

ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

РАХИМОВА Д.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

БРОНХООБСТРУКТИВ КАСАЛЛИКЛАРДА ЭРТА ДИАГНОСТИКА ВА ИНГАЛЯЦИОН ТЕРАПИЯ-НИНГ САМАРАЛИ УСУЛЛАРИ

Рахимова Д.А.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) ва бронхиал астма кечишининг оғирлигига бронх-ўпка тизими функционал бузилишлари даражасининг таъсирини асослаб бериш долзарб масалалардан бири ҳисобланади. СОЎК ва бронхиал астма билан оғриган беморларни мунтазам мониторинг қилиш касаллик кечишини, қўлланилаётган терапия самарадорлигини назорат қилиш ҳамда даволашни ўз вақтида тузатиш имконини беради. Назорат даражасини баҳолаш даволашнинг адекватлигини танлаш ва баҳолаш учун зарур бўлиб, у симптомлар, функционал кўрсаткичлар ҳамда қўзғалиш (ўткирлашиш) хавф омилларини таҳлил қилишга асосланади.

Калит сўзлар: бронхиал астма, сурункали обструктив ўпка касаллиги, пикфлоуметрия, ингаляцион терапия.

SUMMARY

EFFECTIVE METHODS OF EARLY DIAGNOSIS AND INHALATION THERAPY IN BRONCHO-OBSTRUCTIVE DISEASES

Rakhimova D.A.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Substantiating the impact of functional impairments of the bronchopulmonary system on the severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma is an important task in modern pulmonology. Continuous monitoring of patients with COPD and asthma enables control of disease progression, assessment of treatment effectiveness, and timely adjustment of therapy. Evaluation of the level of disease control is necessary to determine the adequacy of treatment and is based on the assessment of clinical symptoms, functional parameters, and risk factors for exacerbations.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, peak flowmetry, inhalation therapy.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Рахимова Д.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Обоснование степени влияния функциональных нарушений бронхолёгочной системы на тяжесть течения хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы является одной из актуальных задач современной пульмонологии. Постоянное наблюдение за пациентами с ХОБЛ и бронхиальной астмой позволяет контролировать течение заболевания, оценивать эффективность проводимой терапии и своевременно корректировать лечение. Оценка уровня контроля необходима для выбора и определения адекватности терапии и основывается на анализе клинических симптомов, функциональных показателей и факторов риска развития обострений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, пикфлоуметрия, ингаляционная терапия.

Актуальность заболеваний бронхолегочной системы среди всех глобальных медико-социальных проблем обусловлена не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти, в том числе трудоспособного населения. Наиболее значимыми, с позиции распространенности и тяжести течения в этой сфере можно выделить хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальную астму (БА) [1, 14, 15].

Традиционно понятие ХОБЛ объединяет хронический бронхит и эмфизему легких. Хронический бронхит при этом клинически сопровождается кашлем с продукцией мокроты на протяжении по крайней мере 3 мес. в течение последующих 2 лет. Эмфизема определяется морфологически как наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, ассоциированного с деструкцией стенок альвеол, не связанного с фиброзом.

У больных ХОБЛ чаще всего отмечаются оба состояния и в ряде случаев представляется затруднительным клинически разграничить их на ранних стадиях заболевания. Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [11–14].

На сегодняшний день в мире 235 млн. человек разного возраста страдают этим заболеванием. В сентябре 2011 г. на Генеральной ассамблее ООН, посвященной неинфекционным заболеваниям, внимание было сфокусировано на увеличении влияния БА и других неинфекционных заболеваний на глобальное здоровье, социальное благополучие и экономическое развитие [2–5].

У взрослых эпидемиология астмы оценена по программе ECRHS (The European Community Respiratory Health Survey), одобренной Международным союзом против туберкулеза и легочных заболеваний, выполненной в 54 центрах из 23 стран. По стандартизированной анкете было опрошено более 150 тыс. человек в возрасте от 20 до 44 лет [5].

Распространенность свистящего дыхания, по данным этой программы, составила в странах с низким национальным валовым доходом 13,3 %, в странах с высоким национальным доходом – 13 %, частота диагноза БА в этих странах составила соответственно 8,2 и 9,4 %, в то время, как в странах со средним валовым национальным доходом обструктивные симптомы были выявлены в 7,6 %, а диагноз астмы установлен в 5,2 % случаев. Тяжесть БА по критериям GINA у взрослых оценивалась в исследовании AIRE (The Asthma Insights and Reality) с помощью телефонного опроса пациентов, имевших установленный диагноз [7, 8].

Тяжелая персистирующая форма патологии чаще была отмечена в Восточной и Центральной Европе (32 %), наиболее редко она выявлялась в Азиатско-Тихоокеанском регионе (11 %) [7–10].

Распространенность ХОБЛ II стадии и выше (GOLD 2018), по данным исследования BOLD, среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8$ %; в т. ч. среди мужчин – $11,8 \pm 7,9$ % и $8,5 \pm 5,8$ % – среди женщин

В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ очень высока (> 20 % в Чили), в других – меньше (≤ 6 % в Мексике). Причинами такой вариабельности служат различия в образе жизни людей, их поведении и контакте с разнообразными повреждающими агентами [13–15].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает $\approx 2,75$ млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьируется: от 0,20 на 100 тыс. населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии до 80 на 100 тыс. – в Украине и Румынии. В период 1990–2000 гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом и от инсульта снизились на 19,9 % и 6,9 % соответственно, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5 %. Особенно выраженный рост смертности по причине ХОБЛ отмечается среди женщин. Предикторами летальности больных ХОБЛ служат такие факторы, как тяжесть бронхиальной обструкции, питательный статус (индекс массы тела – ИМТ), физическая выносливость по данным 6-минутного шагового теста и выраженность одышки, частота и тяжесть обострений, легочная гипертензия. Основные причины смерти больных ХОБЛ – дыхательная недостаточность (ДН), рак легкого, ССЗ и опухоли иной локализации. ХОБЛ – заболевание, которое можно предупредить и лечить. Оно характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ (согласно Глобальной инициативе по ХОБЛ – Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014) [12, 14]. Постоянное наблюдение за боль-

ными ХОБЛ и БА, дает возможность контролировать течение заболевания, эффективность проводимой терапии, корректировать лечение. Оценка контроля необходима для выбора и оценки адекватности проводимого лечения и основана на оценке симптомов, функциональных показателей, факторов риска развития обострений [14].

Одним из наиболее информативных и простых методов контроля является пикфлоуметрия.

Пикфлоуметрия (определение пиковой скорости выдоха, ПСВ) – метод диагностики и контроля за течением БА и ХОБЛ у пациентов старше 5 лет. Мониторирование ПСВ стало доступным после изобретения относительно недорогого, легкого в обращении прибора – пикфлоуметра (от английского «peak flow meter»)

Первый пикфлоуметр был разработан английским доктором В.М.Райтом в 1958 г. Прибор достаточно точно измерял значение ПСВ, но был очень громоздким и дорогостоящим. Понимая, что пикфлоуметр должен быть надежным, дешевым и легким в эксплуатации, доктор Райт возглавил специально созданную английской фирмой «Клемент Кларк» (Clement Clarke Int.) научную группу для разработки пикфлоуметра массового производства. В 1976 г. им удалось разработать модель пикфлоуметра, получившего название Мини-Райт, которая стала основой и для современных приборов [14].

Принцип действия пикфлоуметра основан на перемещении поршня внутри цилиндрического корпуса под действием воздушного потока.

Максимальное перемещение поршня фиксируется на измерительной шкале с помощью стрелочного индикатора.

Конструктивно пикфлоуметр состоит из цилиндрического корпуса со стержнем, по которому перемещается поршень с пружиной, стрелки-индикатора результатов измерений, трех цветных зональных маркеров – клипс, загубника для детей.

Диапазон измерений пиковой объемной скорости составляет от 60 до 800 л/мин. Пределы допускаемой абсолютной погрешности измерений пиковой объемной скорости в диапазоне:

– абсолютная, от 60 до 100 л/мин – ± 10 л/мин.

– относительная, от 100 до 800 л/мин, ± 10 %.

Мониторирование ПСВ руководствуется следующими положениями:

Регистрируется лучший показатель после 3 попыток выполнения форсированного маневра с паузой, не превышающей 2 сек после вдоха. Маневр выполняется сидя или стоя. Больше количество измерений выполняется в том случае, если разница между двумя максимальными показателями ПСВ превышает 40 л/мин.

ПСВ используется для оценки вариабельности воздушного потока при множественных измерениях, выполняемых в течение по меньшей мере 2 недель. Повышенная вариабельность может регистрироваться при двукратных измерениях в течение суток. Более частые измерения

улучшают оценку. Повышение точности измерений в этом случае достигается в особенности у пациентов со сниженной комплаентностью.

Вариабельность ПСВ лучше всего рассчитывается как разница между максимальным и минимальным показателем в процентах по отношению к среднему или максимальному суточному показателю ПСВ.

- Верхняя граница нормальных значений для вариабельности в % от максимального показателя составляет около 20 % при использовании 4 и более измерений в течение суток. Однако она может быть ниже при использовании двукратных измерений. Эпидемиологические исследования показали чувствительность в пределах 19 и 33 % для идентификации клинически диагностированной астмы.

- Вариабельность ПСВ может быть повышена при заболеваниях, с которыми чаще всего проводится дифференциальная диагностика астмы. Поэтому в клинической практике отмечается более низкий уровень специфичности повышенной вариабельности ПСВ, чем в популяционных исследованиях.

- Частая регистрация ПСВ на рабочем месте и вне работы важна при подозрении на наличие профессиональной астмы у пациента. В настоящее время существуют компьютерные программы по анализу измерений ПСВ на рабочем месте и вне его, для автоматического расчета эффектов профессионального воздействия.

- Показатели ПСВ должны интерпретироваться с осторожностью с учетом клинической ситуации. Исследование ПСВ более применимо для мониторинга пациентов с уже установленным диагнозом, чем для первичной постановки диагноза.

Графики пикфлоуметрического контроля оценивают по нескольким параметрам: визуально – форму графика, вычисляют показатели среднесуточной бронхиальной проходимости и суточных колебаний ПСВ, которая зависит от возраста и физического развития ребенка. В начале работы с пациентом врач ориентируется на средние значения ПСВ, полученные по номограмме: в дальнейшем – на ее индивидуальные максимальные значения, получаемые в периоде ремиссии, а у тяжелобольных – в периоде наилучшего стабильного состояния («фармакологическая» ремиссия). Показатель индивидуальной нормы у больных астмой может быть как выше, так и ниже среднего у здоровых детей, хотя у больных с астмой легкой и средней степени тяжести, он, как правило, выше среднего по номограмме.

Важным диагностическим признаком является разница между утренним и вечерним значениями ПСВ. В одних случаях (при норме или хорошо контролируемой астме) утренние и вечерние значения почти одинаковые, в других случаях сильно различаются. Это свидетельствует об изменении ПСВ в течение дня, называемом суточными колебаниями. Нормальный график ПСВ должен быть почти прямым, а графическая кривая с большими колебаниями ПСВ свидетельствует о неконтролируемой астме.

Имеется возрастное ограничение использования метода пикфлоуметрии. Дети до 4- 5 лет не могут технически правильно сделать форсированный выдох. Это является объективной причиной сложности контроля за течением заболевания и эффективностью тех или иных методов лечения у детей первых лет жизни. Большинство фирм-производителей пикфлоуметров выпускают «детские» варианты приборов со шкалой 350-400 л/мин. Потребность в них объяснима тем, что наибольший процент ошибок бывает при измерении на крайних, особенно на малых (нижних) величинах шкалы. Такие пикфлоуметры целесообразно применять у детей до 7–8 лет.

Наиболее эффективный и безопасный путь доставки лекарственных препаратов при ХОБЛ и БА – ингаляционный. Однако у разных пациентов различаются способность к обучению ингаляциям, степени координации, дыхательной недостаточности и комплаентности.

Паровые ингаляции широко распространены, поскольку их можно проводить и в домашних условиях. Использование теплого влажного воздуха открывает дыхательные пути и восстанавливает нормальное функционирование системы дыхания. Современное устройство парового ингалятора значительно упрощает проведение подобного лечения.

Виды ингаляторов. Для лечения респираторных патологий используются ингаляторы с разными принципами работы.

Таблица 1

Классификация ингаляционных приборов

Тип ингаляционного прибора	Принцип действия	Сфера применения	Используемые средства
Паровой	Испарение раствора лекарственного препарата	<ul style="list-style-type: none"> заболевания верхних дыхательных путей; косметология 	<ul style="list-style-type: none"> минеральная или морская вода; настои трав; препараты на масляной основе
Компрессорный	Распыление лекарственного средства в форме аэрозоля струей воздуха	Болезни верхних и нижних путей системы дыхания	Любые лекарства
Ультразвуковой	Преобразование действующего вещества лекарства ультразвуком	Болезни верхних и нижних путей системы дыхания	Любые лекарства, кроме антибиотиков и гормональных препаратов
Мэш–ингалятор	Превращение раствора лекарственного препарата в аэрозоль вибрирующей сеткой-мембраной	Болезни верхних и нижних путей системы дыхания	Любые лекарства

Компрессорные и мэш-ингаляторы позволяют использовать любые лекарственные средства, включая антибиотики, гормональные и иммуномодулирующие препараты.

Паровые ингаляции могут справляться с различными вирусными и бактериальными инфекциями благодаря местному воздействию в очаг воспалительного процесса. Поступающие в организм лекарственные средства попадают в отделы дыхательной системы в целостности, не растратив своих свойств. Делать ингаляции легко, поэтому их часто проводят в домашних условиях.

Паровые ингаляторы имеют простой принцип действия, основанный на испарении. Образование аэрозольной смеси производится путем нагрева воды или физиологического раствора с растворенным в ней лекарственным препаратом до температуры кипения.

В камере устройства поддерживается температура, обеспечивающая парообразование. Регулирование интенсивности образования пара производится изменением температуры воды с помощью переключателей.

Большая интенсивность образования пара создает частицы малого размера, которые предназначены для вдыхания через нос. Для того, чтобы дышать ртом, предпочтительнее крупные частички пара. Размеры отделяющихся от поверхности кипящей воды частиц пара – более 10 микрон, что затрудняет их оседание в бронхах и в альвеолах легких. Почти все они остаются в носоглотке.

Основные составные части устройства:

- сосуд для воды;
- соединительный шланг или трубка;
- объемная маска для носа и рта.

Аэродинамический метод – основан на столкновении и задержке их на пластинах так называемого «каскадного импактора». Столкновение частиц определенного диаметра с соответствующей пластиной прибора зависит от скорости воздушного потока и изменения траектории их движения. С учетом этих параметров и моделируются приборы с разным набором пластин (от 2–3 до 7–8), их особой геометрией, потоком рабочего газа, точками (cutt-off point) разделения размеров частиц и т.д.

«Золотым стандартом» считается каскадный импактор типа Andersen (ACI) с 8 пластинами в комбинации со стандартной трубкой (стандарт USP/EP), через которые подается воздух потоком от 30 до 60 л/мин. Трубка моделирует верхние дыхательные пути, имеет при этом изгиб в 90° и внутренний диаметр 17,3 мм. Все большие частицы (>10 мкм) оседают в этой трубке по инерции. Более мелкие частицы непосредственно поступают в каскадный импактор, состоящий из ряда пластин с уменьшающимися эксцентрично расположенными отверстиями, так, что воздух следует в импакторе по изогнутой траектории. Известно, что поток воздуха движется быстрее через меньшее отверстие. Скорость частиц аэрозоля увеличивается при прохождении каждого этапа, на пластинах последовательно осаждаются самые крупные из оставшихся частиц до тех пор, пока, наконец, не будут депонированы все исследуемые частицы. После прибор демонтируется и содержание вещества на каждой из пластин измеряется методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или хемилюминесценции. Большим преимуществом этого метода является то, что на каждой из пластин измеряется реальное содержание лекарственного препарата, хотя для этого и когда требуется несколько часов.

Следует отметить, что именно эта методика определения размеров частиц взята за основу Европейским стандартом по небулайзерной терапии (prEN 13544–1). Существуют и другие методы измерения частиц аэрозоля, например оптический».

«Основные требования к компрессорным небулайзерам изложены в Европейском стандарте по небулайзерной терапии «prEN 13544–1»:

50 % и более генерируемых частиц аэрозоля должны иметь размер менее 5 мкм (так называемая «респирабельная фракция»);

- остаточный объем лекарственного вещества после ингаляции – не более 1,0 мл;
- время ингаляции – не более 15 мин при объеме раствора 5,0 мл;
- рекомендуемый поток – не более 10 л/мин, давление – 2–7 бар;
- производительность – не менее 0,2 мл/мин.;
- максимальную эффективность терапии обеспечивают небулайзеры, активируемые вдохом пациента (в таких небулайзерах на пике вдоха пациента при скорости инспираторного потока 30–100 л/мин доля частиц с аэродинамическим размером менее 5 мкм достигает более 80 %) и снабженные прерывателем потока в фазе выдоха пациента;

– небулайзер должен быть протестирован на основе использования метода низкотоковой каскадной импакции – самом точном методе исследования аэродинамических частиц аэрозоля.

Показания для применения небулайзеров: лекарственное вещество не может быть доставлено в дыхательные пути при помощи других ингаляторов (например, Дорназа альфа (rhDNase). применяется с специальной небулайзерной системой);

- необходимость доставки препарата в альвеолы; инспираторный поток (поток на вдохе) менее 30 л/мин; неспособность пациента задержать дыхание более 4 с;
- нарушение сознания; необходимость использования большой дозы препарата;
- предпочтение пациента.

Первое условие выбора небулайзеров эффективности проводимой аэрозольной терапии с использованием небулайзеров связано с правильным выбором устройства. Основные требования к компрессорным небулайзерам изложены в Европейском стандарте по небулайзерной терапии «prEN 13544–1» (2001 г.):

50 % и более генерируемых частиц аэрозоля должны иметь размер менее 5 мкм (так называемая «респираторная фракция»); остаточный объем лекарственного вещества после ингаляции – не более 1,0 мл; время ингаляции – не более 15 мин при объеме раствора 5,0 мл; рекомендуемый поток – не более 10 л/мин, давление – 2–7 бар; производительность – не менее 0,2 мл/мин.; максимальную эффективность ингаляционной терапии обеспечивают небулайзеры, активируемые вдохом пациента (в таких небулайзерах на пике вдоха пациента при скорости инспираторного потока 30–100 л/мин доля частиц с аэродинамическим размером менее 5 мкм достигает более 80 %) и снабженные прерывателем потока в фазе выдоха пациента; небулайзер должен быть протестирован и сертифицирован в соответствии с Европейскими стандартами «prEN 13544–1» (2001 г.) для небулайзеров (на основе использования метода низкочастотной каскадной импакции, на современном этапе самого точного метода исследования аэродинамических частиц аэрозоля). Следует иметь в виду, что результаты тестирования приборов, согласно протоколам Comité Européen de Normalisation (CEN), *in vitro* не всегда соответствует результатам, получаемым *in vivo*.

Вторым условием эффективности использования небулайзера является правильная техника проведения ингаляции. При ингаляции лекарственных веществ через небулайзер необходимо учитывать следующие особенности: оптимальный объем наполнения камеры небулайзера должен составлять не менее 5,0 мл; для уменьшения потерь лекарственного препарата (оседания препарата на стенках камеры небулайзера) в конце ингаляции в камеру можно добавить 1 мл физиологического раствора, после чего, встряхнув камеру небулайзера, продолжить ингаляцию; при использовании недорогих и доступных лекарственных препаратов можно использовать все типы небулайзеров, но при использовании более дорогих лекарств наибольшую эффективность ингаляционной терапии обеспечивают небулайзеры, активируемые вдохом пациента (Вентури). Использование данных небулайзеров обеспечивает максимальную эффективность ингаляционной терапии.

Лечебный эффект достигается от вдыхания пара через маску ртом и носом. На сегодняшний день на рынке предлагаются несколько моделей паровых ингаляторов, превращающие воду в пар при температуре ниже 100 градусов. Это снижает вероятность разрушения используемого лекарственного препарата и возникновения ожогов.

Распространенность домашнего использования паровых ингаляторов объясняется следующими основными причинами: оказание отхаркивающего эффекта от лечения паром – разбавление слизи и открытие верхних дыхательных путей. Улучшение кровообращения в органах дыхания путем расширения сосудов под воздействием тепла. Правильная циркуляция уменьшает уровень токсинов в кровотоке и помогает уменьшить головную боль, облегчить приступ мигрени. Восстановление слизистой оболочки в носу и горле влажным горячим паром при аллергии. Снятие стресса паровыми процедурами с использованием эфирных масел. Выполнение лечебных процедур с помощью парового ингалятора имеет следующий ряд ограничений: процедуру проводить с осторожностью людям с высокой температурной чувствительностью и детям из-за риска возникновения ожогов от воздействия пара; использовать только специальные лекарственные средства на основе эфирных масел; учитывать частичную потерю лечебных свойств препаратов под воздействием высокой температуры.

Таким образом, появление и развитие современных клинических рекомендаций, а также создание специализированных координационных центров по изучению и оптимизации ингаляционной терапии (по рекомендации ERS) сделают этот вид лечения более рациональным с точки зрения доказательной медицины и, соответственно, более приемлемым для терапевтической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н. Объемная капнография: возможности применения в пульмонологической практике /В.Н. Абросимов, Ю.Ю. Бяловский., С.В. Субботин и др. // Пульмонология. 2017. Т. 27. № 1. С. 65–70.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество. 2015. 148 с.

-
-
3. Коростовцев Д.С., Брейкин Д.В. // Сравнение пиковой скорости выдоха у здоровых детей и детей, страдающих бронхиальной астмой. – Практическая медицина. – Казань, 2014. № 3 (14). URL: <http://pmarchive.ru/>, обращение 12.10.2014.
 4. Крючкова А.В., Семынина Н.М. Влияние светодиодной хромотерапии на клиническое течение бронхиальной астмы и качество жизни пациентов // Врач-аспирант. – Воронеж. 2015. № 3(70). С. 56–62.
 5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Оригинал-макет. 2017. С. 160.
 6. Семенкова Г.Г., Лозинская Ю.А., Семынина Н.М. Анализ факторов риска и распространенности бронхиальной астмы среди студентов медицинской академии в динамике // Журнал теоретической и практической медицины. – М., 2004. Т. 2. № 1. С. 42–47.
 7. Семынина Н.М., Крючкова А.В., Кондусова Ю.В., Полетаева И.А., Князева А.М., Грошева Е.С. Особенности взаимосвязи показателей качества жизни и бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой // Теоретические и прикладные вопросы науки и образования. – Тамбов, 2015. С. 112–113.
 8. Семынина Н.М., Крючкова А.В., Кондусова Ю.В., Полетаева И.А., Князева А.М., Грошева Е.С. Особенности показателей цитокинового профиля у курящих больных бронхиальной астмой // Перспективы развития науки и образования. – Москва, 2015. С. 35–36.
 9. Семынина Н.М., Чернов А.В., Дробышева Е.С., Шаповалова М.М. Оценка статуса курения у больных бронхиальной астмой молодого возраста // Врач-аспирант. – Воронеж, 2014. Т. 64. № 3.1. С. 180–186.
 10. Скворцов, В.В., Халилова У. А. Современные принципы диагностики и лечения ХОБЛ: фокус на ингибиторы ФДЭ-4. Справочник врача общей практики. 2017. № 7. С. 28–45.
 11. Федосеев Г.Б. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? Пульмонология 2015. № 25(1). С. 5–18.
 12. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. 2016.
 13. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation//Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published MAY 2014. <http://www.ginasthma.org/download.asp?intId=217>
 14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI [Электронный ресурс] / WHO workshop report. Last updated 2016. – Режим доступа: www.goldcopd.org.
 15. Murnane B., et al. Dispersing the Mists: An Experimental History of Medicine Study into the Quality of Volatile Inhalations. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2017 Jun. 30(3). P. 157–163. doi: 10.1089/jamp.2016.1357. Epub 2017 Jan 11.
 16. Thomas M., Decramer M., O'Donnell D.E. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD // Prim. Care Respir. J. 2016. Vol. 22. № 1. P. 101–111.