании мобильной кардиореспираторной и метаболической лаборатории [55, 56]. С целью изучения ФР ХНИЗ и ранней диагностики ХОБЛ проведены анкетирование и спирометрия у всех сотрудников завода, по результатам которых у лиц с показателем отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 0,70 проведено углубленное обследование и предприняты меры профилактики. Распространенность курения среди обследованных составила 45,0 %; 31,0 % работников курили в прошлом. Ожирение (ИМТ > 30 кг / м²) отмечено у 37 % обследованных, повышение уровня общего холестерина в капиллярной крови – у 34,0 %, гипергликемия натощак – у 4,0 %, эндотелиальная дисфункция – у 57 %. ХОБЛ диагностирована у 13,0 % обследованных работников (GOLD, 2014).

Распространение и внедрение в клиническую практику подобных мобильных лабораторий позволит объективно оценить распространенность БОД и ФР (курение, ИМТ, бронхиальная гиперреактивность и т. п.) в конкретной группе пациентов, правильно провести программу отказа от курения, снизить риск развития ХОБЛ и других социально значимых ХНИЗ у населения трудоспособного возраста.

Для профилактики БОД у населения трудоспособного возраста, имеющего контакт с неблагоприятными производственными факторами, особенно актуальна вакцинация против респираторных инфекций. При решении вопроса о вакцинации учитываются такие факторы, как возраст, профессиональная деятельность, состояние здоровья, прививочный анамнез и эпидемическая ситуация в стране [57]. Клиническая и экономическая эффективность вакцинации взрослых против гриппа и пневмококковой инфекции доказана. Так, при вакцинации «Пневмо-23» частота обострений ХОБЛ снижалась в 4,8 раза, а затраты на терапию обострений – в 2,6 раза в расчете на 1 привитого работника производства с вредными условиями труда.

Диагностика и лечение редких заболеваний легких

Создание регистра пациентов с редкими болезнями легких в ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» позволило повысить доступность специализированной ПП, контроль над заболеванием и качество лекарственного обеспечения пациентов с МВ (кистозным фиброзом), саркоидозом легких, интер-

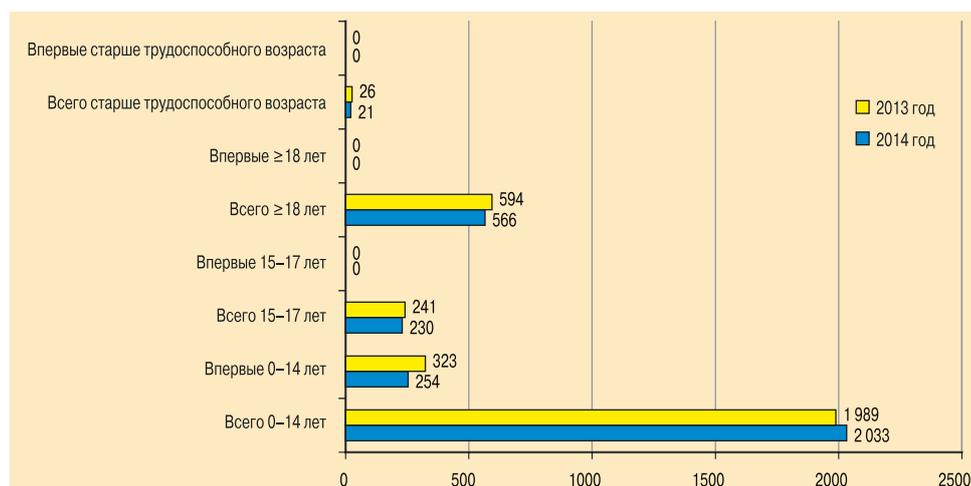


Рис. 5. Общая заболеваемость населения России муковисцидозом (кистозным фиброзом) в 2013–2014 гг. (по данным Минздрава России, 2015)
Figure 5. Cystic fibrosis patients registered in 2013 – 2014 (according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation, 2015)

стициальными заболеваниями легких, бронхоэктатической болезнью, лимфангиолейомиоматозом, первичной легочной гипертензией и т. п. В помощь практическим врачам издана «Энциклопедия редких болезней» (А.Г. Чучалин, 2014) [58]. Справочник является полным современным изданием по медицине, освещающим редкие (орфанные) болезни. Рассмотрены причины, симптомы болезней, методы диагностики и лечения. В книге даны описания около 1 000 орфанных болезней, нозологических единиц, симптомов и синдромов, отражены вопросы их этиологии и патогенеза. Издание дополнено компакт-дискот со справочными материалами для врачей-генетиков и врачей общей практики. Уникальные материалы по патологической анатомии легких представлены в Атласе [59]. Для повышения знаний врачей описаны клинические случаи с такими редкими заболеваниями, как липоидная пневмония [60], лангергансоклеточный гистиоцитоз легких [61], легочный альвеолярный протеиноз [62], гранулематоз Вегенера [63], идиопатическая интерстициальная пневмония [64], альвеолярный геморрагический синдром [65].

Значительные успехи в диагностике и лечении больных МВ достигнуты благодаря созданию региональных регистров пациентов с редкими заболеваниями [66]. Результаты проспективного наблюдения пациентов с МВ указывают на увеличение их средней продолжительности жизни (рис. 5). Это важный показатель повышения качества медицинской помощи таким пациентам.

Решение Правительства РФ и Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»¹⁶ о включении МВ в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному скринингу новорожденных, следует признать поворотным пунктом в кардинальном решении ранней диагностики и своевременного лечения МВ.

Доля случаев диагностики МВ по неонатальному скринингу колеблется от 20 до 40 %. В регистр паци-

ентов с МВ, составленный специалистами ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» (2011), включены пациенты ($n = 1\ 026$) из 16 регионов-субъектов РФ, из них 256 взрослых [66]. У больных МВ ($n = 942$) проведено генетическое исследование, позволившее идентифицировать аллельную частоту мутаций гена МВ по России в 80,0 % случаев, у 11 % больных определены редкие мутации. При анализе данных микробиологического профиля пациентов, входящих в регистр, установлено снижение частоты *Staphylococcus aureus* и увеличение частоты высева грамотрицательной флоры. В структуре больных МВ *S. aureus* составлял 58,4 %, *Pseudomonas aeruginosa* – 32,3 %; *Burkholderia cepacia complex* – 7,0 %; *Stenotrophomonas maltophilia* – 3,4 %. Установлена прогностическая значимость показателей спирометрии, нутритивного статуса, наличия осложнений МВ, эффективности лечения в отношении продолжительности жизни. Нарушения углеводного обмена выявлены у 45 % взрослых больных МВ, а частота выявления сахарного диабета (СД) составила 20,9 % [67]. При МВ в сочетании с СД отмечается более тяжелое течение, повышается риск летального исхода. Для оценки генетического риска развития СД следует проводить генотипирование больных МВ с целью выявления аллельных вариантов полиморфизма rs11196205 гена *TCF7L2*. Низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника и / или проксимального отдела бедра обнаружена у 43,6 % взрослых больных МВ, а периферические низкотравматичные переломы – у 8,4 % [68, 69]. МПК, уровни костных биохимических маркеров не связаны с наличием мутаций МВ (F508del, CFTRdele2,3(21kb)), а также с формированием «мягкого» или «тяжелого» генотипа. Основными ФР низких показателей МПК являются ОФВ₁ < 50 % долж., ИМТ < 18,5 кг / м², прием системных ГКС > 3 мес.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкое и тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к развитию фатальной правожелудочковой недостаточности и ле-

¹⁶ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.03.06 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Доступно на: <http://ppt.ru/newstext.phtml?id=13518>

тальному исходу. ЛАГ может возникнуть как изолированно (идиопатическая ЛАГ), так и в качестве осложнения какого-либо системного процесса (например, системного склероза или склеродермии). Основным критерием ЛАГ является повышение среднего давления в легочной артерии > 25 мм рт. ст. в покое. В настоящее время в России доступно несколько вариантов лекарственной терапии ЛАГ при помощи оригинальных лекарственных средств из всех известных классов патогенетической терапии ЛАГ – ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил), антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан), аналоги простаглицина (илопрост) [70, 71].

Пульмонологическая помощь пациентам на терминальных стадиях болезней органов дыхания

Подготовка к пересадке легких и реабилитация пациентов после перенесенной операции проводится в ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» с 2005 г. [72, 73]. Это жизненно важный раздел персонализированной медицины с постоянно совершенствующейся программой ведения пациентов с тяжелыми БОД, нуждающимися в этом виде лечения, осуществляется ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» совместно со специалистами Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ») [74]. Трансплантация легких показана (в порядке убывания) при ХОБЛ, идиопатическом легочном фиброзе, МВ, недостаточности α_1 -антитрипсина (НА1А), идиопатической ЛАГ, терминальных стадиях лимфангиолейомиоматоза, гистиоцитозе Х, саркоидозе и т. п. В 2015 г. в листе ожидания на пересадку легких состояли 102 пациента. В совместной команде ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» и ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ» на базе пульмонологического отделения подготовлены и направлены на пересадку легких 46 пациентов, которые после оперативного лечения прошли реабилитацию. При трансплантации легких существует множество нерешенных вопросов, среди которых – коррекция осложнений иммуносупрессивной терапии на этапе реабилитации. Описан клинический случай развития саркомы Капоши у пациента с пересаженными легкими с фенотипом лейкоцитарного антигена человека (HLA) А19 и генетической предрасположенностью к развитию этого вида опухоли [75].

Основными причинами летального исхода пациентов с тяжелым течением острых и хронических БОД являются острая и хроническая дыхательная недостаточность (гипоксическая и гиперкапническая), вторичная легочная гипертензия, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Снижение летальности у тяжелых больных достигнуто благодаря внедрению клинических рекомендаций по рациональной терапии тяжелых заболеваний легких [34–

39] и современных методов интенсивной пульмонологии [76, 77].

В открытом контролируемом исследовании [76] доказана эффективность неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Критериями включения в исследование являлись декомпенсация хронической сердечной недостаточности, возникшая на фоне ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии, госпитализация в стационар, фракция выброса левого желудочка < 35 %, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, возраст старше 40 лет, усиление одышки в последние 7 дней. НВЛ хорошо переносилась всеми больными, на протяжении всего периода исследования не наблюдалось ни одного серьезного побочного эффекта. Использование НВЛ приводит к значимому уменьшению одышки, улучшению параметров центральной гемодинамики и функциональных легочных показателей, снижению уровней маркеров системного воспаления и дисфункции левого желудочка.

При изучении эффективности ингаляционного оксида азота (NO) для коррекции гипоксемии при ОРДС показано, что у 62 % пациентов достоверно и значимо улучшается оксигенирующая функция легких, наблюдается рост показателя отношения напряжения кислорода в артериальной крови к величине фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, снижение альвеолоартериального градиента и фракции шунта [77]. Улучшение оксигенации на фоне терапии ингаляционным NO позволяет проводить искусственную вентиляцию легких при меньших показателях фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси и положительного давления в фазу выдоха. После улучшения оксигенации и уменьшения уровня положительного давления в конце выдоха у пациентов достоверно улучшается сердечный выброс и доставка кислорода (DO_2). Ингаляционная терапия NO не влияла на потребление кислорода (VO_2), но при этом изменялся показатель отношения потребления кислорода к доставке (VO_2 / DO_2). Наблюдение пациентов с тяжелыми БОД и хронической дыхательной недостаточностью продолжалось на амбулаторном этапе после выписки из стационара и перевода больных на длительную кислородотерапию на дому.

Изучение диагностических маркеров при хронических болезнях органов дыхания

Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) представляет собой смесь сложного качественного и количественного состава, на который влияют как болезни легких, так и факторы окружающей среды. Концентрация веществ-биомаркеров в КВВ отражает состояние эпителия дыхательных путей, риск заболевания, эффекты окружающей среды, метаболические процессы. Дифференциальная диагностика ХОБЛ и БА в период обострения заболевания представляет большую клиническую проблему. Благодаря исследова-

ниям состава КВВ у больных БА и ХОБЛ удалось установить, что экспрессия среднелетучих метаболитов в КВВ взаимосвязана с клиническими симптомами и функциональными показателями, что свидетельствует о роли этих биомаркеров в патогенезе obstructивных заболеваний легких [78]. Инданон, этилцитрат, деканол, 2-феноксиэтанол, S2, S3, S5, S7, S9 являются потенциальными биомаркерами БА и ХОБЛ. Диагностику БА и ХОБЛ с высокой точностью — 75–83 % позволяет проводить анализ профилей среднелетучих метаболитов в КВВ с использованием линейных методов теории распознавания образов.

При изучении протеома КВВ показано, что основными белками в КВВ являются цитоскелетные кератины. Кроме кератинов, в КВВ здоровых некурящих добровольцев идентифицирован набор белков и пептидов, который можно рассматривать как фоновый белковый спектр КВВ [79, 80]. Изучение протеома КВВ проведено у больных раком легких (РЛ) в сравнении со здоровыми некурящими добровольцами. У больных РЛ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии проведена идентификация потенциальных белков-онкомаркеров в КВВ. Основную часть (65 %) идентифицированных белков составили белки кератиновой группы, в т. ч. кератины цитоскелетные 1-го (1, 2, 5 и 6А) и 2-го (9, 10, 14, 16 и 17) типов, а также группа транспортных белков (альбумин, липокалин-1). Показано, что группа кератинов (5, 6 и 14) более значительно выражена ($p < 0,05$) у онкологических больных по сравнению со здоровым контролем. При РЛ в КВВ преимущественно определялись 6 белков, в т. ч. b- и a-субъединицы гемоглобина, ядерный убиквитиновый казеин (NUCKS), белки группы высокой мобильности (HMG-I / HMG-Y), лактоферрин. Большинство выявленных белков могут быть предложены в качестве панели для диагностики РЛ, однако для определения диагностической значимости предложенных биомаркеров и их роли в патогенезе РЛ необходимы дальнейшие исследования.

ХОБЛ нередко осложняется вторичной легочной гипертензией и развитием хронического легочного сердца. При исследовании содержания интерлейкинов (IL)-17, IL-18 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови у пациентов со стабильной ХОБЛ различной степени тяжести выявлено статистически значимое повышение их концентрации в крови у больных ХОБЛ по сравнению с данными группы здоровых лиц; установлены достоверные положительные корреляции их уровня с показателями среднего давления в легочной артерии и размерами правых отделов сердца. Полученные результаты свидетельствуют об участии IL-17, IL-18 и TNF- α не только в развитии ХОБЛ, но и в генезе нарушений легочно-сердечной гемодинамики [81].

При ХОБЛ и сочетании ХОБЛ с хронической ишемией головного мозга в сравнении с контролем выявлено достоверное увеличение содержания в крови как нитрат-анионов, так и $\Sigma \text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ [82]. При исследовании содержания нитрит-анионов за-

регистрировано их достоверное повышение только при ХОБЛ в сравнении с группой контроля. У пациентов с ХОБЛ обнаружена статистически значимая отрицательная коррелятивная связь между уровнем нитрит-анионов в крови и величиной ОФВ_1 ($r = -0,77$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что даже в стадии ремиссии при ХОБЛ наблюдаются изменения метаболизма NO, отражающие развитие нитрозивного стресса. При сочетании ХОБЛ с хронической ишемией головного мозга изменения исследованных показателей, помимо нитрозивного стресса, очевидно, связаны с особенностями функционирования нитрит-редуктазных систем [82].

При изучении у спортсменов-лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла распространенности бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БФН), определена роль продукции NO в респираторном тракте при реализации данного феномена [83]. В подготовительный период обследованы 92 спортсмена, в соревновательный — 78 (средний возраст — $17,5 \pm 2,3$ года). Для выявления БФН использован непрямой провокационный тест с интенсивной физической нагрузкой (ИФН) на открытом воздухе при низких температурах окружающей среды с динамической оценкой функции внешнего дыхания. Исходно и после нагрузки определялся уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{выд}}$). Снижение $\text{ОФВ}_1 \geq 10\%$ после ИФН зарегистрировано у 6,4 и 6,5 % спортсменов в соревновательном и подготовительном периодах соответственно. Установлена положительная взаимосвязь между показателями $\Delta \text{ОФВ}_1$ и Δ максимальной объемной скорости воздуха на уровне выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС_{25-75}). Определен достоверно меньший исходный уровень $\text{NO}_{\text{выд}}$ у спортсменов с БФН в подготовительный период ($p = 0,03$). Выявлена положительная взаимосвязь постнагрузочных значений ОФВ_1 , ФЖЕЛ, пиковой объемной скорости выдоха, МОС_{25-75} с уровнем $\text{NO}_{\text{выд}}$ после ИФН. Распространенность БФН среди лыжников и биатлонистов невысока и составляет $\leq 6,5\%$. Описана взаимосвязь уровня $\text{NO}_{\text{выд}}$ с показателями функции внешнего дыхания у атлетов, занимающихся зимними видами спорта [84]. У спортсменов с БФН определены значимо более низкий исходный уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе, более высокое содержание метаболитов NO в КВВ, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню NO_2^- . У спортсменов в сравнении с контролем отмечен значимо более высокий уровень лейкотриенов E4, не зависящий от наличия / отсутствия БФН. Выявлены отрицательные взаимосвязи исходного и постнагрузочного ОФВ_1 и уровня цистеиниловых лейкотриенов в моче. Данные свидетельствуют о модификации у лыжников и биатлонистов респираторного метаболизма NO, а также об увеличении продукции цистеиниловых лейкотриенов под действием ИФН в условиях низкой температуры окружающей среды [84].

При изучении динамики суммарного содержания метаболитов NO в КВВ у детей с симптомами бронхиальной обструкции на фоне терапии с включением беродуала и лазолвана, но без ГКС выявлена регрессия клинических симптомов, прирост ОФВ₁ с достоверным снижением суммарного содержания метаболитов NO в КВВ. Это может отражать редукцию воспаления в дыхательных путях пациентов и свидетельствовать о возможном влиянии указанной комбинации препаратов на патогенез бронхиальной обструкции [85].

Концентрация монооксида углерода (СО) в КВВ увеличивается из-за возрастания содержания лактата в крови в результате ИФН. Исследовалась зависимость концентрации СО в КВВ от содержания лактата в крови после ИФН с максимальным (65,6 (4,5) мл / мин / кг) потреблением кислорода до и после заданного цикла тренировочных гонок. Обнаружена корреляция между концентрациями СО и лактата [86]. Установлено, что после ИФН концентрация лактата возрастала от 2 до 7 ммоль / л (в 3,5 раза), а концентрация СО – от 3 до 10 ppm (в 2,5 раза). Полученные данные могут быть положены в основу разработки новых неинвазивных экспресс-методов определения анаэробного порога, которые будут полезны для оптимизации физических нагрузок при подготовке элитных спортсменов, а также для объективной оценки эффективности режимов занятий фитнесом и аэробикой.

Респираторная инфекция играет решающую роль при обострении хронических БОД, однако ее значимость в период ремиссии заболевания изучена недостаточно. Так, проведено исследование респираторных вирусов и цитокинов в индуцированной мокроте больных с фенотипом БА + ХОБЛ вне обострения и антигенов *Mycoplasma pneumoniae* и антител к микоплазмам и хламидиям в сыворотке крови [87]. В образцах индуцированной мокроты у пациентов с БА + ХОБЛ выявлены респираторные вирусы (риновирусы группы А, респираторно-синцитиальный вирус и аденовирус), в крови – антигены *M. pneumoniae* и / или антитела к *M. pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Респираторные инфекции ассоциированы с дисбалансом интерферонов (IFN) 1–3-го типов и противовирусного белка МхА. При отсутствии экспрессии гена IFN- β в 58,3 % образцов детектировались РНК IFN- α и в 42,9 % – РНК IFN- λ . Показан дефицит функциональной активности IFN- α и - γ [87].

Изучение новых лекарственных средств

Для лечения пациентов с ХНИЗ, в т. ч. БОД, в настоящее время стали применяться лекарства нового поколения – т. н. малые молекулы, воздействующие на биологические процессы, моноклональные антитела, являющиеся ценным инструментом борьбы с клетками, вызывающими патологические процессы, а также таргетные препараты, обладающие способностью выявлять пораженные клетки и оказывать разрушающее воздействие исключительно

в пределах злокачественного новообразования [88]. Для проведения клинического исследования нужна теория разработки новой молекулы, которая, возможно, станет новым лекарственным средством. В связи с этим возросла роль фундаментальных исследований по поиску биологических мишеней и разработке молекул целевого назначения, способных эффективно и безопасно вмешиваться в патобиологический процесс. Стремительное развитие в области создания новых лекарственных средств основано на достижениях, связанных с исследованием в первую очередь генома человека и развитием современных знаний в области протеома (полный набор белков организма), липидома и микробиома (сообщество микроорганизмов).

Совершенствование устройств доставки ингаляционных препаратов в органы дыхания позволяет при уменьшении дозы лекарственных средств повышать эффективность лечения пациентов с БОД [89–93].

ХОБЛ сегодня является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Препаратами 1-й линии терапии у большинства пациентов с ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры, среди которых наиболее изученным и часто используемым является антихолинергический препарат тиотропия бромид Спирива®. Ингалятор Спирива® Респимат® – это новое устройство доставки тиотропия бромид, при помощи которого создается медленное облако аэрозоля, существующее в 7–10 раз дольше по сравнению с дозированным аэрозольным ингалятором и обеспечивающее высокую эффективность доставки [90].

Онбрез Бриксалер – новый представитель класса β_2 -агонистов ультрадлительного действия, главной особенностью которого является крайне высокое сродство с липидными рафтами мембраны клетки [91]. Задерживаясь в них, индакатерол способен действовать 24 ч, тем самым позволяя использовать его 1 раз в сутки. Отмечено, что сродство индакатерола с липидными рафтами в ≥ 2 раза выше, чем у салметерола. Индакатерол зарегистрирован на территории РФ как препарат для поддерживающей терапии ХОБЛ.

Новые перспективы фармакотерапии пациентов с ХОБЛ представлены терапевтическими возможностями применения комбинированных бронходилататоров, определившими место ингаляционных ГКС [92].

При исследовании жидких лекарственных форм комбинированных препаратов для небулайзерной терапии ХОБЛ – салбутамол / ипратропий показано, что его действие сравнимо с терапией фенотеролом / ипратропием и более эффективно, чем терапия ипратропием [93]. Комбинированный препарат салбутамол / ипратропий и препарат ипратропия хорошо переносятся больными; развития серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, не отмечено.

В исследованиях у больных ХОБЛ с частыми обострениями показана способность противовоспалительной терапии рофлумиластом, при которой ко-

ренным образом модифицируется течение заболевания (или фенотип) больных ХОБЛ в отношении обострений. При этом у пациентов, склонных к частым обострениям, отмечается более стабильное течение заболевания [94].

В настоящее время широко используются согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид / формотерол (*smart*) при терапии БА [95]. Однако в некоторых случаях при лечении тяжелой БА не удается обеспечить контроль над заболеванием; при этом применение моноклональных анти-IgE антител (омализумаб) способствовало повышению степени контроля над заболеванием при тяжелой БА, которое сохранялось в течение 2 мес. после отмены препарата [96]. В ряде случаев рекомендуется добавление к базисной терапии БА тиотропия бромида (Респимат®) [97], прежде всего при тяжелой и среднетяжелой БА, если не достигается полный контроль над заболеванием при терапии ступеней 3–5 согласно *Global Initiative for Asthma* (GINA) – ингаляционные ГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия и ГКС в высоких дозах. При использовании этой комбинации повышается эффективность лечения пациентов с сочетанием БА + ХОБЛ; данная комбинация представляет собой альтернативу ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА. Дополнительным показанием к назначению тиотропия бромида (Респимат®) является наличие БА и курения табака в сочетании с положительным бронходилатационным тестом с β_2 -агонистом короткого действия и преобладанием ночных симптомов.

ЛАГ определяется как группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к правожелудочковой недостаточности и преждевременному летальному исходу. В специально созданные современные схемы терапии ЛАГ включены простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина-1 и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 [70, 71, 98]. В последние годы в ведущих центрах для терапии больных ЛАГ используется длительное постоянное внутривенное введение простациклина, при котором значительно улучшаются легочная гемодинамика и прогноз. Альтернативой внутривенному введению простациклина может быть ингаляционный путь, для чего используется стабильный аналог простациклина – илопрост (Вентавис). Илопрост по сравнению с простациклином обладает более выраженным вазодилатирующим эффектом и в 10 раз более эффективно подавляет агрегацию тромбоцитов [99].

Заключение

В представленном обзоре научных исследований, трудов, статей, клинических рекомендаций, опубликованных сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии

ФМБА России» по результатам исследований, отражен внушительный вклад научного коллектива в повышение качества ПП населению, разработку и внедрение инновационных методов диагностики и лечения пациентов с БОД. Уровень технической оснащенности учреждений здравоохранения и методы диагностики этих заболеваний постоянно совершенствуются. Лекарственные средства для первичной и вторичной профилактики острых и хронических БОД стремительно развиваются. Врач-пульмонолог сегодня – это высококвалифицированный специалист, владеющий новыми методами лечения и современными диагностическими технологиями, постоянно повышающий уровень своих знаний [100].

Дальнейшее развитие современной медицины, в т. ч. пульмонологии, направлено на профилактику и прогнозирование болезней, понимание механизмов их развития, персонализированный подход в лечении и реабилитации. При этом требуется дальнейшее совершенствование ПП пациентам с тяжелым течением и на терминальных стадиях хронических БОД.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest. This publication was not sponsored.

Литература

1. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н. Профилактика хронических бронхолегочных заболеваний. В кн.: Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний: Рекомендации. М.: Национальный фонд поддержки профилактической медицины «Профмедфорум». 2013: 89–96.
2. Биличенко Т.Н., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Диспансерное наблюдение пациентов с хроническими болезнями органов дыхания и после перенесенных острых заболеваний легких. В кн.: Бойцов С.А., Чучалин А.Г., ред. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Методические рекомендации. М.: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. 2014: 86–98.
3. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. *Пульмонология*. 2012; (3): 5–16.
4. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Educational program for physicians GINA and GOLD and a registration of chronic lung diseases in adult population of the Russian Federation. Abstracts 22th ERS Annual Congress. Vienne, Austria, 1–5 September 2012. *Eur. Resp. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): P1014.
5. Костинов М.П., Магаршак О.О., Полищук В.Б. и др. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. М.: Медицина для всех; 2013.
6. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению

- нию: Клинические рекомендации. *Пульмонология*: прил., 2015.
7. Биличенко Т.Н., Костинов М.П., Рослая Н.А. Вакцинопрофилактика инфекций органов дыхания и других заболеваний у работающего населения: Национальный календарь профилактических прививок 2014. *Медицина труда*. 2014; (10): 1–7.
 8. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность трудоспособного населения в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
 9. Ivanova E., Bilichenko T. The mortality of population in Russian Federation because of respiratory diseases in 2008–2013 years. Abstracts 24th ERS International Congress. 6–10 September 2014, Munich, Germany. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P1049.
 10. Чучалин А.Г., Иванова Е.В., Биличенко Т.Н. Болезни органов дыхания в структуре общей заболеваемости населения Амурской области. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; (1): 87–89.
 11. Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 годах и пути ее снижения. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 389–397.
 12. Биличенко Т.Н., Райчева М.В. Значимость микоплазменной и хламидийной инфекции при внебольничной пневмонии. В кн.: Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: ДизайнПресс; 2011: 193–194.
 13. Биличенко Т.Н., Аргунова А.Н., Антонова О. А. и др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации. *Пульмонология*. 2013; (4): 29–36.
 14. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Шубин И.В. и др. Влияние нового вируса гриппа А (H1N1)2009 на частоту госпитализаций по поводу пневмонии в организованных коллективах. *Медицинский вестник МВД*. 2013; LXII (1): 57–61.
 15. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у молодых мужчин из организованных коллективов. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 29–37.
 16. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П. и др. Реализация противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 303–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311.
 17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ); Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4):13–48.
 18. Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Малеев В.В. и др. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями: Методические указания. МУ 3.1.2.3047-13. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2013.
 19. Биличенко Т.Н., Попова Л.С., Бикбулатова А.Г. и др. Особенности течения гриппа, вызванного новым вирусом А/Н1N1/СA/2009, у больных в амбулаторной практике. *Пульмонология*. 2012; (4): 56–61.
 20. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией. *Иммунология*. 2011; (6): 306–310.
 21. Чебыкина А.В., Костинов М.П. Поствакцинальный иммунитет против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; (4): 76–80.
 22. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания. *Терапевтический архив*. 2011; 83 (9): 48–53.
 23. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. *Пульмонология*. 2014; (5): 11–19.
 24. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XX века. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 4–12.
 25. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (3): 4–9.
 26. Биличенко Т.Н., Пучкина Н.Е. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в производственном коллективе. В кн.: Материалы VIII Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России». Научно-практический конгресс «Охрана здоровья работающих граждан». М.; 2014: 8–9.
 27. Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Эффективность вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в городских поликлиниках Москвы. *Практическая пульмонология*. 2014; (3): 32–36.
 28. Биличенко Т.Н. Новые подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослого населения: В кн.: Девяткин А.В., Шевченко С.Б., ред. Сборник материалов Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни: Актуальные проблемы, методы борьбы и профилактики». 28–29 апреля 2015 г. М.; 2015: 5.
 29. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
 30. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Тубекова М.А. и др. Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди студентов медицинского вуза. *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 68–76. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-68-76.
 31. Bilichenko T.N., Tubekova M.A., Yakhutlova I.L., Lipanovskiy A.P. The prevalence of tobacco smoking and respiratory symptoms among students of medical university. Abstracts 21th ERS Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 24–28 September. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): P4239.
 32. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Донитова В.В. Введение запрета на потребление табака в медицинских учреждениях: оценка готовности. *Пульмонология*. 2012; (3): 45–50.
 33. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Разработка индикаторов (критериев) для оценки качества и эффективности медицинской и пульмонологической помощи

- в медицинских учреждениях России. *Пульмонология*. 2013; (5): 25–30.
34. Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезней плевры: синдром плеврального выпота, плеврит (парапневмонический выпот). М.; 2015.
 35. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.; 2016.
 36. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–36.
 37. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: Резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (4): 62–70.
 38. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Диагностика и лечение легочной гипертензии: Клинические рекомендации. М.; 2013. Доступно на: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Legochnaja_gipertenzija.pdf
 39. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
 40. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24.
 41. Франк Г.А., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. и др. Формулировка патологоанатомического диагноза при болезнях органов дыхания (класс X «Болезни органов дыхания» МКБ-10): Клинические рекомендации. М.: *Практическая медицина*; 2016.
 42. Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Шпектор А.В. и др. Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX «Болезни системы кровообращения» МКБ-10): Клинические рекомендации. М.: *Практическая медицина*; 2016: 25–58.
 43. Черняев А.Л., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Принципы построения патологоанатомического диагноза при болезнях органов дыхания и его кодирование по МКБ-10: Методические рекомендации. М.: МПРЕСС; 2013.
 44. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо; 2014.
 45. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Лукашенко Е.П. и др. Гипервентиляционный синдром и бронхиальная астма: роль вербальных характеристик одышки в дифференциальной диагностике. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (3): 31–37.
 46. Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С. Эффективность метода высокочастотный колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 466–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472.
 47. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? *Пульмонология*, 2011; (6): 73–79.
 48. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. *Пульмонология*. 2012; (4): 106–115.
 49. Чучалин А.Г. Рациональная фармакотерапия болезней органов дыхания: Руководство для практикующих врачей. М.: ЛитТерра; 2013.
 50. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
 51. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
 52. Чучалин А.Г., Шагина Л.А., Васильева О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 293–337.
 53. Васильева О.С., Соркина Н.С. Профессиональная бронхиальная астма. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 338–362.
 54. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Коласкина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования профессиональной бронхиальной астмы мясупаковщиков. *Пульмонология*. 2012; (3): 39–45.
 55. Батын С.З., Черняк А.В., Неклюдова Г.В. и др. Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория – пульмобиль. *Пульмонология*. 2012; (3): 63–67.
 56. Батын С.З., Черняк А.В., Неклюдова Г.В. и др. Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория: диагностика хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. *Пульмонология*. 2016; 26 (2): 215–221. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-215-221.
 57. Биличенко Т.Н., Костинов М.П., Ростая Н.А. Глава 19. Вакцинопрофилактика работающего населения. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 741–757.
 58. Чучалин А.Г. Энциклопедия редких болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
 59. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. Атлас. М.: Атмосфера; 2011.
 60. Чикина С.Ю., Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. и др. Липоидная пневмония: клинические случаи. *Пульмонология*. 2012; (4): 116–121.
 61. Войтковская К.С., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Карчевская Н.А. Лангергансоклеточный гистиоцитоз легких: клиническое наблюдение мужчины 32 лет. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2013; (1): 34–38.
 62. Хабибулина Д.Ф., Черняев А.Л., Папышев И.П., Самсонова М.В. Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом. *Пульмонология*. 2013; (1): 112–115.
 63. Черняев А.Л., Березовский Ю.С., Войтковская К.С. и др. Диагностика гранулематоза Вегенера у пациента 14 лет. *Архив патологии*. 2013; 75 (3): 40–47.
 64. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония – классификация и пато-

- логическая анатомия. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; (2): 51–55.
65. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Альвеолярный геморрагический синдром и кровотечения в легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; (3): 66–69.
 66. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра Московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2013; (2): 27–32.
 67. Самойленко В.А., Красовский С.А., Марченков Я.В. и др. Клинические особенности течения муковисцидоза у взрослых больных с нарушением углеводного обмена. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 32–37.
 68. Красовский С.А., Баранова И.А., Демин Н.В., Амелина Е.Л. Минеральная плотность костной ткани, частота деформаций позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2011; (5): 71–78.
 69. Krasovsky S., Cherniak A., Amelina E. et al. Twenty years of care for CF patients in Moscow region of Russia. Abstracts 21st ERS Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 24–28 September. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): P4298.
 70. Царева Н.А., Авдеев С.Н. Ингибитор фосфодиэстеразы-5 в лечении легочной артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2013; 5 (6): 78–82.
 71. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В. Комбинированная терапия ингаляционным илопростом и бозентаном у больной идиопатической легочной гипертензией. *Пульмонология*. 2013; (6): 112–117.
 72. Чучалин А.Г. Трансплантация легких. *Трансплантология*. 2012; (4): 20–29.
 73. Чучалин А.Г., Абакумов М.М., Авдеев С.Н. и др. Успешная двусторонняя трансплантация легких у больной с лимфангиолейомиоматозом. *Практическая пульмонология*. 2012; (2): 62–66.
 74. Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г., Авдеев С.Н. и др. Доклад «Трансплантация легких: опыт НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». Протокол № 296 заседания Московского общества торакальных хирургов от 28 апреля 2015 г. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; 8-2: 56–60.
 75. Черняев А.Л., Казанцева И.А., Авдеев С.Н. и др. Саркома Капоши после трансплантации легких. *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 501–504. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-501-504.
 76. Авдеев С.Н., Попова К.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Возможность использования неинвазивной вентиляции легких при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Пульмонология*. 2011; (2): 41–48.
 77. Штабницкий В.А., Чучалин А.Г. Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме. *Пульмонология*, 2015; 25 (2): 180–186. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186.
 78. Анохина Т.Н., Анаев Э.Х., Ревельский А.И. и др. Диагностическая значимость среднелетучих органических соединений в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2011; (4): 71–75.
 79. Рябоконт А.М., Анаев Э.Х., Кононихин А.С. и др. Сравнительный протеомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха у пациентов с раком легкого методом масс-спектрометрии высокого разрешения. *Пульмонология*. 2014; (1): 5–14
 80. Анаев Э.Х., Кушаева М.Э., Курова В.С. и др. Значение протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха при диагностике хронической обструктивной болезни легких и пневмонии. *Пульмонология*. 2012; (5): 5–9.
 81. Болдина М.В., Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Соодаева С.К. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (1): 32–37.
 82. Соодаева С.К., Климанов И.А., Ли Т.В. и др. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга. *Пульмонология*. 2012; (1): 31–34.
 83. Никитина Л.Ю., Соодаева С.К., Петровский Ф.И. и др. Скрининг бронхообструкции, вызванной физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла. *Пульмонология*. 2013; (2): 61–65.
 84. Никитина Л.Ю., Соодаева С.К., Петровский Ф.И. и др. Метаболизм оксида азота и лейкотриена E4 при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла. *Пульмонология*. 2014; (4): 69–74.
 85. Елисеева Т.И., Соодаева С.К., Прахов А.В. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой на фоне нестероидной комбинированной терапии с включением Беродуала и Лазована. *Пульмонология*. 2012; (1): 56–60.
 86. Бабарсков Е.В., Шогенова Л.В., Айсанов З.Р. и др. Моноксид углерода в выдыхаемом воздухе как маркер ацидоза у спортсменов. *Пульмонология*. 2014; (5): 73–77.
 87. Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Исаева Е.И. и др. Респираторные вирусы и бактерии, антитела и цитокины у больных с фенотипом «бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких». *Пульмонология*. 2014; (5): 46–51.
 88. Чучалин А.Г. Инновационные лекарственные средства XXI века. *Вестник Российской академии наук*. 2016; 86 (3): 143–146.
 89. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Шилова Е.В., и др. Факторы, влияющие на респираторную фракцию ингаляционных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013; 2 (2): 30–37.
 90. Авдеев С.Н. Новые возможности использования тиотропия бромида с помощью аэрозольного устройства доставки – ингалятора Респимат®. *Пульмонология*. 2013; (5): 70–80.
 91. Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н. и др. Место препарата Онбрез Бризхалер (индакатерол) в терапии хронической обструктивной болезни легких. Заключение экспертного совета. *Пульмонология*. 2011; (6): 124–125.
 92. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72.
 93. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Карчевская Н.А. Сравнение небулизированных бронхо-

- литиков при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2012; (1): 40–46.
94. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Стулова О.Ю. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия. *Пульмонология*. 2012; (1): 68–76.
 95. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид / формотерол (*smart*) в терапии пациентов с бронхиальной астмой. *Практическая пульмонология*. 2016; (1): 2–15.
 96. Сучкова Ю.Б., Осипова Г.Л., Пашкова Т.Л. и др. Длительность сохраняющейся эффективности терапии монотональными анти-IgE-антителами на фоне их временной отмены и возможность курсового их применения. *Пульмонология*. 2011; (2): 87–91.
 97. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Согласованные рекомендации по применению антихолинэргического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 143–150. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150.
 98. Авдеев С.Н. Перспективы терапии легочной артериальной гипертензии ингаляционным илопростом. *Пульмонология*. 2012; (1): 95–102.
 99. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты годичного исследования. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 38–43.
 100. Чучалин А.Г. Современная модель подготовки пульмонолога. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 4–13.
- Поступила 12.12.16
- ## References
1. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N. Prevention of chronic respiratory diseases. In: Boytsov S.A., Chuchalin A.G., Arutyunov G.P. et al. Prevention of chronic non-infectious diseases. Guidelines. Moscow: Natsional'nyy fond podderzhki profilakticheskoy meditsiny «Profmedforum»; 2013: 89–96 (in Russian).
 2. Bilichenko T.N., Amelina E.L., Chuchalin A.G. Follow-up of patients with chronic respiratory diseases before and after acute respiratory episodes. In: Boytsov S.A., Chuchalin A.G., eds. Follow-up of patients with chronic non-infectious diseases and patients at high risk. Methodological guidelines. Moscow: Rossiyskoe obshchestvo profilaktiki neinfektsionnykh zabolevaniy; 2014: 86–98 (in Russian).
 3. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Son I.M. General results of development of specialized medical care for patients with respiratory diseases in Russian Federation, 2004 – 2010. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 5–16 (in Russian).
 4. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Educational program for physicians GINA and GOLD and a registration of chronic lung diseases in adult population of the Russian Federation. Abstracts 22th ERS Annual Congress. Vienne, Austria, 1–5 September 2012. *Eur. Resp. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): P1014.
 5. Kostinov M.P., Magarshak O.O., Polishchuk V.B. et al. Vaccination of Adult Patients with Respiratory Diseases. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2013 (in Russian).
 6. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N., Osipova G.L. et al. Vaccination for prevention of respiratory diseases in primary care. Clinical guidelines. *Pul'monologiya: Suppl.* 2015 (in Russian).
 7. Bilichenko T.N., Kostinov M.P., Roslaya N.A. Vaccination against respiratory infections and other diseases in workers. The national vaccination schedule. *Meditsina truda*. 2014; (10): 1–7 (in Russian).
 8. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality in employable population in 2010 – 2012. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297 (in Russian).
 9. Ivanova E., Bilichenko T. The mortality of population in Russian Federation because of respiratory diseases in 2008–2013 years. Abstracts 24th ERS International Congress. 6–10 September 2014, Munich, Germany. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P1049.
 10. Chuchalin A.G., Ivanova E.V., Bilichenko T.N. Respiratory diseases as a part of the total morbidity at Amur region. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2014; (1): 87–89 (in Russian).
 11. Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G. Mortality from respiratory diseases in 2014 – 2015 and a strategy of its reduction. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 389–397 (in Russian).
 12. Bilichenko T.N., Raycheva M.V. A role of Mycoplasma and Chlamydia infection for community-acquired pneumonia. In: The 21st Russian National Congress on Respiratory Diseases. Collected Scientific Papers. Moscow: DizaynPress; 2011: 193–194 (in Russian).
 13. Bilichenko T.N., Argunova A.N., Antonova O. A. et al. An incidence of pneumococcal pneumonia in adult patients of therapeutic hospitals at three regions of Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2013; (4): 29–36 (in Russian).
 14. Raycheva M. V., Bilichenko T. N., Shubin I. V. et al. An effect of a new H1N1 2009 influenza A virus on pneumonia-related hospitalization rate in closed communities. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2013; LXII (1): 57–61 (in Russian).
 15. Raycheva M.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Clinical and epidemiological features of pneumonia in young males in closed communities. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 29–37 (in Russian).
 16. Chuchalin A.G., Onishchenko G.G., Kolosov V.P. et al. Implementation of epidemic measures to prevent pneumococcal infection at flood areas of Amur region. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 303–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311 (in Russian).
 17. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Russian Respiratory Society. Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia. *Pul'monologiya*. 2014; 4: 13–48 (in Russian).
 18. Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Maleev V.V. et al. Epidemiological surveillance for community-acquired pneumonia. Manual. MU 3.1.2.3047-13. M.: Federal'nyy tsentr gigeny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2013 (in Russian).
 19. Bilichenko T.N., Popova L.S., Bikbulatova A.G. et al. Clinical course of A/H1N1/CA/2009 influenza in outpatients. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 56–61 (in Russian).
 20. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., Chebykina A.V. Post-vaccination immunity against influenza in vaccinated and repeatedly vaccinated patients with respiratory diseases. *Immunologiya*. 2011; (6): 306–310 (in Russian).

21. Chebykina A.V., Kostinov M.P. Post-vaccination immunity against influenza in patients with chronic respiratory diseases. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; (4): 76–80 (in Russian).
22. Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Shchelkanov M.Yu. et al. Pandemic flu in Russia: clinical course and lack of early etiological treatment as a risk factor of severe disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; 83 (9): 48–53 (in Russian).
23. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L. et al. Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Diagnosis and Treatment of Severe Influenza. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 11–19 (in Russian).
24. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21st century. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (3): 4–12 (in Russian).
25. Chuchalin A.G. Slowly-resolving pneumonia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (3): 4–9 (in Russian).
26. Bilichenko T.N., Puchkina N.E. Vaccination against respiratory disease in industrial personnel. In: Proceedings of the 8th Pan-Russian Forum «Health of the nation is the basis for the propensity of Russia». «Healthcare Protection of Working Population», the Scientific and Practical Congress. Moscow; 2014: 8–9 (in Russian).
27. Belevskiy A.S., Meshcheryakova N.N. Efficacy of Pneumo-23 polysaccharide vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Moscow outpatient clinics. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (3): 32–36 (in Russian).
28. Bilichenko T.N. Novel approaches to vaccination against pneumococcal infection in adults. In: Devyatkin A.V., Shevchenko S.B., eds. Proceedings of Multidisciplinary Scientific and Practical Conference: Infectious Diseases. Actual Issues, Control and Prevention, April 28 – 29, 2015. Moscow; 2015: 5 (in Russian).
29. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
30. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Tubekova M.A. et al. Prevalence of allergic diseases and risk factors in medical students. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 68–76. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-68-76 (in Russian).
31. Bilichenko T.N., Tubekova M.A., Yakhutlova I.L., Lipanovskiy A.P. The prevalence of tobacco smoking and respiratory symptoms among students of medical university. Abstracts 21th ERS Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 24–28 September. *Eur. Respir. J*. 2011; 38 (Suppl. 55): P4239.
32. Sakharova G.M., Antonov N.S., Donitova V.V. Tobacco smoking ban in medical facilities: the readiness evaluation. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 45–50 (in Russian).
33. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Development of indicators (criteria) for medical care quality and efficacy evaluation in Russia. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 25–30 (in Russian).
34. Chuchalin A.G., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pleural Diseases (Pleural Effusion, Parapneumonic Effusion). Moscow; 2015 (in Russian).
35. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. Moscow; 2016 (in Russian).
36. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–36 (in Russian).
37. Chuchalin A.G., Vizel' A.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and Treatment of Sarcoidosis. Summary of Federal Consensus Guidelines. Part 1. Classification, etiology, pathogenesis, and clinical features. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014; 7 (4): 62–70 (in Russian).
38. Healthcare Ministry of Russian Federation. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Clinical Guidelines. Moscow; 2013. Available at: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskije_rekomendacii_Legochnaja_gipertenzija.pdf (in Russian).
39. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
40. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry. *Pul'monologiya*. 2014; 6: 11–24 (in Russian).
41. Frank G.A., Chuchalin A.G., Chernyaev A.L. et al. Pathological diagnosis of respiratory diseases (ICD-10, class X, Respiratory diseases). Guidelines. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016 (in Russian).
42. Frank G.A., Zayrat'yants O.V., Shpektor A.V. et al. Pathological diagnosis of coronary heart disease (ICD-10, class IX, Cardiovascular diseases). Guidelines. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2016: 25–58 (in Russian).
43. Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. Basic approach to making the pathological diagnosis of respiratory diseases and ICD-10 codes. Methodological guidelines. Moscow: MPRESS; 2013 (in Russian).
44. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Cough. Moscow: Ekho; 2014 (in Russian).
45. Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Lukashenko E.P. et al. Hyperventilation syndrome and bronchial asthma: a role of verbal characteristics of dyspnea for diagnosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84 (3): 31–37 (in Russian).
46. Avdeev S.N., Guseva N.A., Nuralieva G.S. Efficacy of high-frequency chest wall oscillations in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 466–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472 (in Russian).
47. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what is the first one? *Pul'monologiya*, 2011; (6): 73–79 (in Russian).
48. Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. Pulmonary eosinophilias: diagnosis and therapeutic approach. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 106–115 (in Russian).
49. Chuchalin A.G. Rational pharmacotherapy of respiratory diseases. Practical Handbook. Moscow: LitTerra; 2013 (in Russian).
50. Chuchalin A.G. Pulmonology. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
51. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. Occupational Respiratory Diseases. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
52. Chuchalin A.G., Shpagina L.A., Vasil'eva O.S. et al. Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. Occupational Respiratory Diseases. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 293–337 (in Russian).
53. Vasil'eva O.S., Sorkina N.S. Occupational Bronchial Asthma. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. Occu-

- pational Respiratory Diseases. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 338–362 (in Russian).
54. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kulemina E.A., Kolyaskina M.M. Clinical and molecular aspects of occupational bronchial asthma in meat packers. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 39–45 (in Russian).
 55. Batyn S.Z., Chernyak A.V., Neklyudova G.V. et al. A mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 63–67 (in Russian).
 56. Batyn S.Z., Chernyak A.V., Neklyudova G.V. et al. A mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory: diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular and metabolic disorders. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (2): 215–221. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-215-221 (in Russian).
 57. Bilichenko T.N., Kostinov M.P., Roslaya N.A. Vaccination of working population. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. Occupational Respiratory Diseases. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 741–757 (in Russian).
 58. Chuchalin A.G. Encyclopedia of Orphan Diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
 59. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Lung pathology. An atlas. Moscow: Atmosfera; 2011 (in Russian).
 60. Chikina S.Yu., Avdeev S.N., Trushenko N.V. et al. Lipoid pneumonia: case reports. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 116–121 (in Russian).
 61. Voytkovskaya K.S., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Karchevskaya N.A. Langerhans cell histiocytosis in 32-year-old man: a case report. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2013; (1): 34–38 (in Russian).
 62. Khabibullina D.F., Chernyaev A.L., Papyshv I.P., Samsonova M.V. Pulmonary alveolar proteinosis with fatal outcome. *Pul'monologiya*. 2013; (1): 112–115 (in Russian).
 63. Chernyaev A.L., Berezovskiy Yu.S., Voytkovskaya K.S. et al. Diagnosis of Wegener's granulomatosis in 14-year-old patient. *Arkhiv patologii*. 2013; 75 (3): 40–47 (in Russian).
 64. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Idiopathic interstitial pneumonias: classification and pathology. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (2): 51–55 (in Russian).
 65. Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Alveolar haemorrhage syndrome and pulmonary hemorrhage. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (3): 66–69 (in Russian).
 66. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. A role of Moscow regional register for management of patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2013; (2): 27–32 (in Russian).
 67. Samoylenko V.A., Krasovskiy S.A., Marchenkov Ya.V. et al. Clinical course of cystic fibrosis in adults with carbohydrate metabolism disorder. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (3): 32–37 (in Russian).
 68. Krasovskiy S.A., Baranova I.A., Demin N.V., Amelina E.L. Bone mineral density and rates of vertebral deformity and peripheral fracture in adult patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2011; (5): 71–78 (in Russian).
 69. Krasovsky S., Cherniak A., Amelina E. et al. Twenty years of care for CF patients in Moscow region of Russia. Abstracts 21st ERS Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 24–28 September. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): P4298.
 70. Tsareva N.A., Avdeev S.N. Phosphodiesterase 5 inhibitor in therapy of pulmonary arterial hypertension. *Meditsinskiy sovet*. 2013; 5 (6): 78–82 (in Russian).
 71. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Neklyudova G.V. Combined therapy with inhaled iloprost and bosentan in a female patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pul'monologiya*. 2013; (6): 112–117 (in Russian).
 72. Chuchalin A.G. Lung transplantation. *Transplantologiya*. 2012; (4): 20–29 (in Russian).
 73. Chuchalin A.G., Abakumov M.M., Avdeev S.N. et al. Successful bilateral lung transplantation in a female patient with lymphangiomyomatosis. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2012; (2): 62–66 (in Russian).
 74. Khubutiya M.Sh., Chuchalin A.G., Avdeev S.N. et al. Lung transplantation: an experience of N.V. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care. A report at the meeting of the Moscow Society of Thoracic Surgeons, April 28, 2015. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I.Pirogova*. 2015; 8–2: 56–60 (in Russian).
 75. Chernyaev A.L., Kazantseva I.A., Avdeev S.N. et al. Kaposi's sarcoma after lung transplantation. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 501–504. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-501-504 (in Russian).
 76. Avdeev S.N., Popova K.A., Neklyudova G.V., Chuchalin A.G. Non-invasive ventilation in chronic heart failure. *Pul'monologiya*. 2011; (2): 41–48 (in Russian).
 77. Shtabnitskiy V.A., Chuchalin A.G. Inhaled nitric oxide: opportunities to improve oxygenation in patients with acute respiratory distress-syndrome. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (2): 180–186. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186 (in Russian).
 78. Anokhina T.N., Anaev E.Kh., Revel'skiy A.I. et al. Diagnostic value of medium volatile organic compounds in exhaled breath condensate in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2011; (4): 71–75 (in Russian).
 79. Ryabokon' A.M., Anaev E.Kh., Kononikhin A.S. et al. A comparative proteomic analysis of exhaled breath condensate using high-resolution mass-spectrometry in patients with lung carcinoma. *Pul'monologiya*. 2014; (1): 5–14 (in Russian).
 80. Anaev E.Kh., Kushaeva M.E., Kurova V.S. et al. A role of proteomic analysis of exhaled breath condensate for diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia. *Pul'monologiya*. 2012; (5): 5–9 (in Russian).
 81. Boldina M.V., Postnikova L.B., Kubysheva N.I., Soodaeva S.K. A role of IL-17, IL-18 and TNF- α proinflammatory cytokines for pulmonary and intracardiac hemodynamic abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; (1): 32–37 (in Russian).
 82. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Li T.V. et al. Nitric oxide metabolism in chronic obstructive pulmonary disease and co-morbid chronic cerebral ischaemia. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 31–34 (in Russian).
 83. Nikitina L.Yu., Soodaeva S.K., Petrovskiy F.I. et al. Screening of exercise-induced bronchial obstruction in skiers and biathlons in different periods of an annual training cycle. *Pul'monologiya*. 2013; (2): 61–65 (in Russian).
 84. Nikitina L.Yu., Soodaeva S.K., Petrovskiy F.I. et al. Nitric oxide and leukotriene E4 metabolism in exercise-induced bronchospasm in skiers and biathlons in different periods of an annual training cycle. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 69–74 (in Russian).
 85. Eliseeva T.I., Soodaeva S.K., Prakhov A.V. Nitric oxide metabolite concentration in exhaled breath condensate of children with acute obstructive bronchitis and bronchial asthma treated with combined non-steroid therapy including Berodual and Lasolvan. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 56–60 (in Russian).
 86. Babarskov E.V., Shogenova L.V., Aisanov Z.R. et al. Carbon monoxide in the exhaled air as a marker of acidosis in athletes. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 73–77 (in Russian).

87. Ospel'nikova T.P., Morozova O.V., Isaeva E.I. et al. Respiratory viruses and bacteria, antibodies and cytokines in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap phenotype. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 46–51 (in Russian).
88. Chuchalin A.G. Innovative drugs of the 21st century. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2016; 86 (3): 143–146 (in Russian).
89. Skachilova S.Ya., Chuchalin A.G., Shilova E.V. et al. Factors affecting the respirable fraction of inhalational medications. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2013; 2 (2): 30–37 (in Russian).
90. Avdeev S.N. New abilities to use tiotropium bromide with Respimat® as a novel aerosol delivery device. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 70–80 (in Russian).
91. Chuchalin A.G., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N. et al. A role of Onbrez Breezhaler (indacaterol) for therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of Expert Council. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 124–125 (in Russian).
92. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. Perspectives of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: abilities of combined bronchodilators and a role of inhaled steroids. A conclusion of Expert Council. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72 (in Russian).
93. Avdeev S.N., Baymakanova G.E., Zubairova P.A., Karchevskaya N.A. A comparison of nebulized bronchodilators in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 40–46 (in Russian).
94. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Stulova O.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease, frequent exacerbator phenotype, and modern anti-inflammatory therapy. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 68–76 (in Russian).
95. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. Consensus Guidelines on a single inhaler reliever and maintenance therapy with budesonide/formoterol fixed combination (SMART) in patients with bronchial asthma. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (1): 2–15 (in Russian).
96. Suchkova Yu.B., Osipova G.L., Pashkova T.L. et al. Long-term efficacy of anti-IgE monoclonal antibodies after the drug withdrawal and a possibility of intermittent treatment. *Pul'monologiya*. 2011; (2): 87–91 (in Russian).
97. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Consensus Guidelines on the use of long-acting anticholinergic drug tiotropium in bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (2): 143–150. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150 (in Russian).
98. Avdeev S.N. Perspectives of treatment of pulmonary arterial hypertension with inhaled iloprost. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 95–102 (in Russian).
99. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Neklyudova G.V., Chuchalin A.G. The first clinical experience of treatment of pulmonary arterial hypertension with bosentan (endothelin receptor antagonist): results of 1-year trial. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (3): 38–43 (in Russian).
100. Chuchalin A.G. A current model of a pulmonologist's education. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (3): 4–13 (in Russian).

Received December 12, 2016