

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ХОХЛОВ МИХАИЛ ПАВЛОВИЧ

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО (ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРНОГО) ВОЗДЕЙСТВИЯ  
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор А.Б. Песков

Ульяновск – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1 Нерешенные проблемы фармакологического лечения заболеваний внутренних органов.....	16
1.2 Немедикаментозные методы лечения в клинике внутренних болезней .....	34
1.3 Акупунктурные вмешательства в клинике внутренних болезней .....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
2.1 Дизайн исследований.....	59
2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследования.....	71
2.3 Методика применения компьютерной электроакупунктуры в исследованиях.....	80
2.4 Методы исследования.....	83
ГЛАВА 3. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	87
3.1 Первый этап: оценка эффективности компьютерной электроакупунктуры в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих bronхиальной астмой.....	87
3.2 Второй этап: подтверждение применимости ретроспективно установленных предикторов эффективности в проспективных исследованиях..	114
ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ .....	141
4.1 Первый этап: оценка эффективности компьютерной электроакупунктуры в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких .....	141
4.2 Второй этап: проверка применимости ретроспективно установленных предикторов эффективности в проспективных исследованиях .....	152

ГЛАВА 5. ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ .....	170
5.1 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений у пациентов, страдающих бронхиальной астмой .....	170
5.2 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких .....	175
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	182
ВЫВОДЫ .....	199
РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ .....	201
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	203
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	205

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Согласно Указу Президента «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года», к основным задачам развития здравоохранения РФ, наряду с повышением качества оказания медицинской помощи населению, относятся разработка, внедрение и применение новых медицинских технологий [128]. Необходимость этого обусловлена в том числе и сохраняющимися нерешенными вопросами лечения распространенных заболеваний внутренних органов, оказывающих негативное влияние на продолжительность жизни и ее качество [33, 51, 101, 184].

Современные подходы к лечению большинства заболеваний внутренних органов предполагают использование преимущественно фармакологических препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью [63, 86, 95]. Применение последних повышает качество жизни пациентов, замедляет прогрессирование патологического процесса, уменьшает риск развития осложнений и инвалидизации [35, 304]. Однако длительный и/или высокодозовый прием фармакологических препаратов сопряжен с рядом нерешенных по настоящее время проблем, в том числе с ятрогенными нежелательными явлениями (НЯ) и рефрактерностью к проводимой терапии [99, 194]. Разумной альтернативой фармакологическим воздействиям представляются десятилетиями обсуждаемые в научных и публичных литературных источниках немедикаментозные вмешательства [61, 75, 198], среди которых значимое место принадлежит акупунктуре и ее модификациям.

Акупунктура (иглоукалывание) – древнейший метод лечения разнообразных патологических состояний и заболеваний, в том числе заболеваний внутренних органов. История метода, по оценкам разных авторов, насчитывает от трех до пяти тысяч лет [62, 125, 238]. Распространение акупунктуры в странах Европы и Америки послужило толчком к ее модификации:

предложен целый ряд теорий механизма действия с позиции современной медицины; определены показания и противопоказания к назначению; разработаны новые модификации способов воздействия на биологически активные точки (БАТ); подготовка специалистов по акупунктуре (рефлексотерапии) проводится во многих зарубежных и российских университетах [117, 250, 254]. Акупунктура и ее модификации быстро и широко вошли в практику «некитайских» клиник [164], несмотря на отсутствие этих методик в протоколах и стандартах лечения заболеваний внутренних органов, которое связано с их так называемой «бездоказательностью».

Многочисленные попытки оценить эффективность акупунктурных вмешательств с позиций доказательной медицины (ДМ) привели к противоречивым результатам. Результаты ряда исследований подтвердили положительный клинический эффект от применения акупунктуры при различных заболеваниях внутренних органов [62, 197, 307], тогда как данные других авторов свидетельствуют об отсутствии эффективности или даже потенциальном вреде метода [202, 303].

Противоречие многовекового позитивного опыта применения акупунктуры и отрицательных результатов ряда современных исследований является основанием для анализа причин этого несоответствия.

Проведение рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в отношении рефлексотерапевтических воздействий сопряжено с методологическими сложностями, связанными с особенностями акупунктурного вмешательства, а именно с технической невозможностью его точной воспроизводимости [121, 202, 162]. Современная модификация акупунктуры – компьютерная электроакупунктура (КЭАП) – позволяет унифицировать воздействия на БАТ и настраивать параметры стимуляции. Методика разработана специалистами Ульяновского государственного университета совместно с ЗАО «МИДАУС» в 1999 году. Значимым методологическим аспектом КЭАП, по сравнению с традиционной акупунктурой, является настройка параметров стимуляции и нивелирование значения точности попадания иглы в БАТ,

поскольку электрическая стимуляция захватывает окружающий участок ткани [72, 102]. Таким образом, технические характеристики КЭАП обеспечивают воспроизводимость акупунктурного вмешательства, что делает возможным изучение эффектов акупунктуры методами ДМ.

Однако КЭАП, как и любое акупунктурное вмешательство, относится к лечебным воздействиям с незначительной специфической активностью, к так называемым малым воздействиям (МВ), для изучения которых требуется большая выборка пациентов [89]. Данный факт, а также невозможность использовать плацебо-контроль при изучении эффектов акупунктурных вмешательств требуют особых подходов к организации доказательных работ в этой области. Кроме того, неизученность механизмов лечебного эффекта акупунктуры также является фактором, ограничивающим применение метода в комплексной терапии заболеваний внутренних органов.

Большое количество исследований по изучению эффективности классической акупунктуры и её модификаций проведено у пациентов, страдающих бронхообструктивными заболеваниями [165, 296]. Данный факт на фоне широкой распространенности и высокого риска рефрактерности к фармакологической терапии обуславливает целесообразность изучения эффективности новой модификации акупунктуры в лечении этих заболеваний.

#### Степень разработанности темы исследования

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются широко распространенными заболеваниями, течение которых характеризуется снижением качества жизни пациентов и высоким риском инвалидизации [182, 269]. Несмотря на достижения медикаментозной терапии этих заболеваний, существенная часть пациентов может быть рефрактерна к традиционной терапии [225, 261]. Учитывая экономическое бремя бронхообструктивных заболеваний, актуальным становится повышение

эффективности лечения у этой группы пациентов, в том числе и путем включения в программу терапии немедикаментозных лечебных методик [77].

Акупунктура и её модификации применяются в лечении бронхообструктивных заболеваний, однако их применение ограничено из-за отсутствия убедительных доказательств их эффективности. Большая часть исследований эффективности акупунктуры при БА и ХОБЛ не отвечают требованиям ДМ, и их результаты не могут быть основанием для принятия клинических решений [259, 273]. Требуются новые подходы к организации проведения исследований по обоснованию применения акупунктурных вмешательств при бронхообструктивных заболеваниях.

Проведение ряда исследовательских работ подтвердило эффективность КЭАП в лечении некоторых заболеваний внутренних органов, в том числе и бронхообструктивных заболеваний [47, 102, 153], тем не менее ограничение применения метода связано, прежде всего, с недостаточным количеством исследований в направлении поиска предикторов его эффективности. Представляется актуальным систематизация накопленных данных в течение многолетнего применения КЭАП.

Вероятность развития побочных эффектов акупунктурных вмешательств активно обсуждается, однако нет единого мнения о степени безопасности метода [208, 274], а данные о безопасности применения КЭАП в литературных источниках отсутствуют полностью. Изучение частоты, структуры и тяжести НЯ при использовании КЭАП в лечении БА и ХОБЛ является важным для обоснования включения КЭАП в комплексную терапию этих заболеваний.

Настоящая работа посвящена разработке системы оценки эффективности КЭАП в комплексном лечении пациентов, страдающих БА и ХОБЛ. Результаты этой работы должны помочь в организации и проведении исследований по оценке эффективности, поиску предикторов эффективности и, финально, алгоритмизации применимости КЭАП для других заболеваний внутренних органов.

## Цель исследования

Разработать систему оценки эффективности компьютерной электроакупунктуры в комплексном лечении пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

## Задачи исследования

1. Оценить влияние применения КЭАП в комплексной терапии случайно отобранных пациентов с БА на клинически значимые показатели объективного состояния (показатели функции внешнего дыхания (ФВД), расход лекарственных препаратов).

2. Оценить влияние применения КЭАП в комплексной терапии случайно отобранных пациентов с ХОБЛ на клинически значимые показатели объективного состояния (ФВД, выраженность одышки (по опроснику mMRC)).

3. Изучить влияние клинических характеристик пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, на эффективность КЭАП.

4. Изучить диагностическое значение динамики электрического сопротивления БАТ в ходе применения КЭАП, в прогнозировании клинического эффекта лечебного вмешательства в комплексной терапии пациентов с БА и ХОБЛ.

5. Проанализировать частоту, тяжесть и структуру НЯ при применении КЭАП в комплексной терапии пациентов с БА и ХОБЛ.

6. Разработать и апробировать систему организации клинических исследований для обоснования применения КЭАП в комплексной терапии пациентов с БА и ХОБЛ.



## Научная новизна

Проведена оценка влияния применения КЭАП в комплексной терапии случайно отобранных пациентов с БА на показатели ФВД (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)) и расход лекарственных препаратов.

Проведена оценка влияния применения КЭАП в комплексной терапии случайно отобранных пациентов с ХОБЛ на показатели ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ) и выраженность одышки (по опроснику mMRC).

Установлено, что клиническими предикторами эффективности КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА, являются аллергическая или смешанная форма заболевания, значение показателя прогнозируемой эффективности лечения (ППЭЛ) в интервале 0...1; клиническими предикторами эффективности КЭАП в лечении пациентов, страдающих ХОБЛ, являются обострение заболевания и ППЭЛ в интервале 0...1.

Рассчитаны вероятности положительного клинического эффекта КЭАП в зависимости от наличия у пациентов предикторов эффективности КЭАП.

Проведен анализ частоты, тяжести и структуры НЯ при лечении КЭАП пациентов, страдающих БА и ХОБЛ. Показано отсутствие достоверных различий в частоте, тяжести и структуре НЯ у пациентов, получавших КЭАП на фоне фармакологической терапии, и пациентов, получавших изолированную фармакологическую терапию. Определены частота, тяжесть и структура НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП.

Предложены и апробированы новые методические подходы к организации клинических исследований по изучению эффективности КЭАП в комплексной терапии заболеваний внутренних органов, в частности, БА и ХОБЛ. Продемонстрировано, что последовательное выполнение «уточняющих» исследований улучшает возможности определения предикторов эффективности применения КЭАП.

Впервые разработан способ отбора пациентов, страдающих заболеваниями внутренних органов, для лечения методом КЭАП (заявка на изобретение № 2023104106 от 21 февраля 2023 года).

Впервые на основании анализа динамики электрического сопротивления (ЭС) БАТ разработан способ прогнозирования эффективности лечения БА методом КЭАП (патент РФ на изобретение № RU 2384294 С1, приоритет от 5 ноября 2008 года).

### Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены теоретические представления о целесообразности применения КЭАП в комплексной медикаментозной и немедикаментозной терапии БА и ХОБЛ. Для обоснования применения КЭАП предложено проведение двух последовательных этапов клинических исследований. На первом этапе осуществляется оценка эффективности КЭАП у случайно отобранных пациентов и анализ влияния клинико-демографических характеристик на эффективность КЭАП. На втором этапе проводится проверка ретроспективно выявленных предикторов эффективности КЭАП.

Выявлены предикторы эффективности КЭАП в комплексной терапии пациентов, страдающих БА и ХОБЛ. У пациентов, страдающих БА, предикторами эффективности КЭАП являются аллергическая или смешанная форма заболевания, значение ППЭЛ в пределах от 0 до 1; у пациентов с ХОБЛ – фаза обострения заболевания, значение ППЭЛ в пределах от 0 до 1. При отборе пациентов, страдающих заболеваниями внутренних органов, на лечение КЭАП следует учитывать сочетание имеющихся у пациентов предикторов эффективности, что позволяет повысить эффективность лечебного воздействия.

Показано, что для прогнозирования эффективности КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, целесообразно проведение двух пробных сеансов КЭАП с регистрацией исходного и конечного ЭС БАТ. Это позволяет рассчитать ППЭЛ по формуле, разработанной в ходе исследования. Определены

чувствительность и специфичность ППЭЛ для прогнозирования позитивного эффекта КЭАП при лечении пациентов, страдающих БА и ХОБЛ.

Установлена вероятность положительного эффекта от применения КЭАП у случайно отобранных пациентов, страдающих БА и ХОБЛ.

Показано, что отрицательная клиническая динамика у случайно отобранных пациентов регистрировалась в 6,1 % случаев. Наличие у пациента ППЭЛ  $<0$  ассоциируется с увеличением риска отрицательной динамики от применения КЭАП (в 73,2 % случаев). Включение КЭАП в комплексную терапию БА и ХОБЛ не ассоциируется с увеличением количества и не влияет на тяжесть и структуру НЯ. Зарегистрированные НЯ, вероятно связанные с применением КЭАП, имели легкую степень тяжести, не требовали отмены лечения, и их частота не превышала 2,5 случая на 100 человек (при лечении пациентов, страдающих ХОБЛ).

#### Методология и методы исследования

Настоящее диссертационное исследование базируется на анализе научной литературы, посвященной изучению проблем фармакологической терапии БА и ХОБЛ, возможностей немедикаментозного лечения, эффектов акупунктуры и ее модификации – КЭАП, особенностей практического применения акупунктуры (определение места, способа и момента раздражения). В ходе работы было организовано и проведено 7 исследований с общим количеством пациентов – 491, из них 249 пациентов с БА и 242 – с ХОБЛ. В ходе каждого исследования проводили: сбор жалоб и анамнеза заболевания, общеклиническое обследование, инструментальное исследование (спирография); у пациентов, страдающих БА, проведена оценка объема противоастматической терапии, а у пациентов с ХОБЛ – оценка выраженности одышки с помощью опросника mMRC. Полученные данные обработаны с помощью корректных методов статистического анализа.

## Положения, выносимые на защиту

1. Включение КЭАП в комплексное лечение пациентов с БА и ХОБЛ потенцирует эффект медикаментозной терапии, что проявляется положительной динамикой общепризнанных клинически значимых параметров объективного состояния. У пациентов с БА верифицированная с помощью объективных тестов положительная клиническая динамика в результате применения КЭАП зарегистрирована в 65 % случаев, у пациентов с ХОБЛ – в 35 %.

2. Некоторые клинические характеристики пациентов, имеющие прогностическую значимость в оценке эффективности КЭАП, могут быть использованы для стратификации пациентов, в лечении которых предполагается использование КЭАП: у пациентов, страдающих БА, – аллергическая или смешанная формы заболевания, ППЭЛ в интервале 0...1; у пациентов, страдающих ХОБЛ, – обострение заболевания, ППЭЛ в интервале 0...1.

3. Включение КЭАП в комплексную терапию пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, не влияет на структуру и тяжесть НЯ и не сопровождается увеличением частоты их развития. Частота НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП, составляет в среднем  $0,67 \pm 0,08$  случая на пациента.

4. Для обоснования эффективности применения КЭАП у пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, целесообразно планирование и проведение исследований, состоящих из двух последовательных этапов. Целью первого этапа является оценка эффективности у случайно отобранных пациентов, страдающих определенным заболеванием внутренних органов, а также поиск потенциальных предикторов эффективности КЭАП на основании исходных клинико-демографических характеристик пациентов. В исследованиях второго этапа проводится проверка ретроспективно установленных предикторов эффективности КЭАП. Двухэтапная организация исследований по оценке эффективности КЭАП позволяет выделить целевые когорты пациентов для дальнейшего эффективного лечения данным способом.

## Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности данных, представленных в диссертации, определяется достаточным объемом выборки пациентов, использованием современных клиничко-инструментальных методов исследования. При обработке данных применялись корректные методы статистической обработки. Материалы диссертационной работы были представлены на юбилейной Российской научной конференции, посвященной 175-летию С. П. Боткина (Санкт-Петербург, 2007), Всероссийской научно-практической конференции «Байкальские чтения – 4» (Улан-Удэ, 2010), VII Российской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодежи «Модниковские чтения» (Ульяновск, 2011), XLVI межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Повышение качества и доступности медицинской помощи – стратегическое направление развития здравоохранения» (Ульяновск, 2011), IV Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2011), Всероссийской конференции с международным участием «Экологическая физиология и медицина: наука, образование, здоровье населения» (Ульяновск, 2012), VII электронной Российской научно-практической конференции с международным участием «Высшее сестринское образование в системе российского здравоохранения» (Ульяновск, 2013), 56-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Национальные проекты: новое качество жизни для всех поколений» (Ульяновск, 2021), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования и науки» (Тамбов, 2023), XX International Scientific and Practical Conference «Interdisciplinary Research: Past Experience, Present Opportunities, Future Strategies» (Мельбурн, Австралия, 2023), 58-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Здоровье в 21 веке – ответственность каждого» (Ульяновск, 2023).

## Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница (г. Ульяновск), ГУЗ «Городская поликлиника № 5» (г. Ульяновск), ООО «Медицинский центр «ЛазерМед»» (г. Ульяновск).

Результаты исследования используются в учебном и лечебном процессах на клинических базах кафедры последипломного образования и семейной медицины ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

## Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 34 научных работ, включающих 12 статей, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ, получен; 1 патент на изобретение.

## Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования. Произведена разработка дизайна работы совместно с научным консультантом, доктором медицинских наук, профессором Песковым Андреем Борисовичем. Автором сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, проанализирована литература по изучаемой проблеме, осуществлен скрининг и обследование пациентов, лечение методом КЭАП. На основании полученных результатов проведена статистическая обработка данных, формирование выводов и практических рекомендаций. Результаты исследования были неоднократно представлены автором на международных и российских конференциях.

### Соответствие специальности

Настоящее диссертационное исследование соответствует научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

### Структура и объем работы

Диссертация изложена на 239 страницах машинописного текста, включает в себя введение, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 75 таблицами и 46 рисунками, разработана одна формула. Список литературы включает 308 источников, из них 154 – отечественных и 154 – зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Нерешенные проблемы фармакологического лечения заболеваний внутренних органов

#### 1.1.1 Стандарты лечения заболеваний внутренних органов – проекция на практическое здравоохранение

Сохранение здоровья человека – первоочередная задача любого социально зрелого общества. Значимая часть этой задачи – борьба с наиболее опасными и распространенными заболеваниями – входит в группу глобально актуальных социальных проблем [134] и характеризуется «планетарным масштабом проявления и возможностью решения лишь совместными усилиями всего человечества» [30].

Для обозначения заболеваний, представляющих наибольшую угрозу здоровью населения и наносящих значительный ущерб обществу, связанный с потерей трудоспособности, большими экономическими затратами на профилактику, лечение и реабилитацию, используют термин «социально значимые заболевания» [71, 74]. Разработка и апробация подходов к диагностике и лечению таких заболеваний являются основой глобальных медицинских исследовательских программ, результатом которых становятся клинические рекомендации, определяющие врачебную тактику абсолютного большинства специалистов [215, 228].

В современных международных рекомендациях по лечению заболеваний внутренних органов наибольшее внимание уделяется возможностям применения лекарственных препаратов, или, иначе, фармакологических агентов, – «фармакологического лечения» [70]. В свою очередь термин «фармакологическая доктрина» (от латинского *doctrina* – учение, наука, обучение, образованность)



включает концепцию и принципы применения фармакологических препаратов в лечении того или иного заболевания [65, 135].

В большинстве стран клинические рекомендации определяют протоколы организации медицинской помощи. Таким образом, осуществляется трансляция результатов научных исследований в практическую деятельность врачей. Многие протоколы лечения учитывают клинико-экономические аспекты оказания медицинской помощи [110, 215, 228, 237].

Наряду с термином «клинические рекомендации», в медицине используется термин «протоколы лечения и диагностики (ведения пациента)». Трактовки этих терминов мало отличаются друг от друга, и большинство авторов считают эти термины синонимами. Существует множество вариантов интерпретации понятия «клинические рекомендации», тем не менее, большинство из них однонаправленно отражают цель применения клинических рекомендаций в практическом здравоохранении – помощь врачу в принятии правильных клинических решений в определенных клинических ситуациях [43, 53, 92, 104].

«Субстратом» создания клинических рекомендаций и протоколов курации пациентов является необходимость систематизации значительного объема информации о новейших научных достижениях, результатах клинических исследований.

Алгоритмы лечения и диагностики использовались врачами на протяжении всей истории врачевания, однако научная медицина берет свое начало лишь с первой половины XIX века. Именно в этот период впервые были применены количественные методы оценки эффективности лечения. В 1835 году французский врач Пьер Луи в своей работе опроверг догматические представления о пользе кровопускания при воспалении легких на основании сравнения исходов лечения в различных группах пациентов, а в 1840 году его соотечественник Луи-Доминик-Жюль Гавар сформулировал принципы современной медицинской статистики [18, 217, 247, 284].

Принципиально значимым этапом формирования алгоритмов ведения пациентов явилось развитие контролируемых исследований в медицине. Первой

подобной работой считается изучение эффекта стрептомицина при лечении пациентов, страдающих туберкулезом, в 1948 году. Испытание было организовано с применением теперь уже естественных рандомизации и статистического анализа [284]. Тем не менее в течение XX века аргументация применения многих новых методик лечения сводилась к соотношению патогенеза заболеваний и механизма действия лечебного вмешательства. Неудивительно, что впоследствии результаты РКИ доказывали неэффективность тех или иных методов лечения. Например, в 50-х годах XX века широко было распространено мнение, что применение антагонистов витамина К при тромбозе коронарных артерий является теоретически оправданным. Это предположение подтверждали результаты ряда клинических исследований, свидетельствовавших о положительном влиянии применения этих препаратов на выживаемость пациентов с инфарктом миокарда. Однако результаты нескольких проведенных РКИ опровергли эту теорию [18, 264].

Подобные заключения убедили медицинскую общественность в необходимости проведения РКИ для оценки эффективности лечебных вмешательств [29, 239]. Более того, стало очевидно, что для заключения об эффективности того или иного вмешательства зачастую необходимо проведение нескольких РКИ, организованных с учетом различных клинических ситуаций. На сегодняшний день интеграционные аналитические методы (систематические обзоры и метаанализы), включающие обобщение и статистический анализ нескольких РКИ, находятся на вершине иерархии доказательной медицины [28, 67, 147, 234]. И именно ДМ является общепризнанной технологией формирования клинических рекомендаций во всем мире [15, 26, 136, 285].

Как правило, протоколы разрабатывают научно-медицинские и профессиональные сообщества [104]. Возможность беспрепятственного ознакомления врачей с клиническими рекомендациями и протоколами по лечению и диагностике обеспечивает портал Guidelines International Network, являющийся своеобразным банком интернациональных рекомендаций [106].

Еще более алгоритмизированной формой интерпретации фармакологической доктрины для практического здравоохранения являются медицинские стандарты. В стандарте формализованно описан объем медицинской помощи, который должен быть обеспечен пациенту с конкретной нозологией или в конкретной клинической ситуации. Для этого в стандарте обозначается модель пациента и факторы, влияющие на тактику курации, с четким описанием содержания каждого из возможных клинических вариантов. Принципиально важной особенностью стандартов, в частности в России, является обязательность их исполнения для врачей, работающих по программе реализации государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи [96, 133].

Таким образом, важнейшей целью стандартизации в медицине следует признать обеспечение оказания медицинской помощи с учетом современных научно-технических знаний, рациональности использования имеющихся ресурсов и создания системы оценки качества оказываемых медицинских услуг.

Особое значение придается разработке руководств по диагностике и лечению заболеваний с высокой социальной значимостью, характеризующихся широкой распространенностью в популяции и значительным социально-экономическим ущербом [71, 94].

#### 1.1.2 Современные принципы лечения внутренних болезней: поставленные цели и возможности (на примере фармакотерапии хронической обструктивной болезни лёгких и бронхиальной астмы)

Современная концепция фармакологического лечения ряда заболеваний внутренних органов дает возможность значимо улучшать качество жизни пациентов и клинический прогноз [22, 74]. Результаты многочисленных клинических исследований способствуют внедрению в клиническую практику новых технологий, позволяющих замедлять прогрессирование заболеваний и отсрочивать развитие тяжелых, в том числе летальных, осложнений (например, применение  $\beta$ -блокаторов при хронической сердечной недостаточности (ХСН),

ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при диабетической нефропатии, ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при БА). Расширены показания для долгосрочного, а в ряде случаев и пожизненного приема определенных лекарственных препаратов [60, 124]. Для многих заболеваний разработаны и апробированы международные и национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению [215, 228].

Несмотря на принципиально различный патогенез заболеваний внутренних органов, а соответственно, и разнообразность методик курации пациентов, все современные доктрины лечения имеют общие характерные черты и, прежде всего, несомненное превалирование медикаментозных (фармакологических) методик лечения над немедикаментозными [105, 146]. Следует отметить, что во многих протоколах лечения под немедикаментозным лечением понимается исключительно лечебное питание и/или особенности двигательного режима [140, 215]. Кроме того, на сегодняшний день выделяют как минимум две цели фармакотерапии заболеваний внутренних органов, таким образом и классифицируя лечебные вмешательства: устранение тягостных для пациента симптомов заболевания (симптоматическая терапия); снижение риска осложнений и продление жизни пациента (патогенетическая терапия) [60].

Более подробно рассмотрим подходы к фармакологической терапии заболеваний внутренних органов на примере ХОБЛ и БА.

БА и ХОБЛ относятся к заболеваниям внутренних органов, течение которых сопровождается высокой социальной нагрузкой [225, 227]. Так, распространенность БА среди взрослого населения в Российской Федерации составляет от 6,9 % до 12 % [6, 40, 182], а в мире этим заболеванием страдают, по разным оценкам, от 130 млн до около 348 млн человек [40, 117, 225]. Ежегодно от БА умирают до 260 тыс. человек, причем Российская Федерация входит в перечень стран с высокой смертностью от БА [40]. Кроме того, БА входит в число десяти главных неинфекционных хронических заболеваний, являющихся основной причиной смерти в среднем и пожилом возрасте [20]. По расчетам

некоторых авторов, к 2025 году ожидается увеличение числа пациентов, страдающих БА, до 400 млн человек [50, 87].

Широкая распространенность БА сочетается с высокой медико-социальной нагрузкой. По данным Всемирной организации здравоохранения, БА входит в тридцатку заболеваний с самым высоким показателем DALY (Disability Adjusted Life Year – «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), что составляет 1 % от общего всемирного ущерба от болезней [83, 290]. Данный показатель учитывает годы жизни, потерянные в связи с состоянием здоровья и из-за преждевременной смерти [24, 149, 289]. Экономические затраты, связанные с астмой, достаточно высоки [288] и превышают таковые при туберкулезе и ВИЧ/СПИД, вместе взятых [46, 118, 301].

Для современной концепции лечения БА характерны все вышеописанные тенденции фармакотерапии заболеваний внутренних органов. Однако, наряду с общими признаками, противоастматической терапии присущ ряд существенных особенностей: 1. В распоряжении врачей имеется общепризнанная глобальная программа по ведению пациентов, страдающих БА, а проведение значительного числа исследований по оценке эффективности противоастматических препаратов делает необходимым ежегодное обновление этих клинических рекомендаций; 2. Базисные противоастматические препараты обладают выраженным дозозависимым эффектом, что наряду с комбинированием лекарственных препаратов других групп и нефармакологическими лечебными вмешательствами структурирует ступенчатость противоастматической терапии в зависимости от степени тяжести заболевания; 3. Обратимый характер патоморфологических изменений в бронхиальном дереве при БА позволяет предположить в том числе эффективность немедикаментозных лечебных вмешательств в рамках комбинированной терапии. Это частично подтверждается большим разнообразием применяющихся при БА немедикаментозных методов лечения; 4. Широкая распространенность БА среди детей и лиц трудоспособного возраста в сочетании с высокой стоимостью фармакологического лечения делает задачу

повышения клинико-экономической эффективности противоастматической терапии высокоактуальной.

Именно эти специфические характеристики современного противоастматического лечения дают значимые основания для потенциальной реализации программ усовершенствования немедикаментозных технологий лечения, что, соответственно, делает необходимым более детальное рассмотрение современных рекомендаций по лечению именно БА.

Основным документом, регламентирующим принципы диагностики и лечения БА, является руководство Global Initiative for Asthma (GINA) («Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы») [22, 108, 216, 225]. В России к аналогу GINA можно отнести «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы» [108]. Целью терапии БА, согласно этим документам, является контроль течения заболевания – нивелирование клинических проявлений (поддержание качества жизни на определенном уровне) и снижение риска неблагоприятных исходов [132, 216]. Указанные цели соответствуют двум обозначенным выше уровням лекарственной терапии – симптоматической и патогенетической.

Тем не менее, учитывая специфику течения БА, среди противоастматических фармакологических препаратов, согласно GINA, выделяют препараты для оказания неотложной помощи, которые применяются для купирования симптомов затрудненного дыхания. Учет расхода этих препаратов используется в качестве оценки контролируемости БА. Сокращение или прекращение приема препаратов неотложной помощи является целью противоастматической терапии. Кроме того, выделяют группу препаратов, используемых для контроля над симптомами БА. Они применяются регулярно и снижают риск ухудшения течения и обострений БА [216].

Целями лечения БА являются достижение и поддержание контролируемости клинических проявлений заболевания, а также профилактика обострений, фиксированной обструкции бронхов и минимизация риска развития нежелательных эффектов от проводимой терапии [225].

В зависимости от степени контролируемости БА выделяют 5 ступеней терапии БА. При сохранении контроля БА в течение 3 месяцев интенсивность терапии может быть снижена, а при неудовлетворительном контроле – повышена [225].

Первая ступень подразумевает использование только препаратов, купирующих симптомы. К таким препаратам относятся, прежде всего,  $\beta$ -агонисты короткого действия (КДБА) – сальбутамол, КДБА, бриканил и т. д. При этом предпочтительной терапией для купирования симптомов является комбинация низких доз ИГКС с КДБА (будесонид + формотерол или беклометазон + сальбутамол) [108].

Однако применение терапии первой ступени рекомендовано только для пациентов с очень редкими дневными симптомами, с отсутствием ночных симптомов и сохраненной нормальной функцией легких [216].

В рамках второй ступени к короткодействующим бронходилататорам добавляют низкие дозы препаратов для длительного контроля. Основной группой препаратов для длительного контроля БА являются ИГКС. Предпочтительной терапией для купирования симптомов на второй ступени также остается комбинация низких доз ИГКС и КДБА [196, 248]. Согласно результатам некоторых исследований, прием низких доз ИГКС нивелирует симптомы БА, повышает функцию легких, уменьшает риск развития обострений и смертельных исходов, а также число госпитализаций (уровень доказательности А) [216]. Альтернативой для назначения считаются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) и низкие дозы теофиллина. Однако они значимо менее эффективны по сравнению с ИГКС [124].

Третья ступень подразумевает два основных варианта терапии – сочетание КДБА с низкими дозами ИГКС и с длительно действующими  $\beta$ -агонистами (ДДБА), или применение комбинации низких доз ИГКС/формотерола как средства для купирования приступа бронхообструкции и поддерживающей терапии, подразумевающей регулярный прием – концепция «единого ингалятора». Другие варианты третьей ступени терапии: повышение ИГКС до

средних доз, сочетание низких доз ИГКС с длительно действующими антихолинергиками (ДДАХ) (тиотропий бромида), или с АЛР, или с теофиллинами замедленного высвобождения – уступают по своей эффективности сочетанию ИГКС/ДДБА [17, 222].

Четвертая ступень включает себя следующие варианты: поддерживающая терапия в средних дозах ИГКС в сочетании с ДДБА; фиксированная комбинация низких или средних доз ИГКС с ДДБА и ДДАХ. В качестве терапии неотложной помощи рекомендуется применение комбинации низких доз ИГКС с формотеролом. К другим вариантам четвертой ступени терапии БА относятся применение добавления тиотропия бромида к ИГКС/ДДБА, высокие дозы ИГКС в сочетании с АЛР, а также высокие дозы ИГКС в сочетании с теофиллинами замедленного высвобождения. Применение АЛР и теофиллинов с замедленным высвобождением уступает по эффективности основным вариантам терапии данной ступени.

Пятая ступень характеризуется самой высокой фармакологической нагрузкой и применяется при персистирующей БА и ее обострениях. В рамках этой ступени дополнительно с комбинацией высоких доз ИГКС и ДДБА допускают применение других лечебных методик: системных глюкокортикостероидов (сГКС), анти-IgE-терапии (омализумаб и др.), бронхопластики [173]; лечение, назначение которого определяется результатами анализа мокроты [159, 192, 243] или результатов определения фракции NO в выдыхаемом воздухе [159, 218]. Кроме того, пятая ступень включает в себя вариант лечения тройной комбинацией: ИГКС (высокие дозы)/ДДБА/ДДАХ.

У взрослых пациентов с плохим контролем БА или с частыми обострениями допускается применение низких доз (не более 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон) пероральных форм глюкокортикостероидов (ГКС).

Еще одним вариантом ведения пациентов пятой ступени лечения БА является бронхиальная термопластика. Однако до настоящего времени в отношении этой манипуляции отсутствует достаточная доказательная база и информация по долгосрочным эффектам [243].



Терапия обострений БА, согласно GINA и Российским клиническим рекомендациям, предполагает использование КДБА, раннее применение сГКС, контролируемое введение кислорода [108, 226].

Предложенная ступенчатая противоастматическая терапия демонстрирует общие тенденции современных фармакологических доктрин заболеваний внутренних органов – увеличение фармакологической нагрузки на организм пациента по мере усиления тяжести заболевания, а также отдельный алгоритм медицинской помощи при нестабильном течении заболевания [225].

Таким образом, главным компонентом базисной противоастматической терапии являются ИГКС, которые обладают выраженной противовоспалительной активностью при любой степени тяжести БА [140, 223]. Их регулярное применение позволяет добиться обратного развития воспаления в слизистой оболочке бронхов, снизить их гиперреактивность, что сопровождается урежением приступов удушья, способствует контролируемости БА, уменьшая частоту обострений и госпитализаций связанных с БА [19,20, 152, 160, 280, 294]. Согласно результатам некоторых исследований, при анамнезе БА не более 2–4 лет применение ИГКС даже в низких дозах позволяет значимо повысить показатели ФВД [199, 276, 291]. У пациентов с профессиональной БА раннее назначение ИГКС повышает вероятность восстановления [236].

ДДБА, АЛР уменьшают выраженность симптомов БА, снижают частоту обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией (монтелукаст). Кроме того, подтвержден эффект этой группы препаратов у пациентов с «аспириновой» БА и при БА физического усилия [20]. Применение АЛР в комбинации с ИГКС позволяет уменьшить дозу стероидов и улучшить контроль БА [9, 21]. Однако такая комбинация уступает по эффективности комбинации ИГКС с ингаляционными  $\beta$ -агонистами [9, 187, 214, 275, 292]. Доказано, что эффективность АЛР, теофиллинов и кромонов ниже таковой у ИГКС [172, 181, 190, 205, 241, 282].

Ведутся исследования по поиску дополнительных методов лечения тяжелой БА. К одному из таких методов относится использование моноклальных

гуманизированных антител, относящимся к классу IgE (омализумаб, тралокинумаб и др.) [37, 201, 189, 252]. Данные клинических исследований достоверно показывают, что лечение омализумабом сопровождается снижением клинических проявлений, риска обострений и связанных с БА госпитализации, на фоне уменьшения доз ИГКС, улучшения параметров ФВД и качества жизни пациентов [37, 54, 271, 287].

Таким образом, именно результаты РКИ эффективности лекарственных препаратов, как показано на примере противоастматических препаратов, лежат в основе современных клинических рекомендаций. При этом в качестве конечных точек, как правило, выступают не жесткие конечные точки (общая смертность, смертность от конкретных заболеваний, вероятность возникновения тяжелых осложнений, влияющих на продолжительность жизни пациента), а мягкие, характеризующиеся изменением субъективного состояния пациента, функциональных показателей, частоты госпитализаций, динамики лабораторных параметров и т. д. Более того, в некоторых РКИ, особенно при небольших выборках, недостаточном периоде наблюдения или предполагаемом малом числе изучаемых исходов, могут применяться комбинированные (композитные) конечные точки, состоящие из множества конечных точек, которые объединяются в новый единый исход, оцениваемый по заранее оговоренному алгоритму [243].

Широкое внедрение в практику новых противоастматических препаратов в 90-х годах XX века позволило улучшить прогноз: только с 1990 по 2010 год смертность от БА в мире снизилась среди мужчин с 25 до 13, а среди женщин с 17 до 9 больных на 100 тыс. человек в год [83, 220]. Следовательно, современные принципы фармакотерапии БА позволяют добиться улучшения не только качества жизни пациентов, но и прогноза заболевания. Однако снижение смертности от БА и улучшение качества жизни не сопровождаются снижением заболеваемости БА, и в некоторых странах число пациентов, страдающих БА, продолжает увеличиваться [20].

ХОБЛ – длительно прогрессирующее заболевание, последствия которого характеризуются инвалидностью, ограничением физических возможностей

человека, а нередко и летальным исходом. По данным ВОЗ, ХОБЛ входит в перечень 15 наиболее распространенных причин смерти. Важнейшим фактором, обуславливающим высокую смертность от ХОБЛ, является очень частая диагностика заболевания на поздних стадиях, характеризующихся необратимыми патологическими процессами в бронхах [31, 145, 229, 231].

Целями лечения ХОБЛ являются устранение симптомов, улучшение качества жизни, замедление прогрессирования заболевания, профилактика обострений и снижение смертности [109].

Объем терапии определяется тяжестью течения ХОБЛ, при этом неотъемлемой частью лечения каждого пациента являются препараты неотложного лечения – бронходилататоры короткого действия ( $\beta$ -адреномиметики, антихолинергетики). Кроме того, всем больным с ХОБЛ рекомендуется применение ДДБА или ДДАХ [227].

Повышение выраженности одышки (более 1 балла по опроснику mMRC или более 9 по опроснику CAT (COPD Assessment Test – Тест оценки ХОБЛ) является основанием для назначения комбинации ДДБА и ДДАХ [195, 297]. Поскольку в большинстве случаев пациенты, страдающие ХОБЛ, обращаются за медицинской помощью уже с выраженной одышкой, то применение комбинированных препаратов, содержащих ДДБА и ДДАХ, является широко распространенной практикой.

Основанием для добавления в программу лечения ХОБЛ ИГКС служат два и более среднетяжелых обострения или одно тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации, за год. Кроме того, при наличии у пациента эозинофилии периферической крови от 100 кл/мкл рекомендуется назначение комбинации ИГКС/ДДБА [227]. При недостаточной эффективности двойной терапии (ДДБА/ИГКС или ДДБА/ДДАХ) целесообразно увеличение объема лечения до тройную терапии, подразумевающую сочетание ДДБА, ДДАХ и ИГКС [14, 210, 258].

При рецидивах обострений у пациентов, получающих комбинации ДДБА/ДДАХ (без эозинофилии периферической крови и без БА в анамнезе) или

ДДБА/ДДАХ/ИГКС, после уточнения фенотипа ХОБЛ рекомендуется назначение фенотип-специфической терапии (например, рофлумиласт, ацетилцистеин, азитромицин и т. д.) [240, 227].

Деэскалация терапии ХОБЛ возможна за счёт отмены ИГКС и проводится в случае отсутствия повторных обострений, выраженной эозинофилии периферической крови, БА в анамнезе, а также при развитии нежелательных явлений от приема ИГКС [246].

Обострение ХОБЛ является основанием для назначения бронходилататоров – КДБА и короткодействующих антихолинергиков (КДАХ) [156]. Если обострение потребовало госпитализации пациентов, то обязательно назначение ИГКС или сГКС [188].

Антибактериальная терапия назначается при наличии как минимум двух из следующих признаков: усиление одышки, увеличение объема и степени гнойности мокроты. Критериями для назначения антибактериальных средств при обострении ХОБЛ являются необходимость инвазивной или неинвазивной вентиляции легких, повышение уровня С-реактивного белка от 10 мг/л [227, 255, 281].

Таким образом, основным компонентом современного лечения большинства заболеваний внутренних органов является фармакотерапия. Фармакологические доктрины различных заболеваний внутренних органов базируются на сходных принципах, в том числе подразумевающих длительный прием лекарственных препаратов и интенсификацию фармакотерапии в период обострения. Результаты РКИ подтвердили эффективность подобных фармакологических вмешательств, однако положительное влияние большинства лекарственных препаратов доказано лишь в отношении мягких или комбинированных конечных точек. При этом фармакологическая нагрузка на организм пациента, как правило, прямо пропорциональна степени тяжести заболевания, что, кроме увеличения риска побочных лекарственных реакций и провоцирования медикаментозно-рефрактерных форм заболевания, может свидетельствовать о неверно выбранной тактике курации пациента. Эти и другие

нерешенные задачи фармакотерапии требуют более детального рассмотрения в качестве факторов усовершенствования лечебной тактики заболеваний внутренних органов в целом.

### 1.1.3 Нерешенные вопросы медикаментозного лечения заболеваний внутренних органов

К главным проблемам современной фармакологической терапии большинства заболеваний внутренних органов следует отнести: высокий риск нежелательных побочных явлений, связанных со значимой фармакологической нагрузкой; высокая стоимость лекарственных препаратов, в ряде случаев обуславливающая низкий комплаенс пациентов; особые клинические формы заболеваний с недостаточным или полным отсутствием ответа на стандартную терапию.

Большинство вышеобозначенных проблемных аспектов фармакологических доктрин лечения заболеваний внутренних органов характерны и для современной противоастматической терапии. Прежде всего, это опасность развития нежелательных побочных явлений, а учитывая дозозависимую эффективность патогенетических препаратов, риск развития ятрогений при лечении БА является особенно актуальной проблемой. Высокая стоимость лечения, низкий комплаенс пациентов, рефрактерные к лечению формы заболевания также характерны для современной противоастматической терапии.

Потенциально обратимая бронхиальная обструкция при БА как особенность патогенеза заболевания дает предпосылки для успешного исследовательского поиска решений вышеперечисленных проблем курации заболевания. Этот факт, а также наглядность нерешенных проблем лечения БА в общей проекции других заболеваний внутренних органов делает актуальной детализацию проблемных моментов фармакотерапии БА, которые потенциально можно рассматривать как цели усовершенствования лечебной тактики.

Современная концепция базисной противоастматической терапии предполагает регулярное и длительное применение фармакологических препаратов, что обуславливает высокий риск развития нежелательных побочных явлений [221].

Все побочные эффекты ИГКС подразделяются на местные и системные. К местным побочным эффектам относятся орофарингеальный кандидоз (встречается у 5–25 % взрослых пациентов), дисфония (5–58 %), фарингит (4–25 %), рефлекторный кашель и парадоксальный бронхоспазм [78, 174, 179, 272]. По данным метаанализа 23 исследований установлено, что применение любой дозы ИГКС ассоциировано с увеличением вероятности развития местных побочных эффектов. Причем риск ротоглоточного кандидоза несколько выше при применении ИГКС через дозированный аэрозольный ингалятор по сравнению с дозированным порошковым ингалятором [251, 267].

Местные побочные эффекты в большинстве случаев не являются такими серьезными, как системные НЯ, но способны ухудшить качество жизни пациентам, снизить приверженность пациента к терапии, снижая вероятность контролируемости БА [78].

Длительное применение высоких доз ИГКС сопровождается увеличением риском системных нежелательных реакций: угнетения коры надпочечников, снижения минеральной плотности костей, замедления роста у детей, катаракты, глаукомы, истончения кожи, склонности к образованию синяков [155, 170, 232, 235, 244, 251, 278, 285].

При использовании  $\beta$ -адреномиметиков ультрадлинного действия (индакатерол, олодатерол, вилантерол, кармотерол) у некоторых пациентов развивается сухой кашель [148, 263].

Наиболее частыми побочными явлениями при применении комбинации ИГКС и  $\beta$ -адреномиметиков являются признаки воспаления верхних дыхательных путей и ротовой полости [213, 257]. В исследовании A. Oliver et al. побочные эффекты зарегистрированы у 74 % пациентов группы комбинированной терапии вилантеролом и флутиказоном фууроата [251]. Согласно результатам ряда

исследований безопасности вышеуказанной комбинации, частота развития назофарингита достигает 13–20 %, головной боли – 6–8 %, также встречается оральный кандидоз [140, 213, 256].

Теофиллины с замедленным высвобождением характеризуются частым развитием серьезных нежелательных эффектов (СНЯ), связанных, прежде всего, с нарушением сердечного ритма, что значительно ограничивает применение этих препаратов [293].

Длительное применение сГКС часто сопровождается такими побочными эффектами, как остеопороз, сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, артериальная гипертензия (АГ), увеличение массы тела и др. [78, 171, 169].

Необходимость длительного и постоянного приема препаратов может негативно отражаться на приверженности пациентов к назначаемой терапии и качестве лечения БА [87, 212]. Так, в США только 26,2 % пациентов с постоянными симптомами БА принимают ИГКС. Согласно результатам европейского эпидемиологического исследования, у 46 % пациентов с БА есть дневные симптомы, у 30 % наблюдаются нарушения сна, связанные с симптомами БА, не менее 1 раза в неделю. При этом в предыдущие 4 недели 63 % пациентов, страдающих БА, использовали бронходилататоры и только 23 % – ИГКС. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона только 13,6 % пациентов с БА принимают ИГКС [20, 302].

Согласно другому исследованию, от 30 % до 70 % пациентов с БА нерегулярно принимают противовоспалительные препараты, а 20 % не принимают их вообще [9, 277].

Другой сохраняющейся проблемой остаются значительные социально-экономические последствия БА. Экономический ущерб от БА оценивается как 1 % от ущерба всех болезней. Согласно результатам клинико-экономического анализа, ежегодные затраты на лечение одного пациента с БА в Европе составляют в среднем 1583 евро [127, 298]. Во многих странах мира БА остается ведущей причиной временной нетрудоспособности [23, 49].

Учитывая высокую распространенность БА и необходимость регулярного приема фармакологических препаратов, экономический ущерб является весьма значимым для общества. Дефицит финансирования на приобретение лекарственных препаратов для пациентов, страдающих БА, является одной из причин, снижающих доступность и качество фармакотерапии [2].

Согласно данным экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике, в РФ затраты, связанные с проведением медицинской помощи пациентам, страдающим БА, достигают 11 млрд рублей в год [1, 112, 117, 144]. Не менее 50% от общих расходов на лечение БА приходится на медицинское обеспечение пациентов с тяжелой БА. Именно такие пациенты наиболее часто обращаются за медицинской помощью, в том числе и стационарной [37].

Резистентность к стандартной противоастматической терапии наблюдается, примерно, у 20-30% пациентов, и является значимой проблемой современного лечения заболевания [8, 52, 93, 243]. Полный контроль над заболеванием, согласно некоторым исследованиям, поддерживается у 5,3–42 % пациентов [32, 180, 266], а неконтролируемое течение БА встречается у 30–50 % пациентов [32, 79, 119]. Резистентность к ИГКС достигает 20 %, к  $\beta$ -агонистам и АЛР – 40 % [87, 142]. Около 10 % пациентов с тяжелой БА не отвечают на традиционные схемы лечения, включающие и высокие дозы ИГКС, а 1 % пациентов постоянно принимают сГКС. Даже оптимальное фармакологическое лечение БА позволяет снизить частоту обострений всего на 40 % [87, 168, 175].

Учитывая тот факт, что в основе патогенеза тяжелой БА лежит резистентность к лечению, наибольшая часть исследований по индивидуализации терапии касается именно тяжелой БА [183, 193]. Около 80 % пациентов с тяжелой БА не имеют адекватного контроля над течением заболевания [32, 143].

Таким образом, несмотря на значимые успехи современной противоастматической фармакотерапии, проблема оптимизации программы курации БА остается актуальной. Согласно некоторым исследованиям, в России до 80 % пациентов, страдающих БА, по тем или иным причинам не достигают



адекватного лечебного контроля над заболеванием [64, 87]. Проведенный нами анализ литературных источников позволил систематизировать основные проблемы фармакотерапии БА (Рисунок 1).

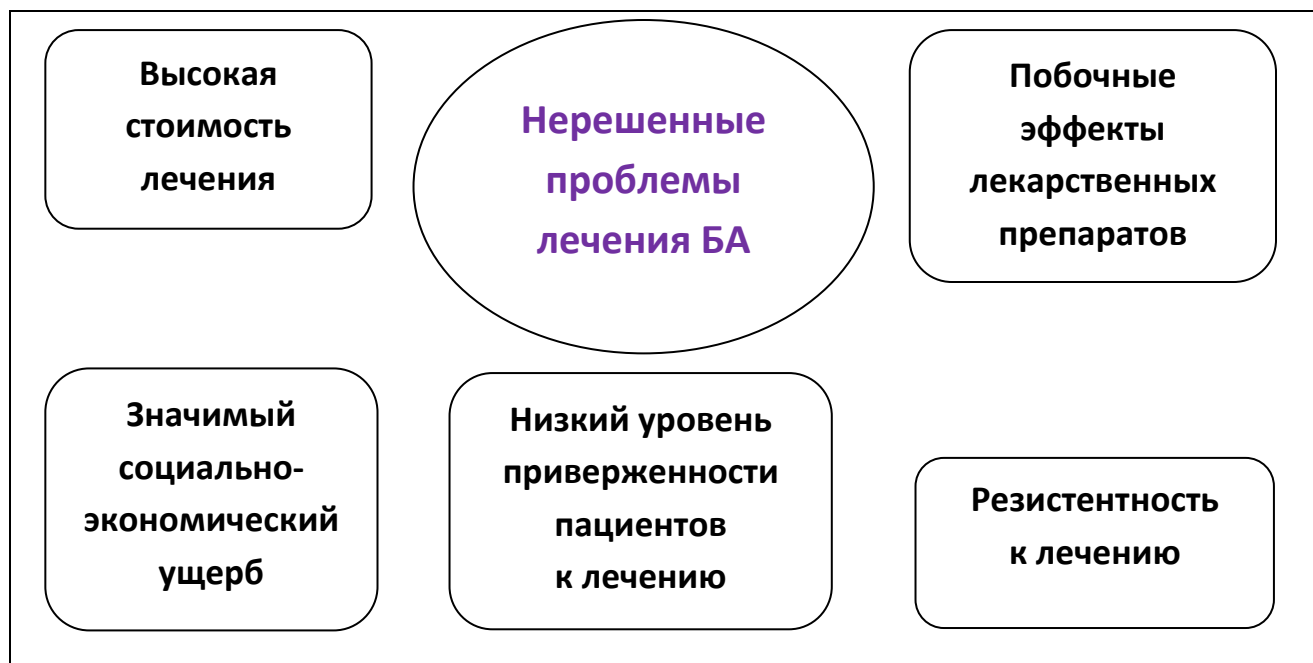


Рисунок 1 – Нерешенные проблемы лечения БА

Примечание. БА – бронхиальная астма

Несмотря на достижения современной фармакотерапии ХОБЛ, это заболевание остается неуклонно прогрессирующим, в арсенале врачей до сих пор отсутствуют препараты, позволяющие влиять на прогноз заболевания. Важной проблемой фармакотерапии ХОБЛ является риск развития побочных эффектов. Так, применение комбинации ИГКС и ДДБА (сальмотерол / флутиказон) в течение 3 лет не привело к изменению риска смерти, улучшив качество жизни, снизило частоту обострений и госпитализаций на фоне возросшего риска развития нефатальных пневмоний [137]. Высокая стоимость лечения ХОБЛ также остается предметом пристального внимания международных исследователей [42, 286]. Учитывая, что в лечении ХОБЛ применяются препараты тех же фармакологических групп, что и при БА, проблемы риска развития побочных эффектов от проводимой терапии и комплаентности пациентов соответствуют вышеописанным проблемам при БА.

Таким образом, поиск потенциальной возможности снижения фармакологической нагрузки на организм пациента при условии адекватного контроля над заболеванием является актуальной задачей современного лечения заболеваний внутренних органов. Применение немедикаментозных методов терапии в качестве компонента комплексного лечения заболеваний представляется одним из перспективных способов решения этой задачи.

## 1.2 Немедикаментозные методы лечения в клинике внутренних болезней

### 1.2.1 Показания и противопоказания к применению немедикаментозных лечебных методик

Под немедикаментозными методами лечения понимаются методы профилактики и лечения без применения фармакологических препаратов. К наиболее распространенным немедикаментозным методам, применяемым в лечении заболеваний внутренних органов, относятся лечебное питание, лечебная физкультура, рефлексотерапия (акупунктура), физиотерапия, различные виды детоксикации (плазмаферез, гемосорбция), озонотерапия, биорезонансная терапия, гомеопатия, мануальная терапия, остеопатия, лечебный массаж, дыхательная гимнастика, лечение минеральными водами и грязями, гирудотерапия, психотерапия (в том числе гипноз) и др. [7, 11].

К факторам, способствующим применению немедикаментозных методов в лечении заболеваний внутренних органов, прежде всего следует отнести недостаточную эффективность стандартной медикаментозной терапии; необходимость снижения фармакологической нагрузки (как правило, на фоне развития побочных эффектов лекарственных препаратов); желание пациента [81, 154].

Рассмотрим общие проблемы противопоказаний / показаний к применению наиболее востребованных в клинике немедикаментозных лечебных методик

(магнитотерапия, акупунктура, гирудотерапия) в рамках комплексной терапии пациентов с заболеваниями внутренних органов.

Магнитотерапия – это направление физиотерапии, в основе которого лежит воздействие на организм магнитными полями различных параметров [45, 68, 138, 151]. Показаниями к применению магнитотерапии являются заболевания сердечно-сосудистой системы (АГ I и II степени, ИБС со стабильной стенокардией напряжения, облитерирующий атеросклероз, эндоартериит и др.), заболевания органов дыхания (негормонозависимая БА, туберкулез в неактивной фазе, хронический бронхит, затяжная пневмония), заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый и хронический панкреатит, гастриты, гепатиты, дискинезия желчевыводящих путей, хронический холецистит и др.). Кроме того, к показаниям к применению магнитотерапии относятся некоторые заболевания опорно-двигательного аппарата, нервной системы, системы мочевого выделения и др.

Противопоказаниями к применению магнитотерапии являются: склонность к кровоточивости, системные заболевания крови, острый тромбоз, аневризмы сердца и крупных сосудов, сердечно-сосудистая недостаточность выше II стадии, стабильная стенокардия III, IV функциональных классов, тяжелые нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия, частые экстрасистолы и др.), острый инфаркт миокарда, наличие кардиостимулятора, заболевания центральной нервной системы с резким возбуждением, психические расстройства, острый период инсульта, злокачественные новообразования, активный туберкулез, общее тяжелое состояние организма, острые инфекционные заболевания, лихорадка, гангрена, истощение организма, тиреотоксикоз, индивидуальная непереносимость [25, 129].

Гирудотерапия (бделлотерапия) – метод лечения, основанный на применении медицинских пиявок. Показаниями к проведению гирудотерапии являются: заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, ХСН I–II ст., дисциркуляторная энцефалопатия, АГ I–III ст), заболевания дыхательной системы (ХОБЛ, БА), патология органов пищеварения, сопровождающаяся спастическими

или атоническими нарушениями (гастрит, панкреатит), воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей, заболевания сосудов (облитерирующий эндартериит конечностей, тромбофлебит, геморрой), заболевания эндокринной системы (климактерический синдром, гипертиреоз, тиреоидит, ожирение) и др.

Противопоказаниями к применению гирудотерапии служат: нарушения свертываемости крови, анемии, лейкозы, эрозивно-язвенные поражения и опухоли желудочно-кишечного тракта, острые лихорадочные заболевания с неясным диагнозом, подострый бактериальный эндокардит, активные формы туберкулеза, острое психическое возбуждение, алкогольное опьянение, резкое истощение, гипотония, беременность, состояние после операций на мозге и позвоночнике, индивидуальная непереносимость пиявок [48, 57, 98, 114].

Метод иглорефлексотерапии (акупунктуры) также имеет широкие показания, которые составлены с учетом соответствующих нормативных документов Министерства здравоохранения РФ: заболевания сердечно-сосудистой системы (АГ I и II ст., ИБС без выраженных изменений электрокардиограммы, гипотония, атеросклероз, тромбофлебит и варикозные язвы нижних конечностей), заболевания органов дыхания (БА, ХОБЛ), болезни органов пищеварения (функциональные расстройства органов пищеварения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, дуоденит, энтерит, колит, запоры и др.). Кроме того, к показаниям относятся различные заболевания нервной системы, психические расстройства, болезни опорно-двигательного аппарата и др.

Основную группу противопоказаний составляют новообразования доброкачественной и злокачественной природы, а также острые инфекционные и лихорадочные состояния невыясненной этиологии. Кроме этого, к противопоказаниям относятся резкое истощение, физическое перенапряжение, декомпенсированные заболевания внутренних органов, нарушения свертываемости крови, острые воспалительные процессы опорно-двигательного аппарата [115, 116, 122, 123].

Согласно Д. М. Табеевой, несмотря на имеющийся опыт применения иглотерапии, показания и противопоказания к применению данного метода нуждаются в уточнении. Это связано с тем, что в вопросе назначения акупунктуры недостаточно руководствоваться только нозологическим принципом, необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента, отдельные симптомы и давность заболевания [122].

Немедикаментозные методы лечения характеризуются широким спектром показаний для их применения, сформулированных перечислением нозологических единиц. Причем перечень нозологий, при которых показано применение рассматриваемых немедикаментозных методов лечения, совпадает и включает практически все социально значимые патологии. Детализация показаний, как правило, заключается в уточнении фазы, формы и степени тяжести заболевания.

Противопоказания к назначению различных немедикаментозных методик можно условно разделить на общие (характерные для большинства немедикаментозных лечебных методик) и специфические (соответствующие особенностям воздействия на организм того или иного метода терапии).

Учитывая тот факт, что к показаниям к применению немедикаментозных лечебных методик относятся все наиболее часто встречающиеся заболевания, важно отметить, что включение немедикаментозного метода в качестве компонента комплексной терапии какого-либо заболевания определяется наличием противопоказаний к его применению и степенью эффективности стандартного фармакологического лечения. Определяющими факторами, способствующими включению немедикаментозных лечебных методик в комплексную терапию внутренних болезней, являются необходимость снижения фармакологической нагрузки на организм пациента и улучшение его клинического состояния на фоне неудовлетворительной эффективности стандартной фармакологической терапии [16].

## 1.2.2 Современные протоколы лечения заболеваний внутренних органов и немедикаментозная терапия

Современные стандарты лечения большинства заболеваний внутренних органов допускают применение немедикаментозных лечебных вмешательств на фоне фармакологической терапии (в качестве компонента комплексного лечения) [69, 87]. Однако, как правило, в стандарты лечения включено минимальное количество подобных методик. Рассмотрим аспекты применения немедикаментозных методов лечения, содержащихся в клинических рекомендациях по лечению БА и ХОБЛ.

Согласно «Глобальной стратегии лечения и профилактики БА» (пересмотр 2020 г.), к нефармакологическим воздействиям с уровнем доказательности А относятся отказ от курения; избегание вдыхания табачного дыма; физическая активность; избегание профессиональных аллергенов; отказ от приема лекарственных средств, потенциально способных ухудшить состояние пациентов с БА; избегание воздействия аллергенов помещений; техника дыхания и здоровое питание [225].

В Федеральных рекомендациях по диагностике и лечению БА немедикаментозными методами лечения, применение которых целесообразно при заболевании, являются техника дыхания по Бутейко, кислородотерапия, применение гелиокса, неинвазивная вентиляция легких и искусственная вентиляция легких [108].

Метод дыхания по Бутейко рекомендован прежде всего пациентам с сочетанием БА и гипервентиляционного синдрома и пациентам, необоснованно часто использующих КДБА.

Пациентам с обострением БА и с парциальным давлением кислорода крови ниже 90 % рекомендовано ингаляторное введение кислорода через носовые канюли.

При отсутствии эффекта от стандартной терапии обострения БА показана терапия гелиоксом (смесь кислорода и гелия с содержанием гелия от 60 % до

80 %). Применение гелиокса способствует уменьшению одышки, парадоксального пульса, гиперкапнии, гиперинфляции легких, а также повышению пиковых инспираторных и экспираторных потоков. Гелиокс позволяет снизить сопротивление потоку в дыхательных путях, что ведет к уменьшению риска развития утомления дыхательной мускулатуры.

Применение неинвазивной вентиляции легких целесообразно при обострениях БА, сопровождающихся тяжелой одышкой, гиперкапнией, клиническими признаками повышенной работы дыхательной мускулатуры, но с отсутствием признаков утомления мышц и нарушения уровня сознания.

Искусственная вентиляция легких показана в следующих случаях: остановка дыхания; нарушение сознания (сопор, кома); нестабильная гемодинамика (систолическое АД <70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений <50 в мин или >160 в мин); общее утомление, истощение пациента; утомление дыхательных мышц; рефрактерная гипоксемия (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови <60 мм рт. ст. при фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси >60 %) [108].

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА (2021) отмечено, что для применения таких методов нетрадиционной и альтернативной медицины, как иглоукалывание, китайская медицина, гомеопатия, гипноз, техника релаксации, использование ионизаторов воздуха, недостаточно доказательств эффективности [108].

В международных рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ – GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) (2022) отмечено, что тренировка респираторных мышц пациентов, страдающих ХОБЛ, может сопровождаться положительным клиническим ответом, особенно на фоне проведения общих тренировок (уровень доказательности 3), являясь компонентом реабилитации пациентов. Кроме того, реабилитация пациентов с ХОБЛ может включать и занятия на беговой дорожке или велоэргометре [111, 230].

Результаты ряда исследований свидетельствуют об эффективности физических нагрузок у пациентов с ХОБЛ с результатом mMRC более 1 и только что перенесших обострение. При этом стабильные во времени результаты сохраняются даже после одного курса легочной реабилитации [4, 10, 84, 270]. Однако, несмотря на доказанную высокую клиническую эффективность физических упражнений при ХОБЛ, этот вид лечения не является широко распространенным в практике. Вероятно, ведущей причиной такой ситуации является недостаточное финансирование программ легочной реабилитации.

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества (2021) упомянуты следующие методы немедикаментозной терапии: кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких, искусственная вентиляция легких, высокочастотная перкуссионная вентиляция лёгких. В качестве средств медицинской реабилитации пациентов, страдающих ХОБЛ, рекомендовано применение индивидуальных занятий физической культурой, обучение пациентов [109].

Кислородотерапия показана пациентам с сатурацией кислорода крови менее 93 % (как правило, при развитии острой дыхательной недостаточности).

Применение неинвазивной вентиляции легких целесообразно при выраженной одышке в покое, частоте дыхания более 24 в минуту, участии вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальном парадоксе, а также при признаках нарушения газообмена (парциальное давление  $\text{CO}_2 < 45$  мм рт. ст., рН крови  $< 7,5$ ).

К абсолютным показаниям применения искусственной вентиляции легких относятся: остановка дыхания; выраженные нарушения сознания (сопор, кома); нестабильная гемодинамика (систолическое АД  $< 70$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений  $< 50$  в минуту или  $> 160$  в минуту); утомление дыхательной мускулатуры. Относительными показаниями к искусственной вентиляции легких являются: частота дыхания  $> 35$  в минуту; рН артериальной крови  $< 7,25$ ; парциальное давление кислорода крови  $< 45$  мм рт. ст., несмотря на проведение кислородотерапии.



Применение методов мобилизации и удаления бронхиального секрета, к которым относится высокочастотная перкуссионная вентиляция легких, оправдано при тяжелых обострениях ХОБЛ и способствует улучшению состояния пациентов.

Легочную реабилитацию с включением индивидуальных занятий физической культурой, обучения пациентов необходимо проводить пациентам с постоянной одышкой, на фоне применения длительно и короткодействующих бронходилататоров, а также пациентам с низкой физической активностью или с низкой толерантностью к физическим нагрузкам [109].

Таким образом, современные клинические рекомендации по лечению БА и ХОБЛ содержат небольшой перечень немедикаментозных методов терапии, без упоминания большинства немедикаментозных лечебных вмешательств. Следовательно, руководствуясь исключительно вышеупомянутыми рекомендациями, современный врач, назначая лечение, не может включить в комплексную терапию подавляющее большинство немедикаментозных методик.

Главной причиной отсутствия большинства немедикаментозных лечебных методик в стандартах лечения внутренних болезней является отсутствие достаточной доказательной базы, что в свою очередь обусловлено сложностью организации клинических исследований в этой области медицины [41, 130]. Тем не менее к настоящему моменту проведено достаточно большое количество исследований, посвященных оценке клинической эффективности различных немедикаментозных лечебных вмешательств.

Другой значимой проблемой перехода от традиционных к инновационным методам лечения является отсутствие достаточного количества денежных средств для закупки и обслуживания необходимого оборудования [12, 44].

### 1.2.3 Оценка клинической эффективности немедикаментозных методов лечения в клинике внутренних болезней (на примере лечения пациентов, страдающих бронхиальной астмой)

Учитывая широкие показания к применению немедикаментозных методик и отсутствие большинства из них в современных стандартах лечения заболеваний внутренних органов, проведение клинических исследований в этой области, организованных по принципу доказательной медицины, является актуальной задачей. Результаты подобных исследований в ряде случаев служат основанием для включения оцениваемого немедикаментозного вмешательства в стандарты лечения заболевания [81, 154].

Современные стандарты ведения пациентов, страдающих БА, содержат минимальное количество рекомендаций по применению немедикаментозных средств лечения [130], несмотря на большое число работ, посвященных этой проблеме. В качестве примера проанализируем дизайн и результаты некоторых клинических исследований по оценке немедикаментозных методик в комплексном лечении БА.

В РКИ К.А. Chu был продемонстрирован рост ОФВ<sub>1</sub> после сеанса иглоукалывания у пациентов с БА. Однако улучшение показателя ФВД уступало динамике ОВФ<sub>1</sub> у пациентов после приема короткодействующего бронходилататора. В исследование было рандомизировано всего 18 пациентов [166].

Результаты РКИ В. Brinkhaus и соавт. показали положительное влияние иглоукалывания на качество жизни (по опроснику AQLQ) пациентов с аллергической БА по сравнению с контрольной группой. Динамика других клинических показателей в данном исследовании не оценивалась [163].

В РКИ А. Bruton и соавт. сравнивалась эффективность курса цифровой аудиовизуальной программы коррекции дыхания, трех курсов обучения правильному дыханию со специалистом и стандартного лечения БА. Методами контроля за течением БА авторы выбрали опросник AQLQ, спирометрию и

исследование NO в выдыхаемом воздухе. Результаты работы показали, что программа коррекции дыхания улучшает качество жизни пациентов с неконтролируемой БА, несмотря на небольшое влияние на ФВД и воспаление дыхательных путей, и позволяет снизить затраты на медицинское обслуживание [265].

Z. Y. Yang и соавт. провели метаанализ 15 РКИ, посвященных применению йоги при БА. Авторы констатировали, что йога, вероятно, улучшает качество жизни и снижает выраженность симптомов у пациентов, страдающих БА, но в отношении потенциальных неблагоприятных эффектов йоги и ее влияния на ФВД и расход противоастматических препаратов остается неопределенность [305].

M. L. Bruurs и соавт. в системном обзоре анализировали эффективность дыхательной гимнастики, физических упражнений и высокочастотной осцилляции грудной клетки у пациентов с БА. Авторы резюмировали, что вышепредставленные немедикаментозные методы лечения могут улучшить качество жизни пациентов, уменьшить проявление симптомов заболевания и использование препаратов противоастматической терапии, но также требуют дальнейшего изучения [178].

Систематический обзор и метаанализ H. Cramer и соавт. включал 14 РКИ, посвященных эффективности и безопасности йоги в лечении БА. Авторами не было получено никаких доказательств влияния йоги на контролируемость БА по сравнению с ложной йогой или дыхательными упражнениями. В то же время было продемонстрировано отсутствие СНЯ при применении йоги в лечении БА [306].

Исследователями X. Lu и соавт. анонсировано проведение метаанализа, посвященного оценке эффективности акупунктуры при БА, первичной точкой которого будет влияние вмешательства на ФВД пациентов [161].

Кроме того, было опубликовано большое количество работ по оценке эффективности акупунктурных вмешательств при БА, в которых не предполагалась рандомизация.

Согласно результатам работы М. В. Антонюк и соавт., включение в комплексную терапию пациентов с частично контролируемой БА низкочастотной магнитотерапии повышает эффективность лечения за счет стимуляции пролиферации клеток лимфоидного ряда и выработки цитокинов, которые регулируют иммунный ответ. Анализ динамики ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, АСQ-5 (Опросник по контролю над астмой) не выявил достоверных различий между группами наблюдения. Кроме того, дизайн исследования характеризовался отсутствием рандомизации и коротким периодом наблюдения (1 месяц) [55].

В работе О. М. Урясьева и И. А. Исаевой оценивалась эффективность комбинации магнитотерапии и прерывистой нормобарической гипокситерапии у пациентов с БА и сопутствующей АГ. Авторы констатировали, что применение исследуемых вмешательств позволяет достоверно быстрее и значительно снизить выраженность клинических проявлений БА по сравнению с контрольной группой, в которую входили пациенты, получавшие только фармакотерапию. Достоверной разницы в динамике показателей ФВД выявлено не было. Дизайн данного исследования имел очень короткий период наблюдения (10 дней), не предполагал проведение рандомизации и детализации сопутствующей терапии сравниваемых групп пациентов [131].

В работе И. Э. Есауленко и соавт. оценивалась эффективность КВЧ-пунктуры (облучение акупунктурных точек электромагнитным излучением крайне высокой частоты) в лечении пациентов со смешанной БА. Согласно результатам исследования, на фоне применения КВЧ-пунктуры у 42 % пациентов зарегистрировано значительное улучшение состояния, уменьшение частоты экспираторных диспноэ в 3,1 раза, сокращение среднесуточной дозы короткодействующих бронходилататоров в 4,2 раза. Кроме того, авторы установили статистически значимое улучшение показателей ФВД, снижение скорости оседания эритроцитов, количества лейкоцитов и эозинофилов в крови. Однако авторы не привели динамику исследуемых показателей в контрольной группе (пациенты, получавшие стандартную противоастматическую терапию и плацебо-процедуры); отсутствовала рандомизация пациентов, а также период

постнаблюдения; набор акупунктурных точек и вариант воздействия (седативный или возбуждающий) зависел от возраста пациента; не был регламентирован набор акупунктурных точек у пожилых пациентов [39].

М. А. Рассулова и соавт. сравнивали эффективность криомассажа, сильвинитовой спелеотерапии, комбинации этих методик и стандартной фармакотерапии у пациентов с умеренной и среднетяжелой БА. Авторами показано, что в группе пациентов, подвергнутых обеими разновидностями немедикаментозного воздействия, наблюдалась наиболее позитивная динамика клинического состояния, что подтверждалось выраженным регрессом воспалительной реакции (снижение повышенных уровней лейкоцитов, эозинофилов крови, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка), положительным влиянием на состояние иммунной системы (повышение уровня тимоцитов, улучшение функционального состояния лимфоцитов), улучшением показателей ФВД. Причем эффективность лечения в группах пациентов, получавших только криомассаж или спелеотерапию, была значимо выше по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную фармакотерапию [59].

В работах О.Г. Бугровецкой и соавт. оценивалась эффективность гирудотерапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА. Результаты исследований показали, что включение гирудотерапии в комплексное лечение пациентов, страдающих БА, положительно влияет на их психоэмоциональное состояние и качество жизни, а у пациентов со среднетяжелой БА позволяет улучшить показатели ФВД. Данные исследования не предполагали рандомизацию, а также использование плацебо-процедур у пациентов контрольной группы. Кроме того, авторами не приводились данные о динамике доз противоастматических препаратов у пациентов в ходе исследования [27, 97].

В работе С.Г. Чойжинимасовой проводилась оценка эффективности применения в лечении БА классической акупунктуры, акупрессуры, баночного массажа и прогревания БАТ. Согласно результатам исследования, неинвазивные лечебные вмешательства не уступают по эффективности классической

акупунктуре у пациентов с легкой персистирующей БА, и способны предотвращать обострения и длительно поддерживать удовлетворительное качество жизни пациентов на фоне снижения среднесуточных доз короткодействующих бронходилататоров. Дизайн работы также не предполагал процедуры рандомизации [121, 141].

Результаты другого исследования М. В. Антонюк и соавт. продемонстрировали эффективность транскраниальной электростимуляции в сочетании с антиоксидантной бальнеотерапией в лечении пациентов, страдающих БА, ассоциированной с ожирением. В группе пациентов, получавших оба тестируемых вмешательства, по сравнению с группой, в которой проводилось стандартное санаторно-курортное лечение, авторами была зарегистрирована более отчетливая положительная динамика клинических симптомов, улучшения показателей ФВД, снижения коэффициента централизации жировоголожения. Рандомизации пациентов и постнаблюдения не проводилось [125].

В исследовании J. Y. Choi и соавт. оценивалась эффективность акупунктуры при БА. Дизайн исследования предполагал рандомизацию и три группы наблюдения (пациенты, получавшие акупунктуру, фиктивное иглоукалывание и изолированную фармакотерапию). Авторы не обнаружили различий в показателях ФВД (ОФВ1 и пиковая скорость выдоха) между группами, однако отметили значимую положительную динамику качества жизни (по опроснику TDI) в группе пациентов, получающих акупунктуру. В этом исследовании принимало участие всего 45 пациентов [157].

В работе О. А. Dabbous и соавт. сравнивалось влияние лазерной акупунктуры и фиктивной лазеротерапии на показатели ФВД и концентрацию NO в выдыхаемом воздухе у пациентов с БА. Было зарегистрировано более выраженное увеличение показателей ФВД в сочетании со значительным снижением уровня NO в выдыхаемом воздухе в группе пациентов, получавших лазерную акупунктуру, по сравнению с контрольной группой. Исследование включало всего 48 пациентов с БА [211].

Таким образом, результаты большинства вышеперечисленных работ показали положительное влияние немедикаментозных методик в рамках комплексной терапии БА на ряд клинических показателей. Однако дизайны этих исследований имели ряд недостатков, существенно обесценивающих результаты и не позволяющих их интерпретировать как заслуживающие доверия. Среди недостатков организации большинства приведенных исследований следует выделить отсутствие рандомизации, четких критериев включения / исключения, короткий период наблюдения и малое число наблюдений.

Недостаточное число исследований, организованных в соответствии с принципами ДМ, ограничивает включение немедикаментозных методик в комплексную терапию заболеваний внутренних органов. Кроме того, учитывая большое количество подобных вмешательств, необходима разработка методики, позволяющей индивидуализировать показания к их назначению. Для решения этой проблемы можно использовать опыт применения рефлексотерапевтических методик.

### 1.3 Акупунктурные вмешательства в клинике внутренних болезней

#### 1.3.1 Традиционные и современные аспекты методологии акупунктуры

Акупунктура (иглорефлексотерапия, рефлексотерапия, иглотерапия, иглоукалывание) – направление в традиционной китайской медицине, в котором воздействие на организм осуществляется специальными иглами через особые точки на теле посредством введения игл в эти точки [139, 249].

Акупунктура (иглоукалывание) – древнейший метод диагностики и лечения. Его история, по оценкам разных авторов, насчитывает от 3 тыс. до 5 тыс. лет [66, 115]. Важной характеристикой методики является четкое философское трактование ее методических аспектов, которые в течение тысячелетий не претерпели каких-либо значимых изменений. Акупунктура многие века была основным методом лечения и диагностики в ряде государств Восточной Азии, а

со второй половины XX века начала активно распространяться и по всему миру [66].

Такая длительная история широкого, а в ряде стран повсеместного применения медицинского вмешательства, которое столь консервативно в своей методологии, подспудно подтверждает его эффективность. Кроме того, распространение акупунктуры в странах Европы и Америки послужило толчком к развитию метода: предложен целый ряд теорий механизма действия с позиции западной медицины; определены показания и противопоказания к назначению; разработаны новые модификации способов воздействия на БАТ; подготовка специалистов по акупунктуре (рефлексотерапии) проводится во многих ведущих западных университетах [115, 300]. Сложно представить, чтобы неэффективный метод лечения смог так быстро и широко войти в практику западной медицины.

Однако первые попытки оценить эффективность акупунктурных вмешательств с позиций ДМ привели к противоречивым результатам. Многие РКИ, организованные по принципам ДМ, не подтвердили эффективность акупунктуры в лечении различных патологических состояний, что негативно повлияло на дальнейшее распространение метода.

Противоречие многовекового опыта применения акупунктуры и результатов современных исследований дало основание для поиска причины этого несоответствия.

Несмотря на широкое распространение и явную высокую эффективность, рефлексотерапия до сих пор воспринимается некоторыми исследователями как суггестивная терапия. Подобные воззрения связаны с тем, что основы иглотерапии были заложены в донаучных, стихийно-материалистических взглядах и логике восточного мышления [66, 115, 123].

Современная акупунктура характеризуется одинаково частым использованием древневосточных понятий и данных, основанных на новейших знаниях анатомии и физиологии [3, 115]. Анализ древневосточных концепций акупунктуры позволяет сделать вывод о стихийно-материалистических, а не теологических основах древневосточной медицины (теория инь-ян);



физиологические и патофизиологические процессы рассматриваются как причинно-следственная зависимость одного этапа от другого (учение у-син); прослеживается взаимосвязь внутренних органов с кожными покровами (учение чжан-фу, концепция меридианов); четко обозначены некоторые биоритмичные подходы к течению болезни человека (учение об энергии ци) [115, 123].

Основой метода акупунктуры является концепция БАТ (акупунктурных точек), представляющих собой проецируемые на кожу участки наибольшей активности системы взаимодействия «кожа – нервная система – внутренние органы» [123]. Под меридианом понимается линейное образование, объединяющее акупунктурные точки в функционально структурную систему с определенным клинико-функциональным эффектом [139]. Ряд авторов (Тарханов И. Р., Nioboyet E. N., Портнов Ф. Г., Dumitrescu I. F., Nicolau V., Grall G., Подшибякин А. К., Адаменко Б. И., Нечушкин А. И., Качан А. Т. и др.), проведя электрофизиологические исследования, доказали материальную природу точек акупунктуры и меридианов, продемонстрировав их отличные от других участков кожи биофизические характеристики. Существует несколько способов определения локализации БАТ: с помощью условных топографических линий, мерных отрезков как единицы измерения; методом пальпации и аппаратным методом (поиск участков кожи с более низким ЭС) [66, 115, 123].

Техника акупунктуры характеризуется большой вариативностью. В арсенале врача-рефлексотерапевта имеется множество разнообразных игл, отличающихся друг от друга формой, диаметром, длиной, металлом, из которого они изготовлены. Также описано не менее шести способов введения игл в БАТ: способ медленного вращения иглы, способ быстрого поверхностного кола, способ быстрого укола с последующим вращением иглы, способ введения иглы через трубочку, введения микроиглы и способ «цветения» (применение многоигольчатого молоточка). Важными и вариативными характеристиками установки иглы являются угол ее наклона (направление укола), который может колебаться от 90 до 10 градусов, и глубина укола, зависящая от топографии БА, диагноза и возраста пациента [115, 123].

Введение иглы в некоторые точки должно сопровождаться появлением предусмотренных ощущений («феномен иглы», «хибики»), которые описываются как чувство прострела, онемения, ломоты, локального тепла или холода, распираания. Для поддержания, ослабления или усиления этих ощущений применяются различные манипуляции с иглами, уже находящимися в БАТ: вращение, неполное извлечение, поворот с погружением и неполным извлечением и пунктирование [123].

Согласно правилам акупунктуры, ответ организма на иглоукалывание определяется подбором используемых точек (место раздражения), причем набор точек может изменяться от сеанса к сеансу, длительностью курса лечения, особенностями периодичности сеансов (момент раздражения) и особенностями техники укола иглой (метод раздражения) [123].

Под местом раздражения понимают определенные БАТ, на которых предполагается оказывать воздействие в ходе лечения. Описана топография 361 точки воздействия, расположенной на 14 меридианах, 171 внемеридиальной точки, 110 «новых» точек и 130 точек на ушной раковине (аурикулярные). Эмпирически составлены перечни показаний для каждой БАТ, причем одна БАТ может быть использована в лечении нескольких заболеваний и различные БАТ применены в терапии одного и того же заболевания. Методика сочетания точек сложна и требует учета показаний к применению конкретной БАТ, знаний основ традиционной восточной медицины [123].

Согласно общим принципам назначения акупунктуры, при острых заболеваниях сеансы акупунктуры проводят раз в день или через день (всего 10–12 сеансов), а при хронических болезнях – через день (всего 10–16 сеансов). Периодичность процедур акупунктуры и длительность курса (момент раздражения) определяются в зависимости от нозологии, функционального состояния нервной системы, возраста пациента, особенности сопутствующей терапии, биоритмических характеристик пораженного меридиана [123].

В акупунктуре выделяют два варианта раздражения БАТ: тормозной (седативный) и возбуждающий (тонизирующий), – исходя из представления, что

возбуждение соответствует слабому раздражению, а торможение – сильному. Каждый из этих методов воздействия имеет два варианта, соответствующих большей или меньшей силе раздражения. К методологическим факторам, определяющим вариант раздражения, относят длительность экспозиции иглы, глубину введения иглы в БАТ, скорость введения и извлечения иглы и т. д. [66]. Следовательно, соблюдение большинства правил акупунктуры во многом зависит от индивидуальной техники врача и его уровня подготовки. Кроме классического иглоукалывания, существует большое количество разновидностей воздействия на БАТ: прижигание (прогревание), точечный массаж, цубо (воздействие на точку шариком), вакуум-терапия, скарификация, аппликация металлических пластин, флюидопунктура, лазеропунктура, электроакупунктура и т. д. [115, 123, 233].

Таким образом, отсутствуют унифицированный подход к проведению лечения методом акупунктуры и общепринятая методология подбора, используемых в сеансе иглоукалывания, БАТ [115]. Методологические характеристики акупунктуры в значительной степени переменны и определяются факторами, зависящими от субъективного мнения врача-рефлексотерапевта и ряда индивидуальных особенностей пациента, требующих сопоставления с постулатами древневосточной медицины. Зависимость эффективности акупунктуры от многочисленных технических условий затрудняет проведение клинических исследований с применением плацебо. В доступных для нас источниках за последнее десятилетие было найдено несколько работ, касающихся изучения эффекта плацебо в акупунктуре и вопросов стандартизации методики.

Исследователями L. M. Yin с соавт. анонсировано рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование с параллельной группой по оценке эффективности классической акупунктуры при БА. Дизайн этого исследования предполагает применение «фиктивной» акупунктуры [203].

Работа Н. J. Raj с соавт. посвящена сравнению эффективности классической акупунктуры и вмешательства, имитирующего иглоукалывание у пациентов с БА. Согласно результатам этого исследования, применение обоих сравниваемых

вмешательств привело к уменьшению клинических проявлений БА (уменьшение частоты кашля, выраженности свистящего дыхания и одышки), снижению частоты приема короткодействующих бронходилататоров, уменьшению количества эозинофилов крови. Учитывая отсутствие различий клинической эффективности тестируемых методик, исследователи сделали вывод о том, что фиктивную (имитированную) акупунктуру нецелесообразно применять в качестве плацебо в исследованиях, касающихся использования иглоукалывания при БА [158].

J. Lee с соавт. предложили такую форму плацебо-акупунктуры, как визуальная манипуляция («фантомная акупунктура»), которая воспроизводит сеанс иглоукалывания без соматосенсорной тактильной стимуляции. По данным авторов, «фантомная акупунктура» вызывает активацию парасимпатической системы, что может быть характерно для соматосенсорного компонента акупунктуры [262]. Однако данная методика не может предусмотреть фактор точности попадания иглой в БАТ, метод и интенсивность раздражения.

В экспериментах на животных S. Yeo и соавт. доказали влияние выбора БАТ и длительности стимуляции на скорость анальгетического эффекта. В то же время авторы показали, что особенности вращения игл в БАТ и диаметр игл не оказывают значимого влияния на эффективность вмешательства. Исследователи позиционируют результаты своей работы как предварительный шаг к стандартизации методики акупунктуры [283].

В работе W. Zhou, P. Venharas, посвященной изучению соотношения древнекитайской теории меридианов с фактическими анатомическими структурами, показано, что ход меридианов перекрывает области нервных пучков, а воздействие акупунктурными иглами на БАТ является нейрофизиологической основой модуляции активности периферических и центральных нейронных путей [308].

Учитывая особенность методологии акупунктурного воздействия, становится очевидным, что наиболее серьезной проблемой в организации исследований по принципам ДМ в этой области является сложность, а в

большинстве случаев и невозможность обеспечения воспроизводимости тестируемого вмешательства [200]. Этот факт делает высокоактуальной задачей поиск методологической возможности стандартизации протоколов лечения акупунктурой и изучения ее эффективности с позиций ДМ. Одним из вариантов унификации места, момента и метода раздражения может служить электроакупунктура как методика, позволяющая регулировать вышеуказанные характеристики аппаратным способом.

### 1.3.2 Принципы электроакупунктуры как возможность воспроизведения рефлексотерапевтических вмешательств

Электроакупунктура (ЭАП) – это разновидность рефлексотерапии, при которой воздействие на БАТ осуществляется электрическим током. Целесообразность использования ЭАП в лечении заболеваний обосновывается возможностью воздействовать на информационные регуляторные процессы в организме, которые связаны с нервной системой, физиологически адекватным раздражителем нервных структур [115].

ЭАП получила широкое распространение благодаря своей высокой эффективности в клинике, особенно в целях аналгезии при хирургических вмешательствах [123].

Пропускание электрического тока через иглу раздражает рецепторные образования в том числе в тканях, расположенных рядом с введенной иглой, что позволяет нивелировать точность попадания иглой в БАТ (место раздражения) и обеспечить ожидаемый клинический эффект [115]. Кроме того, большинство современных аппаратно-программных комплексов для электроакупунктуры могут работать в режиме «поиск точки», реализуемом посредством определения ЭС (БАТ характеризуются наименьшим ЭС) [58, 123].

По данным Ф. Крамера, возможность измерять ЭС позволяет контролировать эффективность вмешательства по ходу лечения, внося по необходимости соответствующие изменения [58].

Параметры электрического тока являются определяющими характеристиками раздражения при применении ЭАП, поскольку физиологические эффекты электрического тока различной интенсивности различаются. Аппараты для ЭАП позволяют устанавливать выбранные врачом-рефлексотерапевтом необходимые характеристики стимуляции [58].

Коррекция величины электроakupунктурного воздействия проводится по силе тока: от 0 до 2 мА. В лечении может быть применен как переменный, так и постоянный (гальванический) электрический ток. Современные приборы для электростимуляции могут генерировать различные типы импульсного тока - прямоугольные, пикообразные, диадинамические, интерференционные и т.д. Кроме того, некоторые приборы способны регистрировать форму тока в узлах нервного волокна (перехватах Ранвье) и генерировать её в процессе лечения [115].

Раздражающее действие импульсного тока определяется амплитудой, длительностью и формой импульса. Частота электрической стимуляции также является важной характеристикой электроakupунктурного воздействия, которая регулируется с учетом естественного состояния электромагнитных колебаний поля человека (около 10 Гц) [115].

При применении постоянного тока важным является время воздействия однополярной направленности, составляющее не более 3–5 минут, во избежание электрокоагуляции подлежащих тканей и коррозии иглы. В связи с этим, при проведении электростимуляции, используются приборы с ручной или автоматической настройкой полярности постоянного тока [115].

Некоторые авторы отмечают, что адаптация к электрической стимуляции в рамках сеанса электроakupунктуры, может негативно повлиять на эффективность лечебного воздействия, особенно при проведении сеанса с целью обезболивания. Для предупреждения нежелательной адаптации к стимуляции ее параметры (сила тока, частота или форма импульсов) во время сеанса изменяются. Некоторые электростимуляторы позволяют автоматизировать подобную коррекцию электрических параметров во время сеанса [115].

Согласно вышеизложенному ряд технических особенностей ЭАП позволяет унифицировать методологию акупунктурного вмешательства, создавая предпосылки для организации клинических исследований в этой области. На сегодняшний день опубликовано большое количество результатов РКИ и метаанализов, посвященных применению ЭАП в различных областях медицины. Ниже приведены некоторые из них.

В метаанализ J. Zhan и соавт. было включено 14 РКИ (896 пациентов), посвященных оценке эффективности ЭАП в лечении когнитивных нарушений после инсульта. Результаты работы подтвердили эффективность и безопасность применения ЭАП у пациентов с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения, однако показали низкий уровень организации большинства рассматриваемых РКИ [206].

Метаанализ Y. Zhang и соавт. включал 6 РКИ, сравнивающих эффективность комбинации ЭАП и приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с курсом изолированной фармакотерапии СИОЗС при лечении пациентов с первичной депрессией. Результаты работы свидетельствуют о том, что раннее лечение первичной депрессии комбинацией ЭАП и СИОЗС более эффективно и приводит к более стабильному и раннему контролю симптомов депрессии [268].

В исследовании X. Wang оценивалось влияние ЭАП на биомеханику движений при ходьбе по лестнице у пациентов с остеоартритом коленного сустава. В данной работе использовалась методика «фиктивной акупунктуры» у пациентов контрольной группы. Результаты исследования показали улучшение нагрузочной способности суставов при ходьбе по лестнице у пациентов с остеоартритом коленного сустава на фоне применения ЭАП. Отмечена необходимость дальнейшего изучения этого вопроса, поскольку не ясна причина различия эффектов ЭАП и «фиктивного» иглоукалывания [245].

Метаанализ S. Asmussen и соавт. включал 7 РКИ (321 пациент), посвященных изучению эффективности ЭАП как дополнения к общей анестезии при кардиохирургических операциях. Результаты работы показали, что

применение ЭАП на фоне общей анестезии, по сравнению с изолированной общей анестезией, сокращает время искусственной легочной вентиляции, снижает интенсивность послеоперационной воспалительной реакции и оказывает кардиопротективное действие. Тем не менее авторы считают необходимым проведение дополнительных РКИ в этой области для формулировки окончательных рекомендаций [250].

Результаты метаанализа S. Y. Yu и соавт. показали целесообразность применения ЭАП при первичной дисменорее в качестве анальгетической методики. При этом авторы подтвердили необходимость дополнительных исследований с более строгим дизайном и большим количеством испытуемых [207].

S. L. Zhou и соавт. посредством проведения метаанализа установили более высокую эффективность ЭАП по сравнению с фармакотерапией при лечении функциональных запоров [307].

Таким образом, методологические подходы к применению ЭАП позволяют стандартизировать процедуру лечения и при этом индивидуально подбирать схемы и режимы воздействия на БАТ в каждом конкретном случае. Тем не менее в последние два десятилетия продолжается разработка новых подходов к реализации программ электроakupунктуры. Усовершенствование технологии электроakupунктуры, выражающееся в использовании компьютеризированных аппаратов с функцией обратной связи (исходное состояние БАТ – прибор – импульс – контроль за состоянием БАТ – прибор и/или пациент – прибор – импульс) [115], позволяет более эффективно воздействовать на БАТ и облегчает проведение клинических исследований в соответствии с принципами ДМ.



### 1.3.3 Компьютерные технологии как составляющая методологии современной модификации акупунктурного вмешательства

В 90-х годах прошлого века была разработана и апробирована новая модификация акупунктурного вмешательства, подразумевающая применение компьютерных технологий, – компьютерная электроакупунктура (КЭАП).

Метод КЭАП благодаря своим техническим возможностям имеет ряд преимуществ перед ЭАП. С помощью компьютерной программы врач может создавать индивидуальные программы стимуляции для каждого пациента, каждого сеанса и каждой БАТ без значимых временных затрат и с минимальной вероятностью технических ошибок.

В классической акупунктуре предполагается обязательный вербальный контакт врача и пациента для контроля предусмотренных ощущений в момент введения иглы. Концепция КЭАП предполагает решение проблемы субъективности взаимосвязи врача и пациента в процессе лечения. В методологии КЭАП заложено две системы обратной взаимосвязи: «пациент – устройство» и «точка – устройство». Связь «пациент – устройство» реализована благодаря возможности пациента самостоятельно регулировать амплитуду стимулирующих импульсов (силу электрического тока) во время сеанса КЭАП, ориентируясь на собственные ощущения. Связь «точка – устройство» обеспечивается измерением ЭС БАТ до и после сеанса КЭАП. Визуализация динамики ЭС БАТ в процессе лечения позволяет врачу своевременно изменять электрические характеристики стимулирующих импульсов и прогнозировать эффективность процедуры.

Переменный электрический ток при проведении сеанса КЭАП раздражает (стимулирует) не только точку, но и участок кожи в области введения иглы с диаметром в несколько миллиметров, что нивелирует фактор точности попадания в БАТ. Изменяя полярность переменного тока, врач может смоделировать вариант раздражения: для тонизирующего метода – ток отрицательной полярности, а для тормозящего – положительной. Кроме того, учитывая

особенности клинического состояния пациента (характер патологического процесса), врач может регулировать частоту стимулируемых импульсов [91].

В силу вышеперечисленных технических особенностей, КЭАП не предполагает возможности проведения плацебо-контролируемых исследований. Следовательно, дизайн исследований по изучению эффективности КЭАП должен быть ориентирован, прежде всего, на регистрацию конечных точек, а для исключения регистрации эффекта плацебо необходимо предусматривать достаточную продолжительность исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1 Дизайн исследований

#### 2.1.1 Общие характеристики дизайна исследований

В диссертации представлены результаты семи исследований по изучению применения КЭАП в комплексной терапии пациентов, страдающих БА и ХОБЛ. Исследования проводились в ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», ГУЗ «Городская поликлиника № 5» г. Ульяновска.

Цели проведенных исследований:

- оценка эффективности КЭАП в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих БА (исследование № 1);
- оценка эффективности КЭАП при различных патогенетических формах БА (исследование № 2);
- оценка влияния динамики ЭС БАТ на эффективность КЭАП при БА (исследование № 3);
- оценка эффективности КЭАП в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих ХОБЛ (исследование № 4);
- оценка влияния фазы ХОБЛ (обострение / ремиссия) на эффективность КЭАП (исследование № 5);
- оценка влияния динамики ЭС БАТ на эффективность КЭАП при ХОБЛ (исследование № 6);
- оценка влияния уровня эозинофилов периферической крови на эффективность КЭАП при ХОБЛ (исследование № 7).

Исследования одобрены этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Общие характеристики дизайна проведенных исследований представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристики дизайна основных проведенных исследований по применению КЭАП при БА и ХОБЛ

Элементы дизайна	№ исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
<b>Юридические и этические аспекты исследования</b>							
Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Наличие пакета документов, разрешающих клинические испытания	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Материальное вознаграждение пациентов за участие в исследовании	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
<b>Методы, уменьшающие субъективизм оценки результата</b>							
Рандомизация при выделении основной и контрольной групп	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Плацебо-контроль	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
<b>Хронология исследования</b>							
Наличие графика явок пациентов	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Количество КТ	12	6	6	3	2	2	2
Продолжительность наблюдения за пациентом, дни	180	180	95	35	5	5	5
Наличие индивидуальных карт пациентов	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Наличие индивидуальных дневников пациентов	Да	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
<b>Интерпретация результатов исследования</b>							
Применение стандартизированных методик	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Обработка данных сертифицированным программным обеспечением	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Тип конечных точек исследования	Суррогатные						
Примечания. БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, КТ – контрольная точка; КЭАП – компьютерная электроакупунктура							

Учитывая техническую сложность использования в РКИ полностью инертного плацебо для акупунктуры, плацебо-контроль не использовался ни в одном из серии исследований.

Под контрольными точками (КТ) понимали, определенные протоколом исследования, визиты пациентов, применяемые для получения данных, необходимых для ответа на поставленный в исследовании клинический вопрос (цель исследования).

Критерии исключения (общие для всех исследований):

- сопутствующие заболевания, существенно влияющие на клиническое течение основного заболевания (БА или ХОБЛ);
- постоянная форма мерцательной аритмии, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, атриовентрикулярные блокады и другие состояния, представляющие значительный риск развития опасных для жизни нарушений ритма сердца;
- наличие имплантированного кардиостимулятора;
- тактильная гиперчувствительность, непереносимость электрического тока;
- опухоли;
- геморрагический синдром;
- острые инфекционные заболевания;
- хронические инфекционные заболевания в стадии обострения;
- резкое истощение;
- воспалительные процессы ушной раковины;
- беременность;
- острые воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата.

Критерий исключения для исследований № 4–7: крайне тяжелая степень тяжести ХОБЛ.

## 2.1.2 Дизайн исследования по оценке эффективности компьютерной электроакупунктуры в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих бронхиальной астмой (исследование № 1)

### Тип исследования

Поисковое, с применением рандомизации; конечные точки – суррогатные.

### Цель исследования

Оценка эффективности КЭАП в лечении нестратифицированной когорты пациентов, страдающих БА.

### Критерии включения в исследование:

- верифицированный диагноз БА;
- как минимум шестимесячный анамнез лечения БА;
- наличие у пациента знаний о правильном применении противоастматических препаратов и владение «шаговой» системой увеличения / снижения доз.

### Группы сравнения

Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы (группы 1.1 и 1.2) по 50 человек каждая.

Предстартовый период (14 дней): подбор доз базисных препаратов; ознакомление пациентов с предполагаемыми эффектами КЭАП; установление порядка явок пациентов.

Лечение методом КЭАП состояло из трех курсов стимуляции, проводимых ежемесячно, с одинаковыми промежутками между курсами. Каждый курс КЭАП состоял из пяти сеансов, осуществляемых ежедневно в утренние часы.

Исследование продолжалось шесть месяцев: пациенты, входившие в группу 1.1, в течение первых трех месяцев (пациенты группы 1.2 – в течение оставшихся трех месяцев) на фоне фармакотерапии получали ежемесячные пятидневные курсы КЭАП.

### Контрольные точки

Дизайн исследования предполагал 12 КТ (контрольная точка): КТ1–6 соответствовали началу и завершению каждого из трех курсов КЭАП в группе 1.1, КТ7–12 – началу и завершению каждого из трех курсов КЭАП в группе 1.2.

### Протокол обследования:

- спирография;
- оценка объема фармакологической терапии;
- сбор жалоб;
- объективный осмотр и физикальное обследование;
- оценка наличия НЯ.

## 2.1.3 Дизайн исследования по оценке эффективности КЭАП при различных патогенетических формах БА (исследование № 2)

### Тип исследования

Поисковое; без применения рандомизации; конечные точки – суррогатные.

### Цель исследования

Оценка эффективности КЭАП при различных патогенетических формах БА.

### Критерии включения в исследование:

- наличие верифицированного диагноза БА;
- как минимум шестимесячный анамнез лечения БА;
- наличие у пациента знаний о правильном применении противоастматических препаратов и владение «шаговой» системой увеличения / снижения доз.

### Группы исследования

Было набрано три группы сравнения: группа 2.1 – пациенты с аллергической формой БА (n=26); группа 2.2 – пациенты с неаллергической БА (n=25); группа 2.3 – пациенты со смешанной формой БА (n=28). Пациенты всех групп сравнения дополнительно к назначенной фармакотерапии получали лечение методом КЭАП.

Пациентов всех группы сравнения наблюдали 6 месяцев: первые 3 месяца на фоне включения в комплексную терапию трех пятидневных ежемесячных курсов КЭАП (период вмешательства) и 3 месяца на фоне исключительно фармакологической терапии (период наблюдения). Каждый курс КЭАП состоял из пяти сеансов, проводимых ежедневно. Интервал между курсами КЭАП составлял один месяц.

#### Контрольные точки

Дизайн исследования предполагал 9 КТ. КТ1–6 соответствовали началу и завершению каждого из трех курсов КЭАП. КТ7–9 соответствовали периоду наблюдения, их процедуры проводились с интервалом в 1 месяц после окончания третьего курса КЭАП.

#### Протокол обследования:

- спирография;
- оценка объема фармакологической терапии;
- сбор жалоб;
- объективный осмотр и физикальное обследование;
- оценка наличия НЯ.

2.1.4 Дизайн исследования по оценке влияния динамики электрического сопротивления биологически активных точек на эффективность компьютерной электроакупунктуры при бронхиальной астме (исследование № 3)

#### Тип исследования

Поисковое; без применения рандомизации; конечные точки – суррогатные.

#### Цель исследования

Оценка связи динамики ЭС БАТ с эффективностью КЭАП при БА.

#### Критерии включения в исследование:

- наличие верифицированного диагноза БА;
- как минимум шестимесячный анамнез лечения БА;



– наличие у пациента знаний о правильном применении противоастматических препаратов и владение «шаговой» системой увеличения / снижения доз.

#### Группы исследования

Было набрано три группы сравнения: группа 3.1 – пациенты со значениями ППЭЛ  $>1$  ( $n=25$ ); группа 3.2 – пациенты со значениями ППЭЛ от 0 до 1 ( $n=25$ ); группа 3.3 – пациенты со значениями ППЭЛ  $<0$  ( $n=21$ ). Пациенты всех групп сравнения дополнительно к назначенной фармакотерапии получали лечение методом КЭАП. Пациентов всех групп сравнения наблюдали в течение 3 месяцев, что соответствовало включению в комплексную терапию трех пятидневных ежемесячных курсов КЭАП.

Каждый курс КЭАП состоял из пяти сеансов, проводимых ежедневно. Интервал между курсами составлял один месяц.

#### Контрольные точки

Дизайн исследования предполагал 6 КТ. КТ1–6 соответствовали началу и завершению каждого из трех курсов КЭАП.

#### Протокол обследования:

- спирография;
- оценка объема фармакологической терапии;
- сбор жалоб;
- объективный осмотр и физикальное обследование;
- оценка наличия НЯ.

2.1.5 Дизайн исследования по оценке эффективности компьютерной электроакупунктуры в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (исследование № 4)

#### Тип исследования

Поисковое, с применением рандомизации; конечные точки – суррогатные.

#### Цель исследования

Оценка эффективности КЭАП в лечении нестратифицированной когорты пациентов, страдающих ХОБЛ.

Критерии включения в исследование:

- верифицированный диагноз ХОБЛ;
- возраст старше 39 лет;
- анамнез курильщика не менее 10 пачек-лет;
- ОФВ1 вне обострения в интервале 30–80 %.

Группы сравнения

Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы (группы 4.1 и 4.2) по 40 человек каждая. В группе 4.1 пациенты дополнительно к назначенной фармакотерапии получали лечение методом КЭАП. Пациенты группы 4.2 получали исключительно медикаментозное лечение.

Лечение методом КЭАП состояло из одного курса стимуляции. Курс КЭАП включал пять сеансов, осуществляемых ежедневно в утренние часы.

Контрольные точки

Дизайн исследования предполагал три КТ: КТ1 и КТ2 соответствовали началу и окончанию курса КЭАП в группе 4.1. Процедуры КТ3 проводили через месяц после окончания курса КЭАП в группе 4.1.

Протокол обследования:

- спирография;
- сбор жалоб;
- объективный осмотр и физикальное обследование;
- опросник mMRC;
- оценка наличия НЯ.

## 2.1.6 Дизайн исследования по оценке влияния фазы хронической обструктивной болезни легких (обострение / ремиссия) на эффективность компьютерной электроакупунктуры (исследование № 5)

### Тип исследования

Поисковое, без применения рандомизации; конечные точки – суррогатные.

### Цель исследования

Оценка влияния фазы ХОБЛ (обострение / ремиссия) на эффективность КЭАП.

### Критерии включения в исследование:

- верифицированный диагноз ХОБЛ;
- возраст старше 39 лет;
- анамнез курильщика не менее 10 пачек-лет;
- ОФВ1 вне обострения в интервале 30–80 %.

### Группы исследования

Было набрано две группы сравнения: группа 5.1 – пациенты, находящиеся в фазе ремиссии ХОБЛ (n=32); группа 5.2 – пациенты, находящиеся в фазе обострения ХОБЛ (n=33). Под обострением ХОБЛ понимали ухудшение респираторных симптомов, сопровождающееся изменением лечения [111].

Пациенты всех групп сравнения дополнительно к назначенной фармакотерапии получили один курс лечения методом КЭАП.

Курс КЭАП состоял из пяти сеансов, проводимых ежедневно.

### Контрольные точки

Дизайн исследования предполагал 2 КТ. КТ1 соответствовала началу курса КЭАП, КТ2 – его окончанию.

### Протокол обследования:

- спирография;
- сбор жалоб;
- объективный осмотр и физикальное обследование;
- опросник mMRC;

– оценка наличия НЯ.

2.1.7 Дизайн исследования по оценке влияния динамики электрического сопротивления биологически активных точек на эффективность компьютерной электроакупунктуры при хронической обструктивной болезни легких (исследование № 6)

Тип исследования

Поисковое, без применения рандомизации; конечные точки – суррогатные.

Цель исследования

Оценка связи динамики ЭС БАТ с эффективностью КЭАП при ХОБЛ.

Критерии включения в исследование:

- верифицированный диагноз ХОБЛ;
- возраст старше 39 лет;
- анамнез курильщика не менее 10 пачек-лет;
- ОФВ1 вне обострения в интервале 30–80 %.

Группы исследования

Было набрано три группы сравнения: группа 6.1 – пациенты со значениями ППЭЛ  $>1$  ( $n=20$ ); группа 6.2 – пациенты со значениями ППЭЛ от 0 до 1 ( $n=20$ ); группа 6.3 – пациенты со значениями ППЭЛ  $<0$  ( $n=17$ ). Пациенты всех групп сравнения дополнительно к назначенной фармакотерапии получали один курс лечения методом КЭАП. Пациентов всех группы сравнения наблюдали 5 дней, что соответствовало включению в комплексную терапию курса КЭАП.

Курс КЭАП состоял из пяти сеансов, проводимых ежедневно.

Контрольные точки

Дизайн исследования предполагал 2 КТ. КТ1 соответствовала началу курса КЭАП, КТ2 – его окончанию.

Протокол обследования:

- спирография;

- сбор жалоб;
- объективный осмотр и физикальное обследование;
- опросник mMRC;
- оценка наличия НЯ.

2.1.8 Дизайн исследования по оценке влияния уровня эозинофилов периферической крови на эффективность компьютерной электроакупунктуры при хронической обструктивной болезни легких (исследование № 7)

#### Тип исследования

Поисковое, без применения рандомизации; конечные точки – суррогатные.

#### Цель исследования

Оценка связи уровня эозинофилов периферической крови с эффективностью КЭАП при ХОБЛ.

#### Критерии включения в исследование:

- верифицированный диагноз ХОБЛ;
- возраст старше 39 лет;
- анамнез курильщика не менее 10 пачек-лет;
- ОФВ1 вне обострения в интервале 30–80 %.

#### Группы исследования

Было набрано две группы сравнения: группа 7.1 – пациенты с уровнем эозинофилов крови  $<150$  кл/мкл ( $n=20$ ); группа 7.2 – пациенты с уровнем эозинофилов крови  $\geq 150$  кл/мкл ( $n=20$ ). Пациенты всех групп сравнения дополнительно к назначенной фармакотерапии получали один курс лечения методом КЭАП. Пациентов всех группы сравнения наблюдали 5 дней, что соответствовало включению в комплексную терапию курса КЭАП.

Курс КЭАП состоял из пяти сеансов, проводимых ежедневно.

#### Контрольные точки

Дизайн исследования предполагал две КТ. КТ1 соответствовала началу курса КЭАП, КТ2 – его окончанию.

Протокол обследования:

- спирография;
- сбор жалоб;
- объективный осмотр и физикальное обследование;
- опросник mMRC;
- оценка наличия НЯ.

## 2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследования

## 2.2.1 Общая характеристика исследований

В Таблице 2 перечислены исследования, результаты которых обобщены в настоящей диссертации, с указанием численности групп наблюдения.

Таблица 2 – Группы сравнения в проведенных исследованиях

№	Направление исследований	Группы сравнения	n
1	Оценка эффективности КЭАП в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих БА	Группа 1.1. Случайно отобранные пациенты с БА*	50
		Группа 1.2. Случайно отобранные пациенты с БА*	50
2	Оценка эффективности КЭАП при различных патогенетических формах БА	Группа 2.1. Пациенты с аллергической формой БА	26
		Группа 2.2. Пациенты с неаллергической формой БА	25
		Группа 2.3. Пациенты со смешанной формой БА	28
3	Оценка влияния динамики ЭС БАТ на эффективность КЭАП при БА	Группа 3.1. Пациенты с ППЭЛ >1	25
		Группа 3.2. Пациенты с ППЭЛ от 0 до 1	25
		Группа 3.3. Пациенты с ППЭЛ <0	21
4	Оценка эффективности КЭАП в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих ХОБЛ	Группа 4.1. Случайно отобранные пациенты с ХОБЛ, получавшие КЭАП	40
		Группа 4.2. Случайно отобранные пациенты с ХОБЛ, не получавшие КЭАП	40
5	Оценка влияния фазы ХОБЛ (обострение / ремиссия) на эффективность КЭАП	Группа 5.1. Пациенты, находящиеся в фазе ремиссии ХОБЛ	32
		Группа 5.2. Пациенты, находящиеся в фазе обострения ХОБЛ	33
6	Оценка влияния динамики ЭС БАТ на эффективность КЭАП при ХОБЛ	Группа 6.1. Пациенты с ППЭЛ >1	20
		Группа 6.2. Пациенты с ППЭЛ от 0 до 1	20
		Группа 6.3. Пациенты с ППЭЛ <0	17
7	Оценка влияния уровня эозинофилов периферической крови на эффективность КЭАП при ХОБЛ	Группа 7.1. Пациенты с уровнем эозинофилов крови <150 кл/мкл	20
		Группа 7.2. Пациенты с уровнем эозинофилов крови $\geq$ 150 кл/мкл	20
Общее количество пациентов			492
Примечания. * - исследования применен перекрестный дизайн; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ЭС – электрическое сопротивление; БАТ – биологически активная точка			

## 2.2.2 Возрастно-половые характеристики пациентов, находившихся под наблюдением

Материал представлен в Таблицах 3–9.

Таблица 3 – Возрастно-половая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке эффективности КЭАП в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих БА (исследование № 1)

Возраст, лет	Группа 1.1		Группа 1.2	
	Мужчины (n=14)	Женщины (n=36)	Мужчины (n=11)	Женщины (n=39)
Менее 20	0	0	3	0
20–29	4	1	1	1
30–39	4	0	6	0
40–49	6	17	1	22
50–59	0	7	0	4
60–69	0	10	0	8
70 и более	0	1	0	4

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БА – бронхиальная астма

Таблица 4 – Возрастно-половая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке эффективности КЭАП при различных патогенетических формах БА (исследование № 2)

Возраст, лет	Группа 2.1		Группа 2.2		Группа 2.3	
	Мужчины (n=5)	Женщины (n=21)	Мужчины (n=11)	Женщины (n=14)	Мужчины (n=10)	Женщины (n=18)
Менее 20	1	1	1	0	1	0
20–29	2	0	3	0	2	2
30–39	1	2	0	2	3	2
40–49	1	9	0	0	2	9
50–59	0	5	4	5	2	1
60–69	0	3	3	6	0	3
70 и более	0	1	0	1	0	1

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БА – бронхиальная астма



Таблица 5 – Возрастно-половая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке влияния динамики ЭС БАТ на эффективность КЭАП при БА (исследование № 3)

Возраст, лет	Группа 3.1		Группа 3.2		Группа 3.3	
	Мужчины (n=7)	Женщины (n=18)	Мужчины (n=5)	Женщины (n=20)	Мужчины (n=5)	Женщины (n=16)
Менее 20	0	1	1	1	0	0
20–29	1	0	1	3	1	1
30–39	0	5	1	3	1	3
40–49	2	5	1	5	2	4
50–59	2	5	1	4	1	4
60–69	1	2	0	3	0	3
70 и более	1	0	0	1	0	1

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БА – бронхиальная астма; ЭС – электрическое сопротивление; БАТ – биологически активная точка

Таблица 6 – Возрастно-половая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке эффективности КЭАП в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих ХОБЛ (исследование № 4)

Возраст, лет	Группа 4.1		Группа 4.2	
	Мужчины (n=36)	Женщины (n=4)	Мужчины (n=38)	Женщины (n=2)
40–49	1	1	2	0
50–59	21	2	19	1
60–69	9	1	8	1
70 и более	5	0	9	0

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Таблица 7 – Возрастно-половая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке влияния фазы ХОБЛ (обострение / ремиссия) на эффективность КЭАП (исследование № 5)

Возраст, лет	Группа 5.1		Группа 5.2	
	Мужчины (n=23)	Женщины (n=9)	Мужчины (n=26)	Женщины (n=7)
40–49	0	0	1	0
50–59	16	0	17	0
60–69	4	5	5	7
70 и более	3	4	3	0

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Таблица 8 – Возрастно-половая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке влияния динамики ЭС БАТ на эффективность КЭАП при ХОБЛ (исследование № 6)

Возраст, лет	Группа 6.1		Группа 6.2		Группа 6.3	
	Мужчины (n=16)	Женщины (n=4)	Мужчины (n=15)	Женщины (n=5)	Мужчины (n=14)	Женщины (n=3)
40–49	1	1	1	0	1	0
50–59	7	1	6	2	4	2
60–69	5	2	6	2	6	1
70 и более	3	0	2	1	3	0

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЭС – электрическое сопротивление, БАТ – биологически активная точка

Таблица 9 – Возрастно-половая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке влияния уровня эозинофилов периферической крови на эффективность КЭАП при ХОБЛ (исследование № 7)

Возраст, лет	Группа 7.1		Группа 7.2	
	Мужчины (n=17)	Женщины (n=3)	Мужчины (n=18)	Женщины (n=2)
40–49	2	0	1	0
50–59	6	2	8	1
60–69	6	1	5	1
70 и более	3	0	4	0

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

## 2.2.3 Структура диагнозов пациентов, находившихся под наблюдением

КЭАП применяли в лечении пациентов с заболеваниями БА (n=249) и ХОБЛ (n=242). В Таблицах 10–16 представлена структура диагнозов пациентов, участвовавших в исследованиях.

Таблица 10 – Структура диагнозов пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке эффективности КЭАП в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих БА (исследование № 1), чел.

Характеристика диагноза	Группа 1.1	Группа 1.2
Патогенетический вариант		
Аллергическая БА *	12	12
Неаллергическая БА	7	8
Смешанная БА	31	30
Степень тяжести		
Легкая БА	8	8
БА средней степени тяжести	32	39
Тяжелая БА	10	3
Фаза заболевания		
Фаза обострения (неконтролируемая БА) **	27	32
Фаза ремиссии (полный или частичный контроль БА)	23	18
Примечания. * – под аллергической астмой следует понимать «бронхиальную астму с преобладанием аллергического компонента» [108], ** – все обострения у пациентов, участвовавших в исследовании № 1, были легкой или средней степени тяжести, КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БА – бронхиальная астма		

Таблица 11 – Структура диагнозов пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке эффективности КЭАП при различных патогенетических формах БА (исследование № 2), чел.

Характеристика диагноза	Группа 2.1	Группа 2.2	Группа 2.3
Патогенетический вариант			
Аллергическая БА *	26	–	–
Неаллергическая БА	–	25	–
Смешанная БА	–	–	28
Степень тяжести			
Легкая БА	8	10	6
БА средней степени тяжести	13	9	17
Тяжелая БА	5	6	5
Степень контролируемости			
Фаза обострения (неконтролируемая БА) **	12	12	12
Фаза ремиссии (полный или частичный контроль БА)	14	13	16
Примечания. * – под «аллергической астмой» следует понимать «бронхиальную астму с преобладанием аллергического компонента» [108], ** – все обострения у пациентов, участвовавших в исследовании №2 были легкой или средней степени тяжести, БА – бронхиальная астма, КЭАП – компьютерная электроакупунктура			

Таблица 12 – Структура диагнозов пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке влияния динамики ЭС БАТ на эффективность КЭАП при БА (исследование № 3), чел.

Характеристика диагноза	Группа 3.1	Группа 3.2	Группа 3.3
Патогенетический вариант			
Аллергическая БА *	10	7	6
Неаллергическая БА	8	7	5
Смешанная БА	7	11	10
Степень тяжести			
Легкая БА	6	5	7
БА средней степени тяжести	14	15	9
Тяжелая БА	5	5	5
Степень контролируемости			
Фаза обострения (неконтролируемая БА) **	15	17	14
Фаза ремиссии (полный или частичный контроль БА)	10	8	7
Примечания. * – под «аллергической астмой» следует понимать «бронхиальную астму с преобладанием аллергического компонента» [108], ** – все обострения у пациентов, участвовавших в исследовании №3 были легкой или средней степени тяжести, БА – бронхиальная астма, КЭАП – компьютерная электроакупунктура, ЭС – электрическое сопротивление, БАТ – биологически активная точка			

Таблица 13 – Структура диагнозов пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке эффективности КЭАП в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих ХОБЛ (исследование № 4), чел.

Характеристика диагноза	Группа 4.1	Группа 4.2
Степень тяжести		
Легкая	13	11
Среднетяжелая	19	20
Тяжелая	8	9
Фаза заболевания		
Ремиссия	23	24
Обострение	17	16
Степень тяжести обострения		
Легкая	7	6
Средняя	5	6
Тяжелая	5	4
Примечания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура		

Таблица 14 – Структура диагнозов пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке влияния фазы ХОБЛ (обострение / ремиссия) на эффективность КЭАП (исследование № 5), чел.

Характеристика диагноза	Группа 5.1	Группа 5.2
Степень тяжести		
Легкая	17	21
Среднетяжелая	10	9
Тяжелая	5	3
Фаза заболевания		
Ремиссия	32	–
Обострение	–	33
Степень тяжести обострения		
Легкая	–	13
Средняя	–	11
Тяжелая	–	9
Примечания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура		

Таблица 15 – Структура диагнозов пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке влияния динамики ЭС БАТ на эффективность КЭАП при ХОБЛ (исследование № 6), чел.

Характеристика диагноза	Группа 6.1	Группа 6.2	Группа 6.3
Степень тяжести			
Легкая	6	5	2
Среднетяжелая	8	10	8
Тяжелая	6	5	7
Фаза заболевания			
Ремиссия	12	10	8
Обострение	8	10	9
Примечания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ЭС – электрическое сопротивление; БАТ – биологически активная точка			

Таблица 16 – Структура диагнозов пациентов, принимавших участие в исследовании по оценке влияния уровня эозинофилов периферической крови на эффективность КЭАП при ХОБЛ (исследование № 7), чел.

Характеристика диагноза	Группа 7.1	Группа 7.2
Степень тяжести		
Легкая	4	4
Среднетяжелая	10	8
Тяжелая	6	8
Фаза заболевания		
Ремиссия	10	9
Обострение	10	11
Степень тяжести обострения		
Легкая	4	6
Средняя	3	2
Тяжелая	3	3
Примечания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура		

### 2.3 Методика применения компьютерной электроакупунктуры в исследованиях

#### 2.3.1 Общие характеристики аппаратно-программного комплекса для электропунктурной стимуляции «КЭС-01-МИДА»

Для лечения методом КЭАП во всех исследованиях применяли «Комплекс аппаратно-программный для электропунктурной стимуляции КЭС-01-МИДА» (КЭС) производства ЗАО МИДАУС, г. Ульяновск.

КЭС состоял из электронного блока, программного обеспечения, электродов стимуляции, контрольного и поискового электродов. Для работы прибора было необходимо его соединение с персональным компьютером, обладающим следующими характеристиками: оперативная система Windows 3.11, процессор Intel 386SX33, оперативная память 4 Мб, свободное дисковое пространство 10 Мб, видеокарта VGA.

Программное обеспечение КЭС автоматически создавало базу данных (сохранение информации о всех проведенных сеансах с детализацией динамики характеристик стимуляции), позволяло конструировать параметры стимуляции.



Информация в базе данных представлялась в алфавитном порядке по фамилиям пациентов.

В аурикулярные БАТ устанавливали индивидуальные посеребрённые акупунктурные иглы диаметром 0,25 мм, длиной 25 мм (фирма изготовитель Suzhou Medikal Appliance Factory, China). Между сеансами иглы хранили в индивидуальных стерильных емкостях с этиловым спиртом. После окончания курса КЭАП комплект игл утилизировали.

Перед введением иглы в БАТ кожу ушной раковины обрабатывали этиловым спиртом. Приемы установки игл в ушные раковины соответствовали принципам классической акупунктуры. Иглы устанавливали биаурикулярно. Затем каждую иглу соединяли с проводом (электродом стимуляции) соответствующего порядкового номера. Длина проводов позволяла избегать их натяжения.

Сеансы КЭАП проводили в утренние часы. Пациент во время сеанса находился в положении сидя (в кресле). В кабинете во время сеанса КЭАП уменьшали освещенность (выключали осветительные приборы, задергивали шторы). В ладонь пациента вкладывали контрольный электрод, увлажненный кремом, под кисть другой руки устанавливали кнопочный манипулятор для регулировки величины амплитуды электрических импульсов.

Перед первым сеансом проводили подбор стартовой амплитуды электрических импульсов для пациента с помощью специального режима прибора «Адаптация», при этом оценивали индивидуальную чувствительность пациента к стимулирующим импульсам.

Во время сеанса пациент мог самостоятельно регулировать амплитуду стимулирующих импульсов, ориентируясь на собственные ощущения, с помощью манипулятора, установленного под его правую кисть. Необходимость коррекции амплитуды стимуляции обуславливалась изменением чувствительности БАТ к воздействию электрического тока. Программное обеспечение КЭС позволяло устанавливать количество циклов-повторов воздействия на БАТ. Начальные

параметры стимуляции подбирали эмпирически, ориентируясь на рекомендации Ф. Крамера.

Программа КЭС фиксировала параметры стимуляции каждой БАТ схемы в течение каждого сеанса, позволяя воспроизвести сеанс повторно.

### 2.3.2 Методика лечения с помощью «КЭС-01-МИДА»

Для лечения пациентов применяли аурикулярную схему акупунктурных точек, рекомендованную Я.С. Песиковым и С.Я. Рыбалко [88] (Таблица 17). Параметры стимуляции были подобраны на основании результатов ранее проведенных собственных оригинальных исследований КЭАП у пациентов с БА и синдромом раздраженного кишечника, опубликованных ранее [56].

Таблица 17 – Программа сеансов КЭАП, примененная в лечении пациентов

№	Аурикулярная БАТ	Тип импульса *	Длительность импульса, мс	Частота, Гц	Длительность стимуляции **, с
1	Шэнь-мэнь (левая)	1	4	75	30
2	Шэнь-мэнь (правая)	1	4	75	30
3	Астма (левая)	1	4	50	20
4	Астма (правая)	1	4	50	20
5	Надпочечник (левая)	1	4	70	30
6	Надпочечник (правая)	1	4	70	30
7	Сердце 1 (левая)	1	10	30	15
8	Сердце 1 (правая)	1	10	30	15
9	ЖВС (левая)	1	4	70	30
10	ЖВС (правая)	1	4	70	30
11	Лоб (левая)	1	10	30	15
12	Лоб (правая)	1	10	30	15
13	Затылок (левая)	1	10	30	15
14	Затылок (правая)	1	10	30	15

Примечания. \* – положительная равнобедренная трапеция; \*\* – устанавливается пациентами самостоятельно, по субъективным ощущениям; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БАТ – биологически активная точка

В каждом сеансе проводили по 5 циклов-повторов стимуляции. Все сеансы КЭАП проводили, не изменяя указанные в Таблице 17 параметры стимуляции.

## 2.4 Методы исследования

### 2.4.1 Оценка функции внешнего дыхания

Исследование ФВД проводили с помощью комплекса «Валента+» (Россия), спирографа «СпироС-100» (Россия), спирографа Vitalograph ALPHA (Ирландия). Во время проведения процедуры пациент сидел на стуле.

Оценивали показатели ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, жизненную емкость легких, резервный объем выдоха, пиковую объемная скорость выдоха, максимальную объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ, максимальную объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ, максимальную объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ, среднюю объемная скорость при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ. В диссертации представлен анализ динамики ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ, поскольку именно эти показатели ФВД являются общепринятыми при оценке выраженности бронхообструктивного синдрома [36, 108, 109].

### 2.4.2 Оценка фармакологической терапии

Количественные и качественные характеристики фармакологической терапии оценивали с помощью опроса пациентов, а также дневника пациента, который он приносил на визиты (КТ) в клинику. В дневник пациент вносил название препарата, суточную дозировку, дату начала и окончания приема лекарственного средства. В качестве КДБА все пациенты, находившиеся под наблюдением, принимали сальбутамол или фенотерол.

Среднесуточные дозы ИГКС представлены в пересчете на беклометазон (дозированный аэрозольный ингалятор, стандартный размер частиц, гидрофторалкан пропеллент). Пересчет проводили в соответствии со сравнительными эквивалентными суточными дозами (мкг) ИГКС для базисной терапии БА у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA, 2020) [108].

Выбор указанных КДБА и ИГКС обусловлен экономической доступностью этих препаратов для пациентов, а также результатами собственных, ранее проведенных исследований клинико-экономической эффективности КЭАП при БА [90].

#### 2.4.3 Оценка выраженности одышки с помощью опросника mMRC

Для оценки выраженности одышки применяли опросник modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) [100, 231], представляющий собой шкалу, состоящую из 5 утверждений о связи степени выраженности одышки, которую испытывает пациент, с физической активностью. Данный опросник ориентирован на пациентов с бронхолегочной патологией и дает возможность фиксировать оценку пациента степени выраженности симптомов заболевания.

#### 2.4.4 Оценка наличия нежелательных явлений

Оценку наличия НЯ проводили на основании опроса, объективного обследования пациента и анализа медицинской документации.

Под НЯ понимали любое неблагоприятное изменение в медицинском состоянии пациента, независимо от того, связано ли оно с КЭАП или нет. Каждое зарегистрированное НЯ стратифицировали по серьезности, степени тяжести и наличию связи с лечением КЭАП.

Признаки СНЯ: смерть; состояние, угрожающее жизни; состояние, требующее госпитализации или продолжения текущей госпитализации; состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности); появление дефекта развития; другое значимое, с медицинской точки зрения, событие. НЯ без вышеперечисленных признаков считали несерьезными.

Взаимосвязь НЯ с лечением методом КЭАП устанавливали на основании совокупности имеющейся информации. Предполагалось два варианта оценки взаимосвязи НЯ с лечением методом КЭАП: вероятная и маловероятная.

Вероятная связь регистрировалась при наличии обоснованной причины и достаточного документального подтверждения, позволяющих допустить наличие причинно-следственной связи. Маловероятная связь регистрировалась в случаях, когда наиболее вероятно, что данное НЯ имеет другую этиологию, не связанную с КЭАП.

НЯ, которое легко переносилось пациентом, вызывая незначительный дискомфорт и не влияя на повседневную активность, считали НЯ легкой степени тяжести. В случаях, когда НЯ вызывало выраженный дискомфорт и мешало нормальной повседневной активности, регистрировали НЯ средней степени тяжести. Если НЯ препятствовало осуществлению повседневной активности, его относили к тяжелой степени тяжести.

Используемые в настоящей диссертационной работе критерии серьезности, степеней тяжести НЯ и взаимосвязи НЯ с тестируемым лечебным воздействием являются общепризнанными и широко применяемыми при РКИ [76].

#### 2.4.5 Статистическая обработка данных

Результаты всех исследований вносили в программу Microsoft Excel. С помощью этой же программы делали выборки. Статистический анализ данных проводили с использованием программных пакетов StatSoft Statistica 8.0 (StatSoft, Inc, США).

Тип распределения данных оценивали с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий количественных непрерывных данных (например, значения показателей ФВД) рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента (t-тест для связанных и несвязанных случаев) и U-критерий Манна-Уитни (при распределении данных, отличном от нормального). Количественную характеристику случайности выражали в виде p-значения. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Подобный подход является традиционным в медико-биологических исследованиях [113].

При этом для сравнения двух независимых выборок (например, данных основной и контрольной групп, но не в исследованиях с перекрестным дизайном) использовали t-тест для несвязанных случаев (непарный t-критерий). При сравнении двух зависимых выборок (например, при сравнении показателя группы наблюдения в разных КТ) применяли t-тест для связанных случаев (парный t-критерий).

Для межгруппового сравнения применяли тест дисперсионного анализа ANOVA.

Для сравнения неколичественных данных (например, частоты встречаемости клинических симптомов) использовали непараметрический метод Cochran Q-test.

С целью оценки взаимосвязи между двумя переменными применяли корреляционный двухфакторный анализ по Пирсону (например, при установлении наличия или отсутствия взаимосвязи между динамикой показателей ФВД и длительностью анамнеза заболевания (исследование № 1)).

### ГЛАВА 3. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПНКТУРЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

#### 3.1 Первый этап: оценка эффективности компьютерной электроакупунктуры в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих bronхиальной астмой

БА – широко распространенное социально значимое заболевание, в основе патогенеза которого лежит хроническое воспаление бронхиального дерева, приводящее к сужению просвета бронхов [215]. Ведущую роль в лечении БА играют противовоспалительные и бронходилатирующие лекарственные препараты. Несмотря на существенные успехи в медикаментозном лечении БА [80, 108], фармакологическая терапия заболевания имеет ряд серьезных недостатков: во-первых, невозможность излечения заболевания; во-вторых, значительная доля случаев недостаточной эффективности, вплоть до полного отсутствия результата [73, 99, 194]; в-третьих, существенный риск побочных эффектов при высокодозовой фармакологической нагрузке. Кроме того, на комплаенс приема базисных противоастматических препаратов негативное влияние оказывает их высокая стоимость. Учитывая вышеперечисленные характеристики современной доктрины фармакологической терапии БА, представляется актуальным анализ клинических возможностей включения в программу терапии пациентов, страдающих БА, немедикаментозных методов лечения. С нашей точки зрения, особенного внимания заслуживают методики и их модификации, длительное время существующие в качестве средств терапии БА, поскольку высокая продолжительность применения позволяет предположить нераспознанный в предшествующих исследованиях позитивный эффект. К таким методам, несомненно, следует отнести акупунктуру, насчитывающую более чем пятитысячелетнюю историю, и ее современную модификацию – КЭАП.

На сегодняшний день большое количество результатов исследовательских работ подтвердили эффективность применения различных акупунктурных вмешательств в лечении пациентов с БА. Однако методологическая особенность акупунктурного воздействия, а именно значительная зависимость результата от индивидуального подхода врача-рефлексотерапевта, проводящего сеанс, создает неудобства для проведения клинических исследований в этой области. Методика КЭАП позволяет стандартизировать технику воздействия в процессе лечения, снижая роль мастерства врача в проведении акупунктурного вмешательства. Таким образом, КЭАП можно считать адекватным инструментом для изучения клинических эффектов акупунктуры.

Учитывая, что КЭАП относится к категории малых воздействий [89], изучение ее клинических эффектов стандартными методами ДМ весьма затруднительно, поэтому в настоящей работе был апробирован новый, гибкий подход к планированию цепочки уточняющих исследований. Мы предположили, что на первом этапе исследовательской работы необходимо получить ответ на основной клинический вопрос по сравнению эффективности КЭАП, добавленной к фармакологической терапии, и эффективности изолированной фармакологической терапии на уровне групп пациентов, имеющих диагноз БА, без дальнейшей детализации этого вопроса. То есть оценить вероятность эффективного применения метода у любого случайно отобранного пациента с бронхиальной астмой.

Нами было организовано и проведено проспективное рандомизированное исследование, дизайн которого описан в разделе 2.1.2 настоящей диссертационной работы.

Проведена оценка динамики показателей спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ) и расхода среднесуточных доз противоастматических препаратов.



### 3.1.1 Влияние компьютерной электроакупунктуры на показатели функции внешнего дыхания у пациентов, страдающих бронхиальной астмой

Динамика ОФВ1 у всех пациентов (без разделения на группы), находившихся под наблюдением, представлена на Рисунке 2. Средние значения показателя в процессе исследования росли – с  $67,3 \pm 0,92$  % в КТ1 до  $73,5 \pm 0,86$  % в КТ12 ( $p < 0,01$ , t-тест для зависимых случаев), что было связано как с последовательным применением в группах тестируемого вмешательства, так и с повышенным, по сравнению с обычной практикой, контролем над применяемым фармакологическим вмешательством (12 визитов за 6 месяцев). При этом отличия от значений в КТ1 фиксировались, начиная с КТ4 (после второго курса КЭАП в группе 1.1).

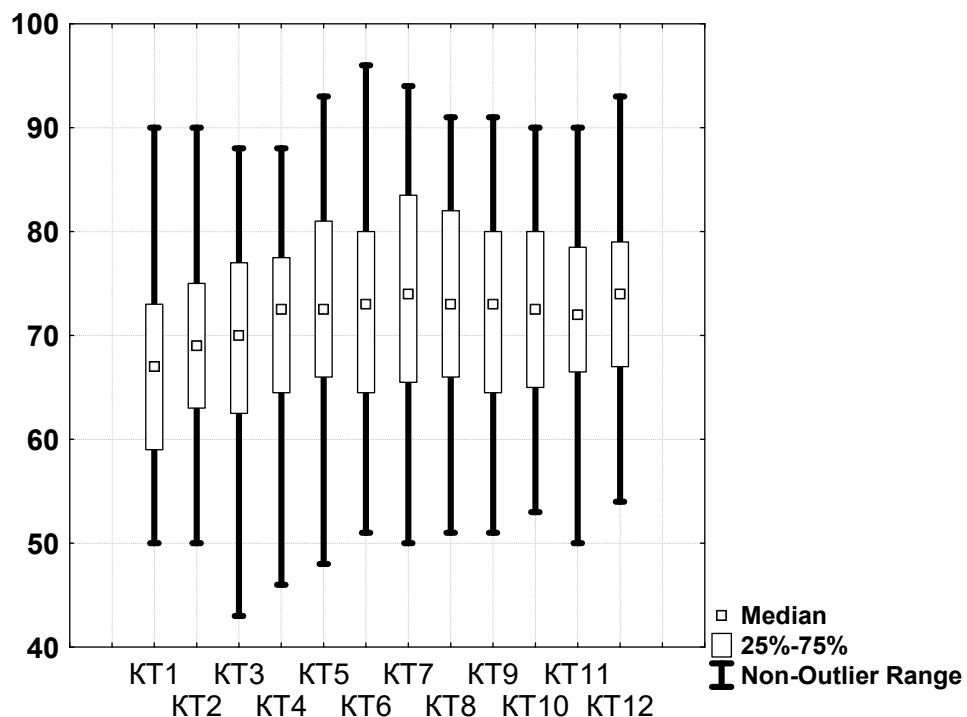


Рисунок 2 – Динамика ОФВ1 у всех пациентов, находившихся под наблюдением, без разделения на группы (% от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

На Рисунке 3 графически представлена динамика ОФВ1 в группе 1.1. Рост показателя регистрировался, начиная с КТ2 (после первого курса КЭАП) и до КТ7

(через месяц после окончания третьего курса КЭАП). Затем наблюдалось снижение показателя.

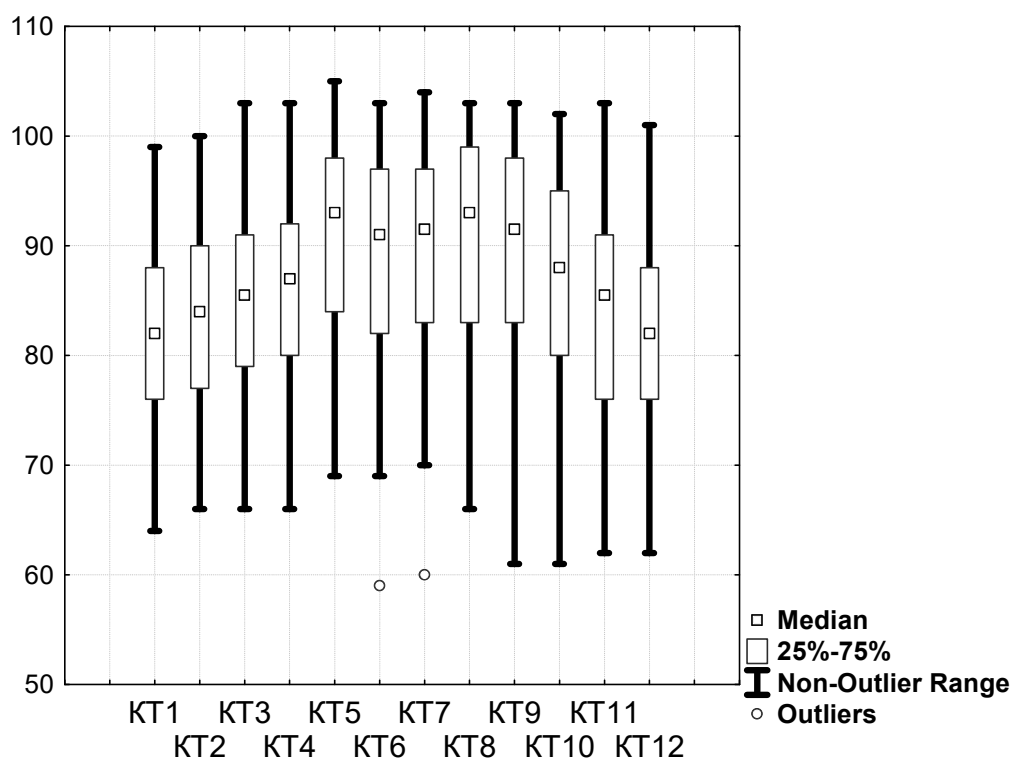


Рисунок 3 – Динамика ОФВ1 у пациентов группы 1.1 (% от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

В группе 1.2 показатель ОФВ1 до КТ8 (после окончания первого курса КЭАП) практически не изменялся, затем возрастал до КТ12 (Рисунок 4).

С помощью теста ANOVA произведено сравнение показателя ОФВ1 в КТ1, 6, 8, 12 (Рисунок 5), в качестве предиктора использован номер группы. Выбор вышеуказанных КТ обусловлен особенностями дизайна исследования: КТ1 – исходный фон, КТ6 соответствовала окончанию третьего курса КЭАП в группе 1.1, КТ8 – окончанию первого курса КЭАП в группе 1.2, КТ12 – окончанию завершающего курса КЭАП в группе 1.2. Таким образом, проанализированы КТ, соответствующие началу / прекращению дополнительного вмешательства в сравниваемых группах.

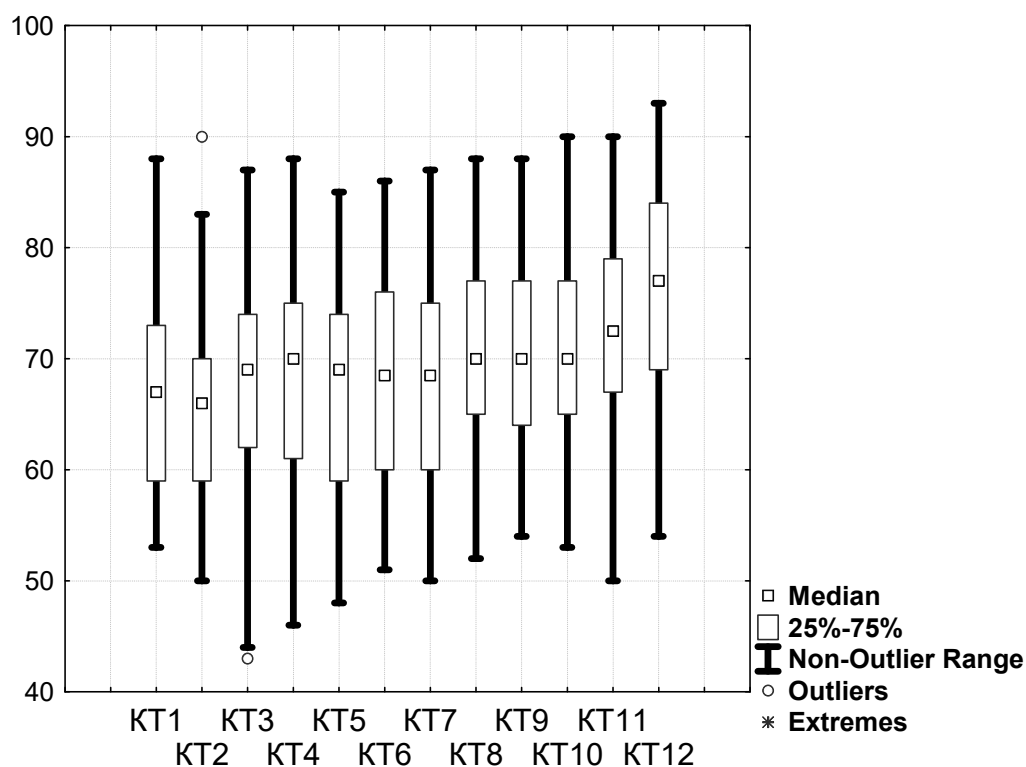


Рисунок 4 – Динамика ОФВ1 у пациентов группы 1.2 (% от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

В КТ1 показатель ОФВ1 между группами статистически значимо не различался ( $p=0,65$ ); в КТ6, соответствующей завершению вмешательства посредством КЭАП в группе 1.1, среднее значение ОФВ1 в этой группе превосходило таковое в группе 1.2 на 11,9 % ( $p<0,01$ ; Рисунок 3). Указанные межгрупповые различия сохранялись в КТ7 (старт КЭАП в группе 1.2, отсутствие дополнительного вмешательства в группе 1.1) и менялись на диаметрально противоположные в КТ12, в которой зарегистрировано явное преимущество группы 1.2 (70,8 % против 76,2 %,  $p<0,01$ ). При этом следует отметить, что снижение ОФВ1 за трехмесячный интервал отсутствия дополнительного вмешательства в группе 1.1 составило 8,3 %, и значение показателя в КТ11 статистически значимо не отличалось от исходного уровня ( $p=0,08$ ).

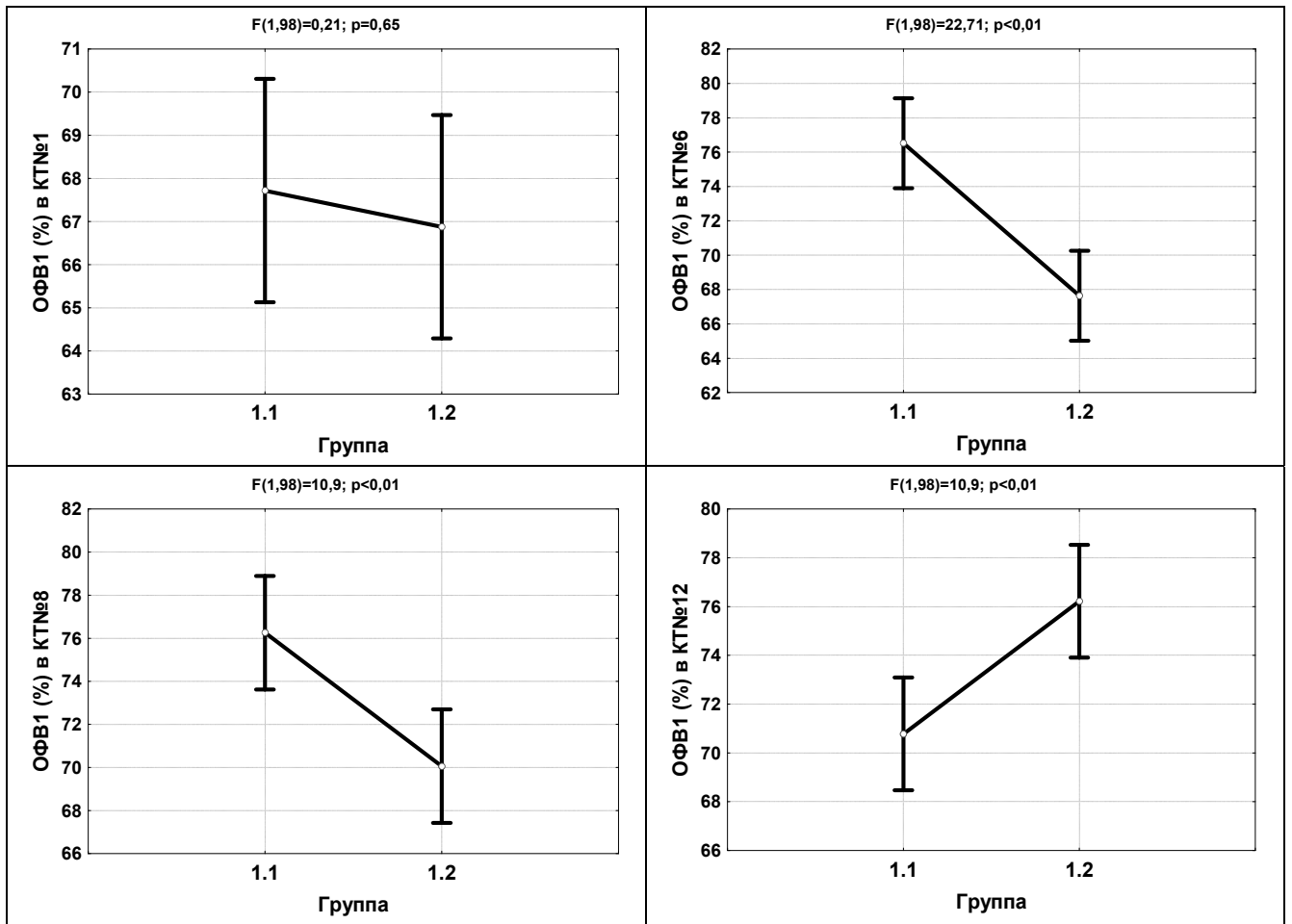


Рисунок 5 – ОФВ1 в КТ1, 6, 8, 12 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

Динамический и межгрупповой анализ показателя ОФВ1 в каждой КТ произведен с помощью t-теста для несвязанных случаев (Таблица 18).

В результате проведения пяти ежедневно проводимых сеансов КЭАП (первый курс) показатель ОФВ1 у пациентов группы 1.1 вырос с  $67,7 \pm 1,4$  % до  $71,4 \pm 1,3$  %, достоверно различаясь с исходным фоном ( $p < 0,05$ ); после второго курса показатель достиг  $74,0 \pm 1,2$  % и продолжил увеличиваться во время третьего курса, достигнув к его окончанию максимума в  $76,5 \pm 1,3$  %. Следует отметить, что статистически значимый эффект (превышение показателя в сравнении с исходным фоном) в группе 1.1 сохранялся на протяжении двух месяцев по окончании третьего курса КЭАП (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика ОФВ1 у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин, М±SD)

КТ	Группа 1.1	Группа 1.2	р
1	67,7±1,4	66,9±1,2	0,65
2	71,4±1,3 *	65,8±1,2	<0,01
3	71,3±1,2	68,2±1,5	0,11
4	74,0±1,2 *	68,7±1,5	<0,01
5	77,2±1,3 *	67,4±1,3	<0,01
6	76,5±1,3 *	67,6±1,3	<0,01
7	78,8±1,4 *	67,9±1,3	<0,01
8	76,3±1,5 *	70,1±1,2	<0,01
9	75,0±1,4 *	70,3±1,1 *	0,01
10	74,5±1,4 *	70,7±1,2 *	0,04
11	70,7±1,2	73,6±1,2 *	0,09
12	70,8±1,0	76,2±1,3 *	<0,01

Примечания. КТ – контрольная точка, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, \* – достоверное (p<0,05) различие с исходным уровнем

У пациентов группы 1.2 рост ОФВ1 был зарегистрирован в КТ9 (через месяц после окончания первого курса КЭАП). В ходе проведения последующих курсов КЭАП показатель продолжал расти.

Таким образом, показано позитивное влияние тестируемого лечебного метода на бронхиальную проходимость, с последствием около двух месяцев после проведения трех ежемесячных курсов по 5 сеансов каждый.

Динамика другого показателя, характеризующего степень бронхиальной обструкции, ФЖЕЛ, в ходе исследования была схожей с таковой для ОФВ1 в обеих группах наблюдения (Рисунок 6, Таблица 19). На исходном уровне ФЖЕЛ между группами значимо не различалась (p=0,54). После проведения первого курса (КТ2) показатель в группе 1.1 составил 84,5±1,1 % и оказался выше такового в группе 1.2 (78,2±1,3 %, p<0,01). Проведение последующих курсов КЭАП привело к дальнейшему росту ФЖЕЛ в группе 1.1 с достижением максимума в КТ7 – 90,7±1,3 %. После первого курса КЭАП в группе 1.2 также был отмечен рост ФЖЕЛ до 83,0±1,4 %, что оказалось выше исходного фона (p=0,03).

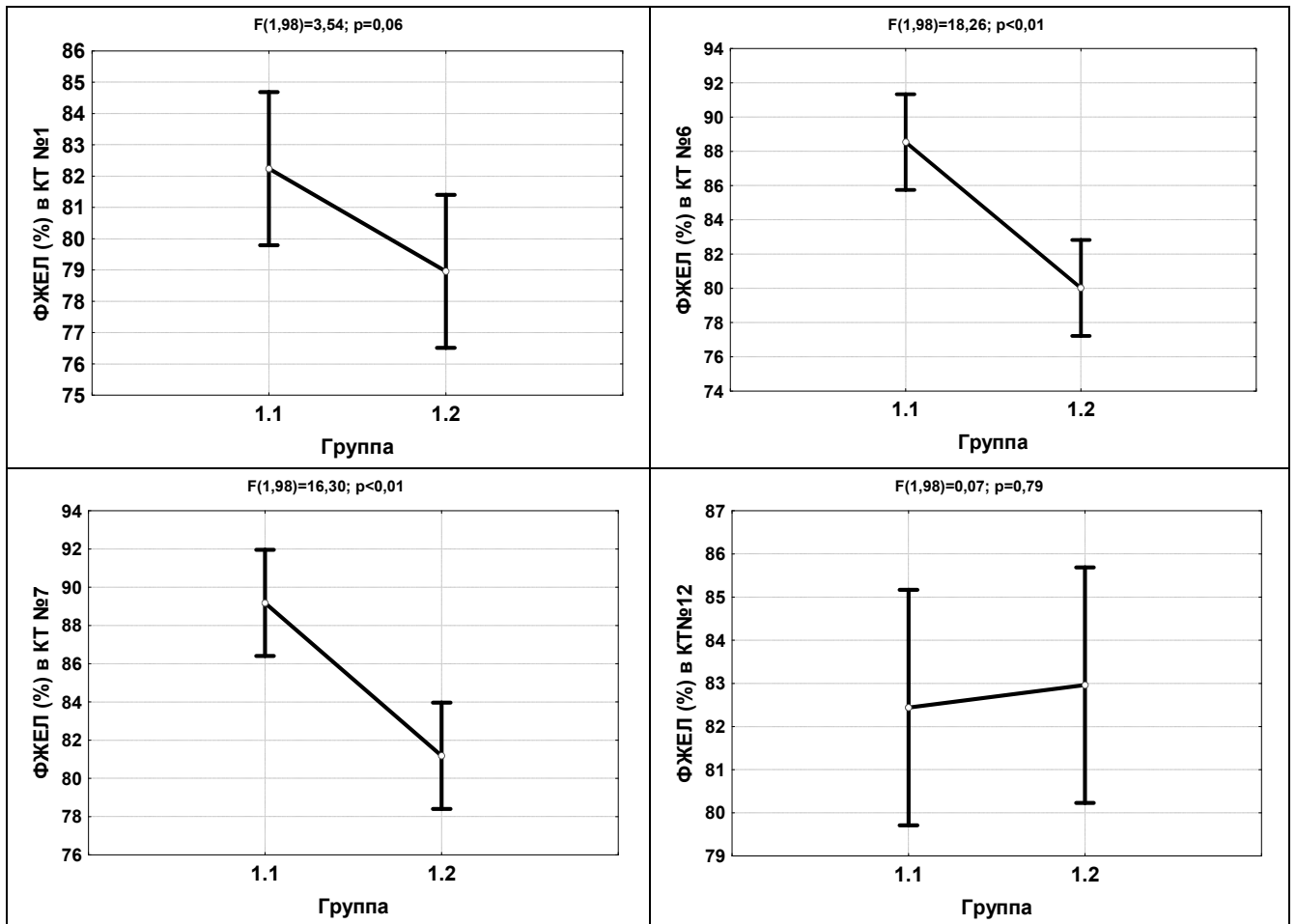


Рисунок 6 – ФЖЕЛ в КТ1, 6, 8, 12 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. КТ – контрольная точка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

На Рисунке 7 представлена динамика показателя ФЖЕЛ у всех пациентов, без разделения на группы. Средние значения показателя в ходе наблюдения росли с  $80,6 \pm 0,9$  % в КТ1 до  $83,7 \pm 1,0$  % в КТ12 ( $p=0,02$ , t-тест для зависимых случаев). Отличия от значений в КТ1 фиксировались, начиная с КТ4 (после второго курса КЭАП в группе 1.1).

Таблица 19 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 1.1	Группа 1.2	p
1	82,2±1,2	79,0±1,3	0,06
2	84,5±1,1	78,2±1,3	<0,01
3	85,3±1,2	77,7±1,3	<0,01
4	86,2±1,2 *	82,2±1,2	<0,01
5	90,7±1,3 *	80,9±1,3	<0,01
6	88,5±1,4 *	80,0±1,4	<0,01
7	89,2±1,4 *	81,2±1,4	<0,01
8	90,1±1,5 *	82,2±1,3	<0,01
9	89,0±1,5 *	83,0±1,4 *	<0,01
10	86,8±1,5 *	83,9±1,5 *	0,17
11	84,2±1,4	83,2±1,5 *	0,6
12	82,4±1,3	83,0±1,4 *	0,79

Примечания. КТ – контрольная точка, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с исходным уровнем

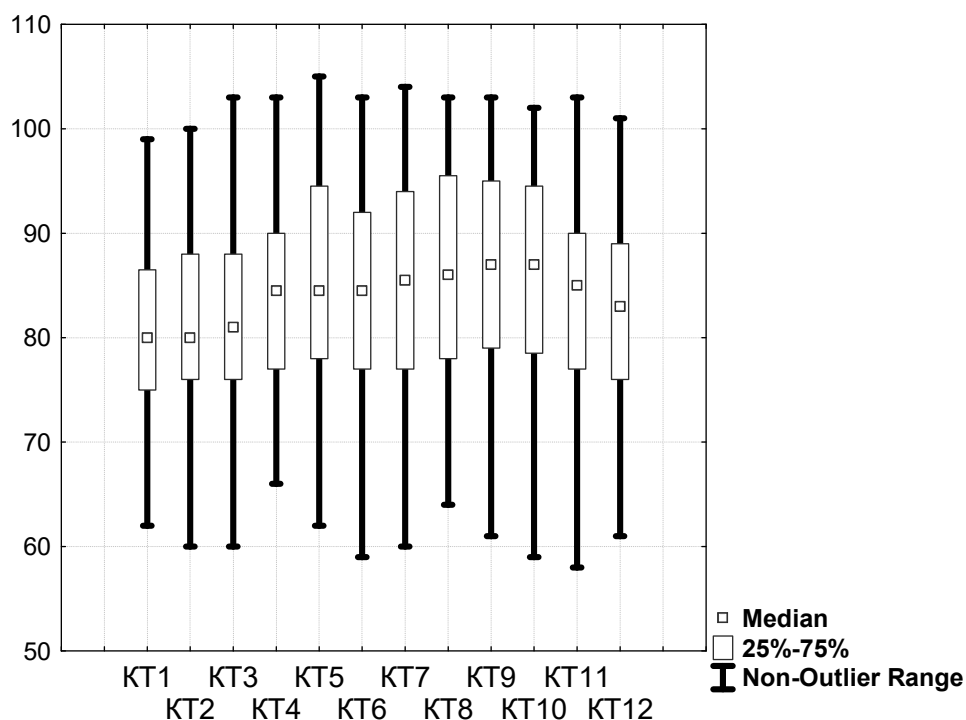


Рисунок 7 – Динамика ФЖЕЛ у всех пациентов, находившихся под наблюдением, без разделения на группы (% от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

Графически динамика ФЖЕЛ в группах сравнения представлена на Рисунках 8 и 9. В группе 1.1 рост показателя начался с КТ №2 (окончание первого курса КЭАП в группе 1.1) и продолжался до КТ №8 (спустя месяц после окончания третьего курса КЭАП в группе 1.1). В группе 1.2 рост показателя также отмечен после проведения первого курса КЭАП (КТ8).

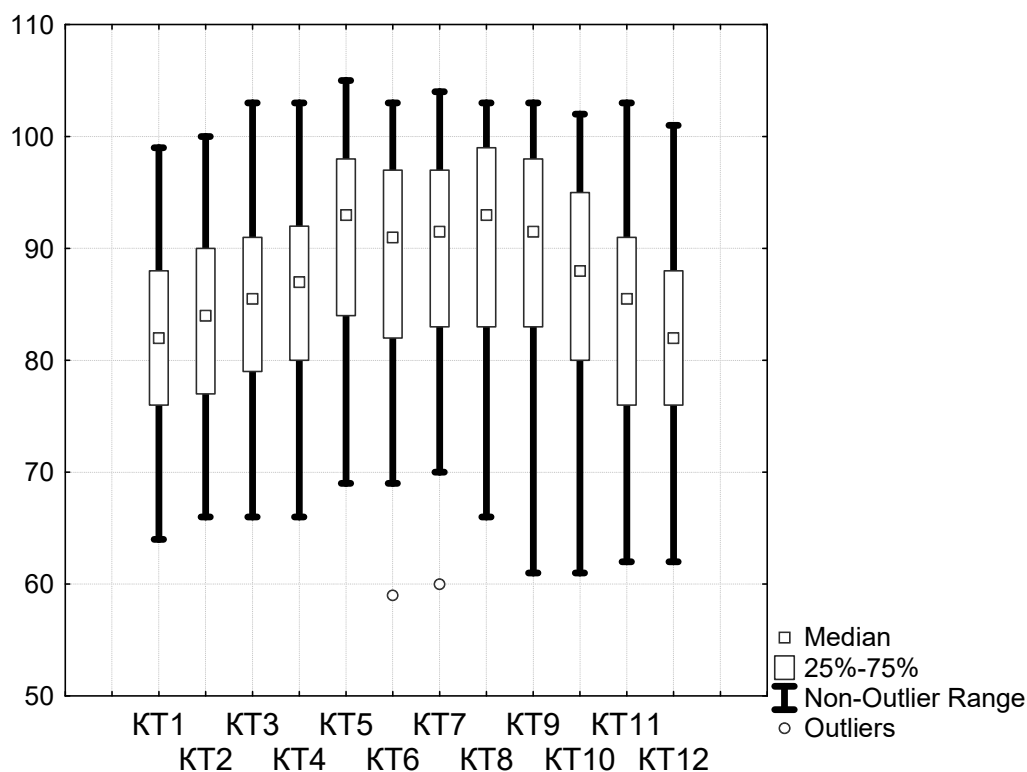


Рисунок 8 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов группы 1.1( % от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких



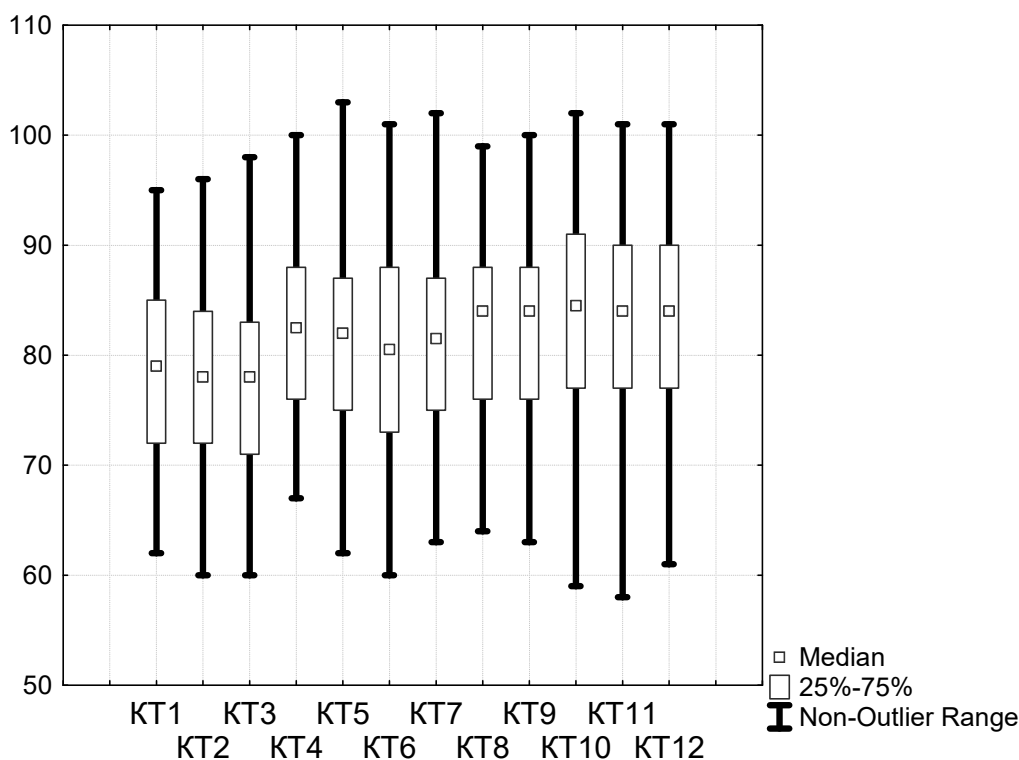


Рисунок 9 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов группы 1.2 (% от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

### Резюме

Включение КЭАП в программу лечения БА позволяет потенцировать эффект применяющейся для лечения фармакотерапии, в частности КДБА, что проявляется ростом показателей бронхиальной проходимости ОФВ1 и ФЖЕЛ, в отличие от группы пациентов, не получавших КЭАП. У пациентов, получавших КЭАП и фармакотерапию (группа 1.1), в ходе исследования был зарегистрирован рост ОФВ1 на 13,0 % от исходного минимального уровня, а в группе пациентов, получавших только фармакотерапию (группа 1.2), – на 12,2 %. Рост ФЖЕЛ в группе 1.1 составил 7,7 %, в группе 1.2 – 2,2 %. Продолжительность положительного клинического влияния КЭАП на показатели ФВД достигала двух месяцев.

### 3.1.2 Влияние компьютерной электроакупунктуры на расход противоастматических препаратов у пациентов, страдающих бронхиальной астмой

Среднесуточный расход короткодействующих бронходилататоров ( $\beta$ -адреномиметиков), применяемых пациентами по потребности, отражает контролируемость БА [126].

Учитывая необходимость титрации доз базисных противоастматических препаратов и зависимость среднесуточной потребности в бронходилатационных средствах от тяжести клинического состояния, расход препаратов этих групп считается одним из значимых практически применяемых показателей контролируемости БА.

Нами изучена динамика расхода пациентами бронходилатационного препарата КДБА и базисного препарата будесонида в процессе лечения с применением КЭАП и без такового. В случае применения других ИГКС их дозы были пересчитаны в дозы будесонида в соответствии с Таблицей эквивалентности доз ИГКС [38].

Динамика расхода КДБА у всех пациентов, участвовавших в исследовании (без разделения на группы), представлена на Рисунке 10. Средние значения показателя снижались с  $612 \pm 35$  мкг (КТ1) до  $353 \pm 32$  мкг (КТ №12;  $p < 0,01$ , t-тест для независимых случаев). Достоверные отличия с исходным фоном фиксировались после окончания второго курса КЭАП в группе 1.1 (КТ4).

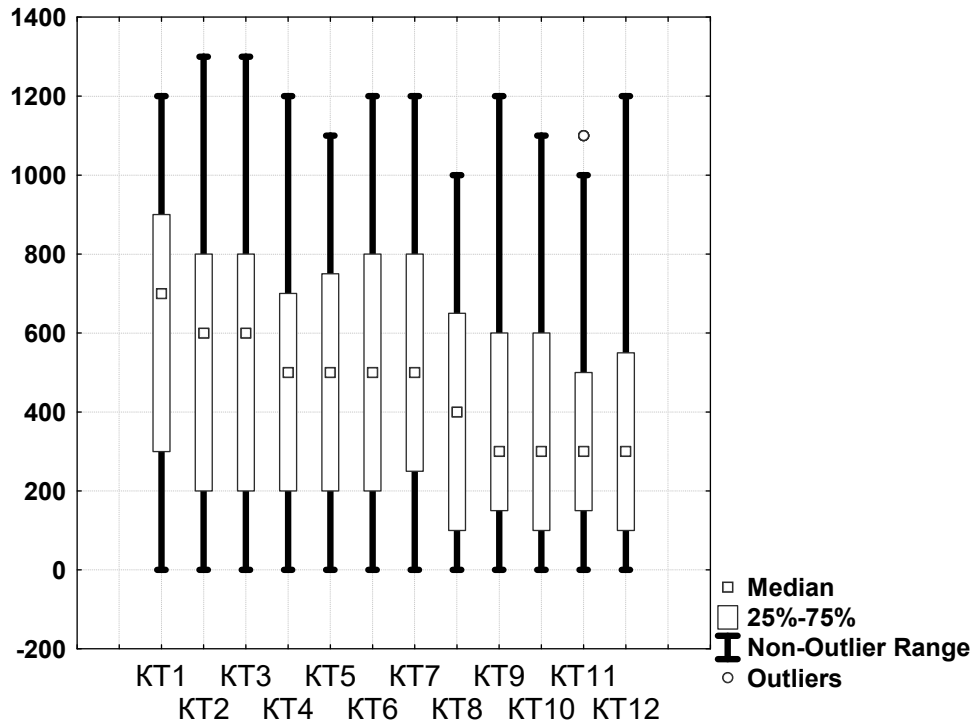


Рисунок 10 – Динамика среднесуточного расхода КДБА у всех пациентов, находившихся под наблюдением, без разделения на группы (мкг)

Примечания. КТ – контрольная точка; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия

На Рисунках 11 и 12 представлена динамика среднесуточного расхода КДБА в группах сравнения. В обеих группах снижение расхода КДБА начиналось после проведения первого курса КЭАП – в КТ2 для группы 1.1 и в КТ8 для группы 1.2. Проведение последующих курсов КЭАП сопровождалось дополнительным снижением среднесуточных доз КДБА в обеих группах сравнения.

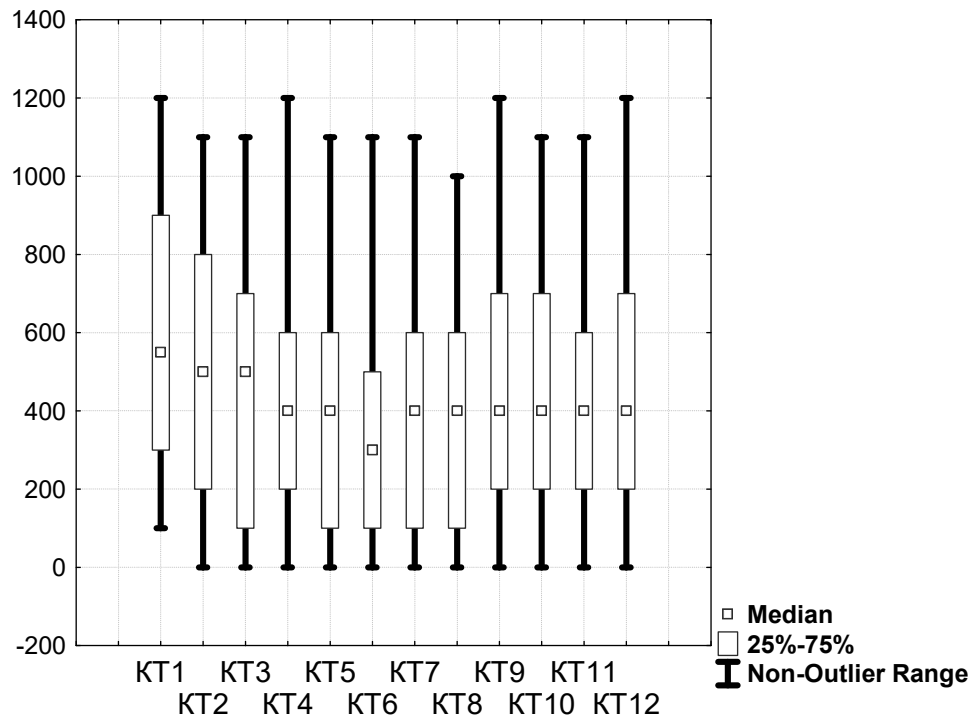


Рисунок 11 – Динамика среднесуточного расхода КДБА у пациентов группы 1.1 (мкг)

Примечания. КТ – контрольная точка; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия

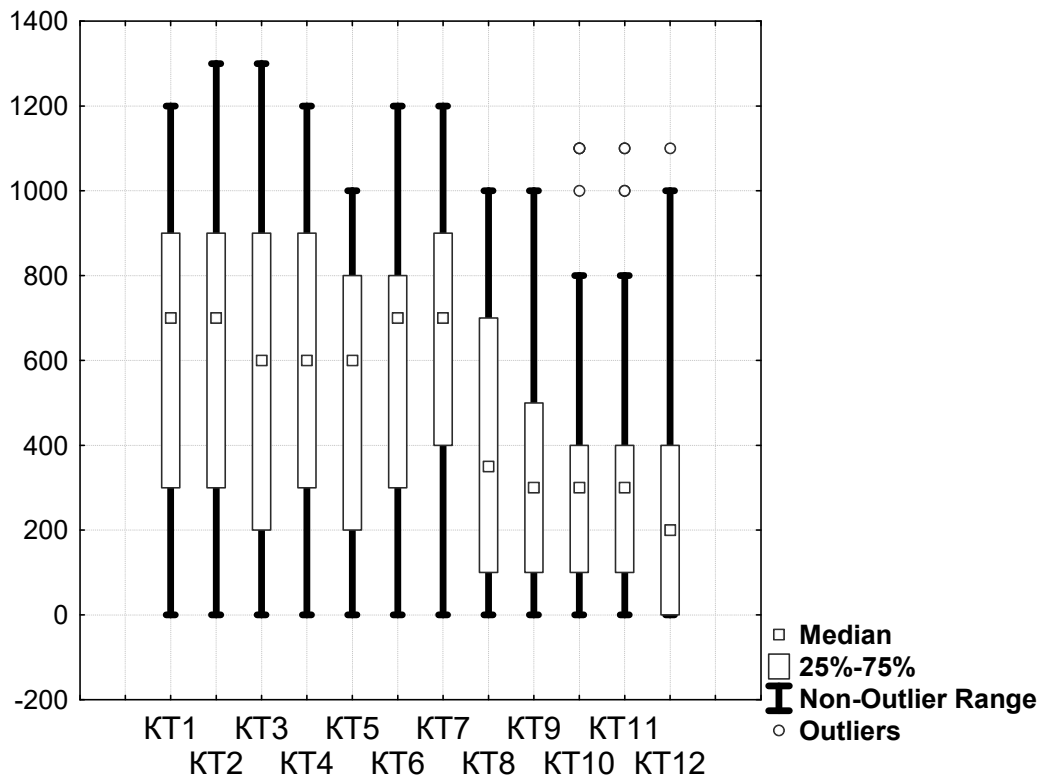


Рисунок 12 – Динамика среднесуточного расхода КДБА у пациентов группы 1.2 (мкг)

Примечания. КТ – контрольная точка; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия

Исходно (КТ1) расход КДБА в группах наблюдения не различался ( $p=0,91$ ; Рисунок 13). После завершения третьего курса в группе 1.1 (КТ6) расход КДБА у пациентов группы 1.1 был значимо ниже, чем в группе 1.2:  $498\pm44$  против  $616\pm50$  мкг ( $p<0,01$ ). В КТ8 (окончание первого курса КЭАП в группе 1.2) соотношение среднесуточного расхода КДБА между группами сохранялось прежним. В КТ12 (завершение третьего курса КЭАП в группе 1.2) расход КДБА оказался значимо ниже уже в группе 1.2 по сравнению с группой 1.1:  $268\pm40$  против  $438,0\pm47,7$  мкг ( $p<0,01$ ).

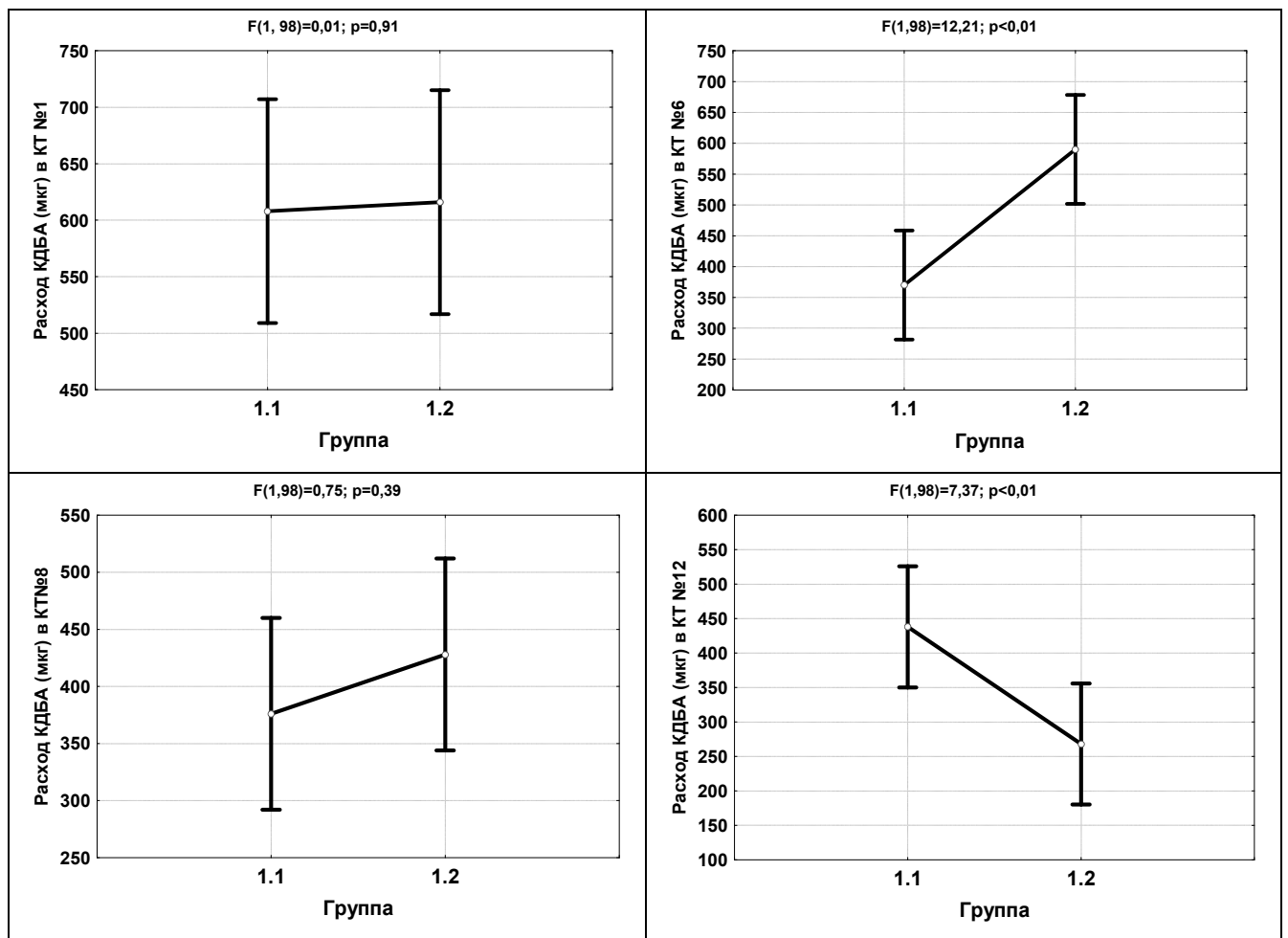


Рисунок 13 – Среднесуточный расход КДБА в КТ1, 6, 8, 12 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. КТ – контрольная точка; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия

Динамика среднесуточного расхода КДБА детализирована в Таблице 20.

Таблица 20 – Динамика среднесуточного расхода КДБА у пациентов, находившихся под наблюдением (мкг, M±SD)

КТ	Группа 1.1	Группа 1.2	p
1	608±50	616±49	0,91
2	498±44	616±50	0,08
3	458±45 *	598±52	0,04
4	408±41 *	582±45	0,01
5	416±46 *	538±40	0,05
6	370±44 *	590±44	<0,01
7	406±45 *	644±45	<0,01
8	376±42 *	428±42 *	0,39
9	454±47 *	342±41 *	0,08
10	434±46 *	314±41 *	0,06
11	414±44 *	330±42 *	0,17
12	438±47 *	268±40 *	0,01

Примечания. КТ – контрольная точка, КДБА – β-агонисты короткого действия, \* – достоверное (p<0,05) различие с исходным уровнем

После проведения первого курса КЭАП расход КДБА пациентами группы 1.1 достоверно снизился с 608±50 до 498±44 мкг/сут (Таблица 20). Проведение второго и третьего курсов КЭАП сопровождалось дальнейшим снижением среднесуточных доз КДБА, и к концу третьего курса (КТ6) эта доза составляла 370±44 мкг/сут. Таким образом, среднесуточная доза КДБА в группе 1.1 снизилась на 39,1%. В течение всего трехмесячного периода наблюдения у пациентов группы 1.1 среднесуточный расход КДБА оставался достоверно ниже исходного уровня (КТ1).

У пациентов группы 1.2 в течение периода наблюдения среднесуточные дозы КДБА статистически значимо не изменялись, оставаясь на уровне от 538±40 до 644±45 мкг/сут. После проведения первого и последующих курсов КЭАП среднесуточные дозы КДБА снижались, достигнув минимальных значений в КТ12 (после третьего курса КЭАП) – 268±40 мкг/сут. Таким образом, среднесуточные дозы КДБА у пациентов группы 1.2 в ходе исследования снизились на 58,4%.

Проведенный в группе 1.1 корреляционный анализ показал обратную взаимосвязь между показателями ОФВ1 и расходом КДБА в КТ1, 6, 8 и 12

( $p < 0,01$ ; Рисунок 14). Таким образом, усиление клинических проявлений БА сопровождается как снижением ОФВ1 (результат сужения просвета бронхиального дерева), так и увеличением приема бронходилататоров «по требованию».

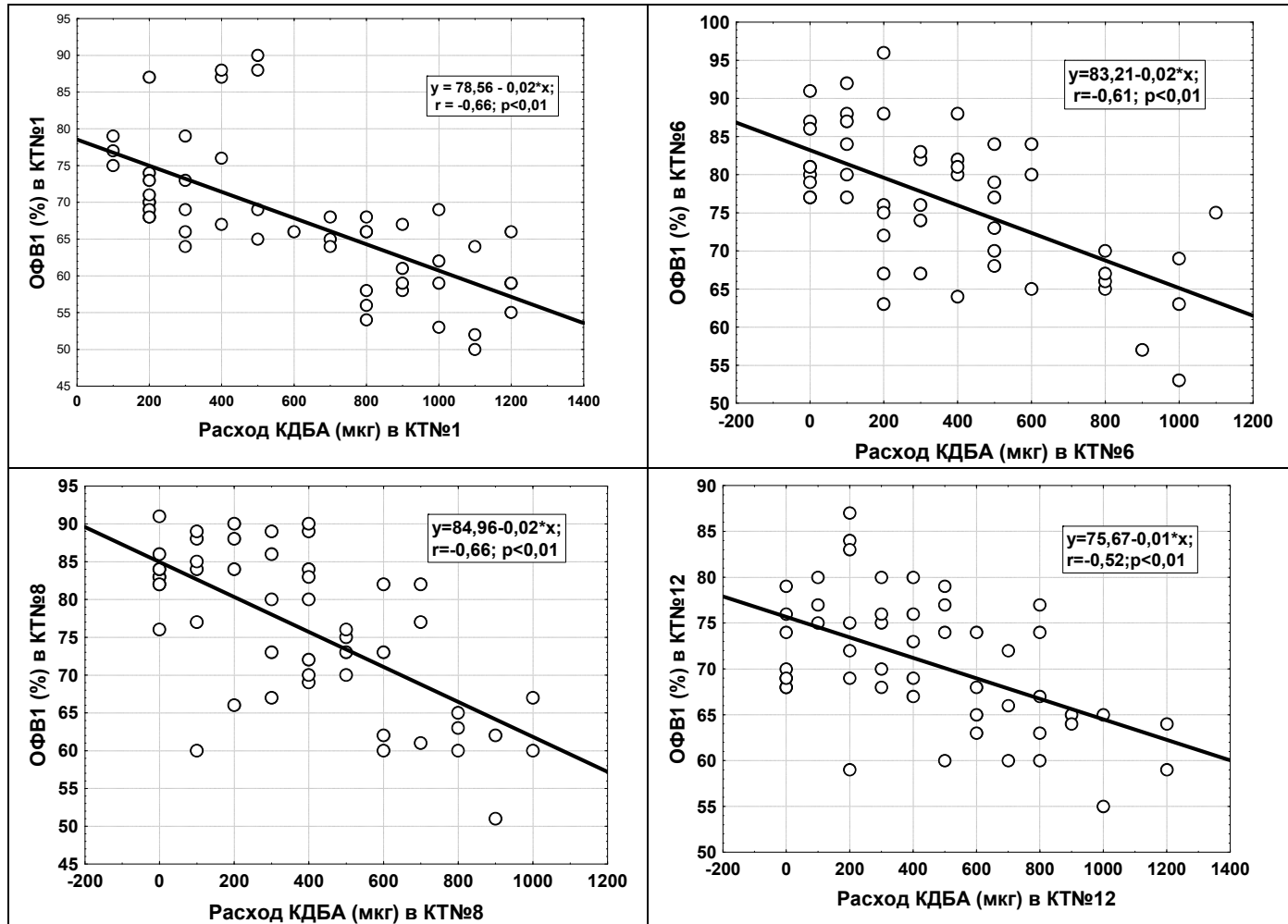


Рисунок 14 – Корреляция и уравнение регрессии ОФВ1 и среднесуточного расхода КДБА у пациентов группы 1.1.

Примечания. КТ – контрольная точка; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

Проведение первого курса КЭАП в группе 1.1 сопровождалось тенденцией к снижению средней дозы будесонида с  $606 \pm 83$  до  $572 \pm 76$  мкг/сут ( $p = 0,77$ ; Таблица 21); при дальнейшем наблюдении статистически значимых эффектов не зарегистрировано.

В группе 1.2 в ходе исследования статистически значимые колебания средней дозы будесонида также отсутствовали. В течение периода вмешательства (КТ7–КТ12) отмечена тенденция к снижению доз будесонида с  $538 \pm 64$  до  $416 \pm 59$  мкг/сут ( $p=0,17$ ).

Таблица 21 – Динамика среднесуточного расхода ИГКС у пациентов, находившихся под наблюдением (мкг,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 1.1	Группа 1.2	p
1	$606 \pm 83$	$514 \pm 65$	0,39
2	$572 \pm 76$	$506 \pm 61$	0,5
3	$548 \pm 76$	$502 \pm 62$	0,64
4	$538 \pm 74$	$532 \pm 63$	0,95
5	$530 \pm 74$	$562 \pm 65$	0,75
6	$512 \pm 73$	$546 \pm 64$	0,73
7	$522 \pm 74$	$538 \pm 64$	0,87
8	$484 \pm 75$	$458 \pm 56$	0,78
9	$492 \pm 75$	$446 \pm 55$	0,62
10	$488 \pm 76$	$462 \pm 57$	0,79
11	$502 \pm 76$	$444 \pm 57$	0,58
12	$514 \pm 77$	$416 \pm 59$	0,32
Примечания. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КТ – контрольная точка			

В соответствии с рекомендациями GINA [6], снижение доз ИГКС (step down), даже при клиническом улучшении состояния пациента, предполагается не чаще одного раза в два месяца, поэтому значительного изменения доз ИГКС у пациентов мы не ожидали. Однако среднесуточные дозы КДБА изменяются непрерывно, поскольку КДБА применяется по требованию (препараты для оказания неотложной помощи), следовательно, снижение расхода КДБА в период применения КЭАП обуславливает улучшение контролируемости БА.

### Резюме

Нами показано, что применение КЭАП в комплексной терапии БА позволяет снизить расход КДБА с сохранением положительного эффекта не менее трех месяцев. Снижение среднесуточного расхода КДБА в группе 1.1 составило



39,1 %, в группе 1.2 – 58,4 % (в обоих случаях  $p < 0,05$ ). Значимого влияния на расход ИГКС зарегистрировано не было: среднесуточный расход ИГКС в группе 1.1 снизился на 15,5 %, а в группе 1.2 – на 22,7 % ( $p = 0,17$ ).

Таким образом, включение КЭАП в комплексную терапию БА не только улучшает бронхиальную проходимость, но и приводит к снижению среднесуточных доз препаратов неотложной терапии (КДБА), применяемых «по требованию». Возможными механизмами данного эффекта могут являться разблокирование под воздействием акупунктурного вмешательства  $\beta$ -рецепторов в слизистой оболочке бронхов либо снижение их чувствительности к раздражающим факторам.

### 3.1.3 Поиск предикторов эффективности компьютерной электроакупунктуры при лечении бронхиальной астмы: анализ характеристик течения заболевания и демографических показателей пациентов

Сопоставление результатов лечения групп наблюдения в первых шести КТ позволило констатировать, что эффективность КЭАП в сочетании со стандартной фармакотерапией выше по сравнению с эффективностью изолированной фармакотерапии. Однако, с практической точки зрения, принципиальным является вопрос об индивидуальной применимости КЭАП для того или иного пациента. Поэтому нами проведен анализ доли пациентов, у которых применение КЭАП было эффективным.

Для формализации «эффективности» мы использовали интуитивно понятное определение «динамика клинического течения БА», под которой понимали изменение контролируемости заболевания (GINA, 2006–2019 [23, 215, 216, 219, 222, 224]) в ходе исследования. Термин «контролируемость БА» используют для определения степени выраженности основных клинических проявлений заболевания (ночные пробуждения из-за БА, частота применения препаратов «по требованию», выраженность одышки, ограничение активности,

снижение показателей ФВД); увеличение контролируемости БА является основной целью курации пациента. Определение уровня контроля симптомов БА проводили на основании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА [13] и GINA [224]. Опираясь на градации выраженности вышеперечисленных симптомов, выделяют три степени контролируемости БА: хорошо контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую. Изменение степени контролируемости заболевания определяет характер клинической динамики течения заболевания (положительная / отрицательная / отсутствие).

Под положительной динамикой понимали улучшение контролируемости заболевания в сравниваемых КТ, под отсутствием динамики и отрицательной динамикой – отсутствие изменений или ухудшение контролируемости соответственно.

У части пациентов, страдающих БА, эффект от применения КЭАП был минимален или отсутствовал. Такие результаты лечения нельзя объяснить особенностями тестируемого лечебного вмешательства: во всех случаях лечение КЭАП проводилось по одинаковой схеме и в одинаковых условиях. Возможными причинами разнообразия клинического ответа могут являться индивидуальные характеристики пациентов, определяющие степень резистентности к лечебному воздействию. Подобные эффекты описаны и для фармакологических препаратов с доказанной эффективностью [5, 82, 295]. Для проверки высказанного предположения нами проведен ретроспективный анализ динамики состояния пациентов.

За трехмесячный период применения КЭАП частота встречаемости неконтролируемой БА снизилась с 59 % до 17 % ( $p < 0,05$ , Cochrane Q-тесту), т.е. у каждого шестого пациента с БА после трех курсов КЭАП сохранялось неконтролируемое течение заболевания. Число случаев частично контролируемой БА выросло в 1,64 раза, а хорошо контролируемой БА – в 4,8 раза. В Таблице 22 представлена динамика контролируемости заболевания пациентов, находившихся под наблюдением.

Таблица 22 – Контролируемость БА у пациентов, находившихся под наблюдением, чел. (%)

Уровень контролируемости БА	Исходный фон	После трех курсов КЭАП	p
Хорошо контролируемая БА	5 (5 %)	24 (24 %) *	<0,05
Частично контролируемая БА	36 (36 %)	59 (59 %) *	<0,05
Неконтролируемая БА	59 (59 %)	17 (17 %) *	<0,05
Примечания. * – достоверное (p<0,05) различие с исходным уровнем; БА – бронхиальная астма; КЭАП – компьютерная электроakupunktura			

В ходе исследования доля пациентов с положительной динамикой клинического состояния составила 65 %, без существенной динамики – 30 %, с отрицательной динамикой – 5 % (Таблица 23). Таким образом, применение КЭАП не приводит к улучшению контролируемости заболевания у каждого третьего пациента с БА.

Таблица 23 – Динамика клинического течения БА у пациентов, находившихся под наблюдением, чел. (%)

Характеристика динамики течения БА	Количество пациентов
Положительная динамика	65 (65 %)
Отрицательная динамика	5 (5 %)
Отсутствие динамики	30 (30 %)
Примечание. БА – бронхиальная астма	

Вышесказанное позволяет предположить наличие невыявленных факторов, влияющих на эффективность КЭАП. С целью их поиска нами был проведен ретроспективный анализ результатов исследования. В качестве потенциальных предикторов, способных оказать влияние на эффективность КЭАП и легко устанавливаемых по стандартным документам пациента, были рассмотрены: патогенетическая форма БА (аллергическая, неаллергическая, смешанная), фаза БА (обострение, ремиссия), степень тяжести БА (легкая, среднетяжелая, тяжелая), длительность анамнеза БА, пол и возраст пациента. Для анализа применяли тест множественной регрессии (для непрерывных переменных) и Cochran Q-test (для

сравнения частот признаков), изучали исходный фон и показатели после завершения трех курсов КЭАП в группах, выделенных по указанным параметрам.

Наряду с вышеперечисленными факторами, в качестве потенциального предиктора эффективности КЭАП рассматривали динамику ЭС БАТ, зарегистрированную в ходе первых двух сеансов вмешательства. Результаты ретроспективного анализа влияния динамики ЭС БАТ на эффективность КЭАП представлены в разделе 3.1.4.

Тест многофакторной регрессии показал отсутствие влияния возраста и длительности анамнеза БА на показатель ОФВ1 у пациентов обеих групп наблюдения (Таблицы 24, 25).

Таблица 24 – Множественная регрессия показателя ОФВ1 у пациентов группы 1.1

Предиктор	B	Стандарт. ошибка B	B	Стандарт. ошибка B	t (41)	p
Intercept			89,46	5,63	15,89	<0,01
Возраст пациента	0,44	0,23	0,34	0,18	1,90	0,06
Длительность анамнеза	-0,22	0,19	-0,28	0,25	-1,12	0,27
Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду						

В результате частотного анализа с применением Cochranе Q-test (Таблица 26) установлены факторы, оказывающие влияние на вероятность положительной динамики заболевания. Ими оказались: аллергическая или смешанная формы БА, фаза обострения БА, женский пол. Степень тяжести БА не оказывала значимого влияния на эффективность КЭАП.

Таблица 25 – Множественная регрессия показателя ОФВ1 у пациентов группы 1.2

Предиктор	B	Стандарт. ошибка B	B	Стандарт. ошибка B	t (41)	p
Intercept			90,79	6,06	14,97	<0,01
Возраст пациента	-0,16	0,21	-0,10	0,13	-0,77	0,44
Длительность анамнеза	0,23	0,20	0,23	0,20	1,17	0,25

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

Таблица 26 – Частота случаев положительной динамики клинического течения БА среди групп пациентов, стратифицированных по особенностям БА и полу пациентов

№ группы	Стратификационный признак, формирующий группы пациентов	Всего пациентов, чел.	Положительная динамика, чел. (%)
<b>Патогенетическая форма БА</b>			
1	Аллергическая	24	18 (75,0 %) *
2	Смешанная	61	41 (67,2 %) *
3	Неаллергическая	15	6 (40,0%) <sup>∞</sup>
<b>Фаза заболевания</b>			
1	Ремиссия (полный или частичный контроль БА)	41	21 (51,2 %) **
2	Обострение (неконтролируемая БА)	59	44 (75,6 %) **
<b>Степень тяжести БА</b>			
1	Легкая БА	16	10 (62,5 %)
2	БА средней степени тяжести	69	46 (66,6 %)
3	Тяжелая БА	15	9 (60,0 %)
<b>Пол пациента</b>			
1	Мужской	25	11 (44,0 %) **
2	Женский	75	54 (72,0 %) **

Примечания. БА – бронхиальная астма, \* – достоверное (p<0,05) различие с группой №3, <sup>∞</sup> – достоверное (p<0,05) различие с группами №№ 1 и 2, \*\* - достоверное (p<0,05) различие со сравниваемой группой

Как следует из представленных данных, форма заболевания, его фаза, а также пол пациента оказывают существенное влияние на вероятность эффективного применения КЭАП. Для получения прямых доказательств ретроспективно установленных эффектов мы посчитали целесообразным проведение соответствующих проспективных исследований, в которых

вышеуказанные факторы были бы применены в качестве критериев отбора пациентов.

Однако формирование групп наблюдения по фазе заболевания является нецелесообразным, поскольку обострение или ремиссия заболевания уже являются признаками, определяющими контролируемость БА и, следовательно, регистрация положительной или отрицательной динамики при обострении или ремиссии БА будет априори не равнозначной.

Таким образом, возникает вопрос: какой признак – пол или патогенетическую форму БА – выбрать в качестве стратифицирующего признака в исследовании II этапа? При планировании аналогичных РКИ для оценки эффективности и безопасности фармакологических лекарственных препаратов, как правило, предпочтение отдают форме заболевания, которая, в отличие от пола, может служить основой для разделения пациентов в практической деятельности [34, 120].

### Резюме

Установлена клиническая эффективность применения КЭАП в комплексном лечении пациентов, страдающих БА. Эффективность проявляется как минимум в двух клинически значимых аспектах: улучшении бронхиальной проходимости, регистрируемой посредством форсированной спирометрии, и уменьшении расхода КДБА «по требованию». При этом не у всех пациентов удалось достичь положительного клинического эффекта: у 17 % было зарегистрировано неконтролируемое течение заболевания, а у 5 % отмечена отрицательная клиническая динамика (ухудшение уровня контролируемости БА). Поэтому целесообразен поиск предикторов эффективности КЭАП в лечении БА. Для анализа применяли факторы, легко выявляемые в первичной документации пациента: возраст, пол, патогенетический вариант БА, длительность анамнеза, фазу и степень тяжести заболевания.

Оказалось, что у пациентов с аллергической и смешанной БА, пациентов, находящихся в фазе обострения заболевания, а также у лиц женского пола частота положительной клинической динамики была достоверно выше.

Согласно принципам ДМ, ретроспективно полученные клинически значимые артефакты могут быть подвергнуты проверке в проспективном РКИ соответствующего дизайна [26, 136]. Применительно к рассматриваемому исследованию, для подтверждения роли патогенетического варианта БА необходимо проведение исследования с исходной стратификацией пациентов в группы по этим признакам.

### 3.1.4 Поиск предикторов эффективности компьютерной электроакупунктуры при лечении бронхиальной астмы: анализ динамики электрического сопротивления биологически активных точек

Методика КЭАП предполагает измерение ЭС каждой БАТ схемы до и после сеанса. При проведении исследования нами были замечены часто воспроизводимые изменения ЭС БАТ. Так, исходное ЭС БАТ (регистрируемое в начале сеанса КЭАП) имело тенденцию к снижению от сеанса к сеансу, а конечное ЭС (регистрируемое в конце сеанса КЭАП), напротив, росло. Для иллюстрации этого наблюдения проведен анализ динамики начального и конечного ЭС на протяжении первого курса КЭАП в БАТ шень-мень (слева) (Рисунки 15, 16).

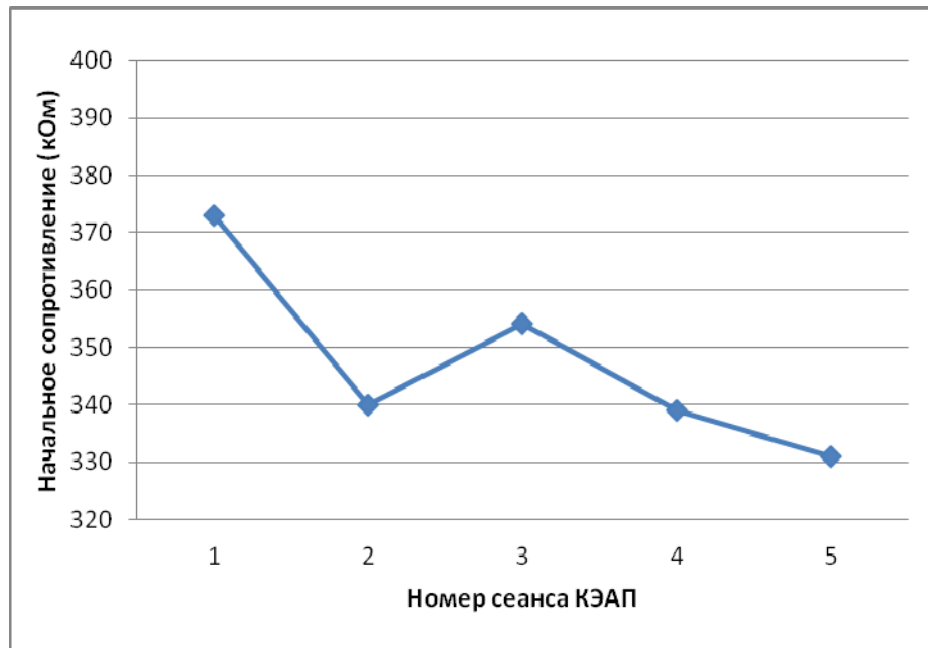


Рисунок 15 – Динамика начального ЭС БАТ шень-мень (слева) на протяжении первого курса КЭАП.

Примечания. ЭС – электрическое сопротивление; БАТ – биологически активная точка; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

Во время первого сеанса начальное ЭС в этой точке составляло  $372,6 \pm 3,7$  кОм, проведение последующих сеансов сопровождалось снижением показателя до  $331,3 \pm 5,0$  кОм к пятому сеансу (Рисунок 15).

Конечное ЭС в этой БАТ росло от сеанса к сеансу:  $389,5 \pm 5,6$  кОм после первого сеанса,  $454,2 \pm 4,7$  кОм после пятого сеанса (Рисунок 16).

Мы обратили внимание, что наличие у пациентов вышеописанных тенденций ЭС большинства БАТ обычно сопровождалось положительной клинической динамикой заболевания. Эти наблюдения создали возможность анализа динамики ЭС БАТ как потенциального предиктора эффективности КЭАП.





Рисунок 16 – Динамика конечного ЭС БАТ шень-мень (слева) на протяжении первого курса КЭАП.

Примечания. ЭС – электрическое сопротивление; БАТ – биологически активная точка; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

Используя методы математического моделирования, была установлена взаимосвязь между динамикой клинического состояния пациентов и изменениями ЭС БАТ (патент РФ на изобретение № 2384294) [85]. На основании средних значений начального и конечного ЭС всех БАТ при проведении первых двух сеансов курса КЭАП мы рассчитали ППЭЛ тестируемого вмешательства с помощью следующей формулы (1):

$$\text{ППЭЛ} = \frac{R1 - R2}{R3 - R4}, (1)$$

где  $R1$  – среднее начальное ЭС всех БАТ перед I сеансом;

$R2$  – среднее конечное ЭС всех БАТ после I сеанса;

$R3$  – среднее начальное ЭС всех БАТ перед II сеансом;

$R4$  – среднее конечное ЭС всех БАТ после II сеанса.

По результатам анализа оказалось, что в группе пациентов с ППЭЛ, находящимся в пределах от 0 до 1, эффективность КЭАП была выше по сравнению с группами пациентов с ППЭЛ <0 или >1 (Таблица 27).

Таблица 27 – Частота различных вариантов динамики клинического течения БА среди групп пациентов, стратифицированных по величине ППЭЛ

Величина ППЭЛ	Всего пациентов (чел.)	Положительная динамика, чел. (%)	Отсутствие динамики, чел. (%)	Отрицательная динамика, чел. (%)
>1	24	10 (41,7 %) <sup>∞ α</sup>	14 (58,3 %) <sup>∞</sup>	0 (0 %) <sup>∞</sup>
От 0 до 1	68	55 (80,8 %) * <sup>∞</sup>	13 (19,1 %) <sup>∞</sup>	0 (0 %) <sup>∞</sup>
<0	8	0 (0 %) * <sup>α</sup>	3 (37,5 %) * <sup>α</sup>	5 (62,5 %) * <sup>α</sup>

Примечания.\* – достоверное (p<0,05) различие с группой пациентов с ППЭЛ>1; <sup>∞</sup> – достоверное (p<0,05) различие с группой пациентов с ППЭЛ<0; <sup>α</sup> – достоверное (p<0,05) различие с группой пациентов с ППЭЛ от 0 до 1; БА – бронхиальная астма; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

### Резюме

Таким образом, максимальная положительная динамика от применения КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА, ассоциирована со значениями ППЭЛ, находящимися в интервале 0...1. Данный факт позволяет предположить целесообразность применения динамики ЭС БАТ в течение первых двух сеансов КЭАП в качестве индивидуального предиктора эффективности метода.

Для проверки этого предположения мы запланировали и провели соответствующее проспективное исследование с формированием групп наблюдения на основании величины ППЭЛ, определенного за первые два сеанса КЭАП.

### 3.2 Второй этап: подтверждение применимости ретроспективно установленных предикторов эффективности в проспективных исследованиях

#### 3.2.1 Оценка эффективности компьютерной электроакупунктуры при различных патогенетических формах бронхиальной астмы

Для проверки предположения о влиянии на эффективность КЭАП формы БА нами спроектировано и проведено РКИ (исследование № 2), дизайн которого описан в разделе 2.1.3 диссертационной работы.

На Рисунке 17 представлена динамика ОФВ1 у всех пациентов, включенных в исследование (без разделения по патогенетическим вариантам БА).

В процессе применения КЭАП показатель рос с  $67,0 \pm 0,68$  % (исходный уровень) до  $77,5 \pm 1,6$  % (КТ6 – после окончания третьего курса КЭАП). Достоверное различие ОФВ1 с исходным фоном регистрировалось уже в КТ3 (перед вторым курсом КЭАП;  $p=0,01$ ) и сохранялось в течение как минимум трех месяцев после завершения третьего курса КЭАП (КТ9).

На Рисунке 18 приведено сравнение ОФВ1 в КТ1, 2, 6, 9 между выделенными группами с помощью теста ANOVA. Выбор КТ обусловлен особенностями дизайна исследования: КТ1 – исходный фон, КТ2 – окончание первого курса КЭАП, КТ6 – завершение третьего курса КЭАП, КТ9 – завершение трехмесячного периода наблюдения.

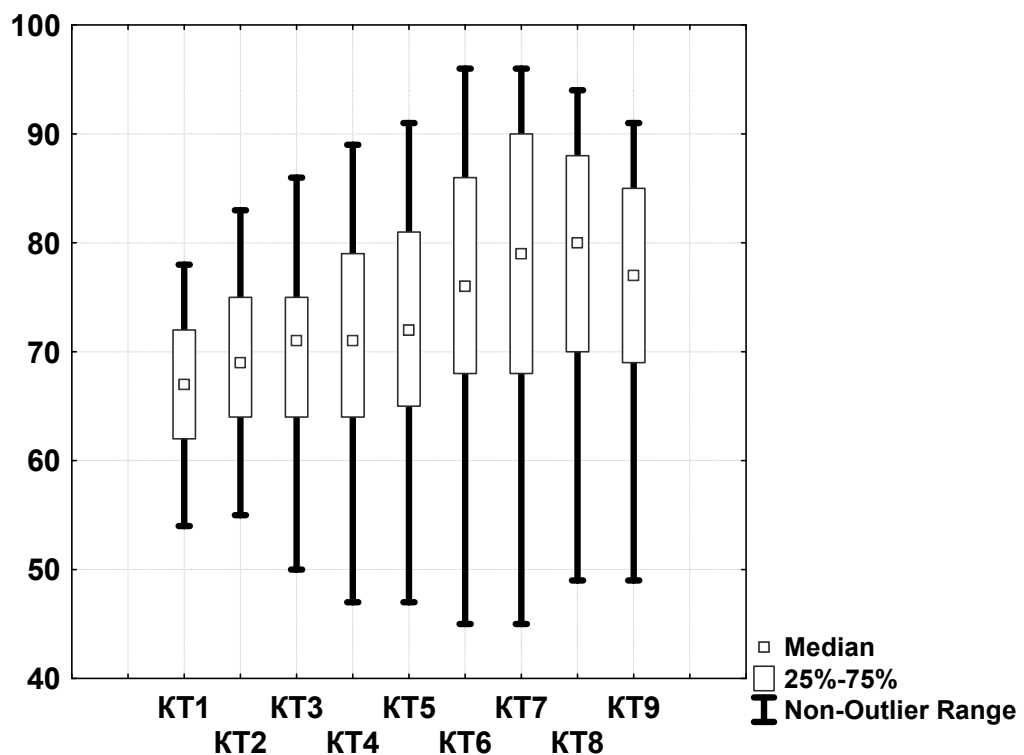


Рисунок 17 – Динамика ОФВ1 у всех пациентов, находившихся под наблюдением, без разделения на группы (% от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

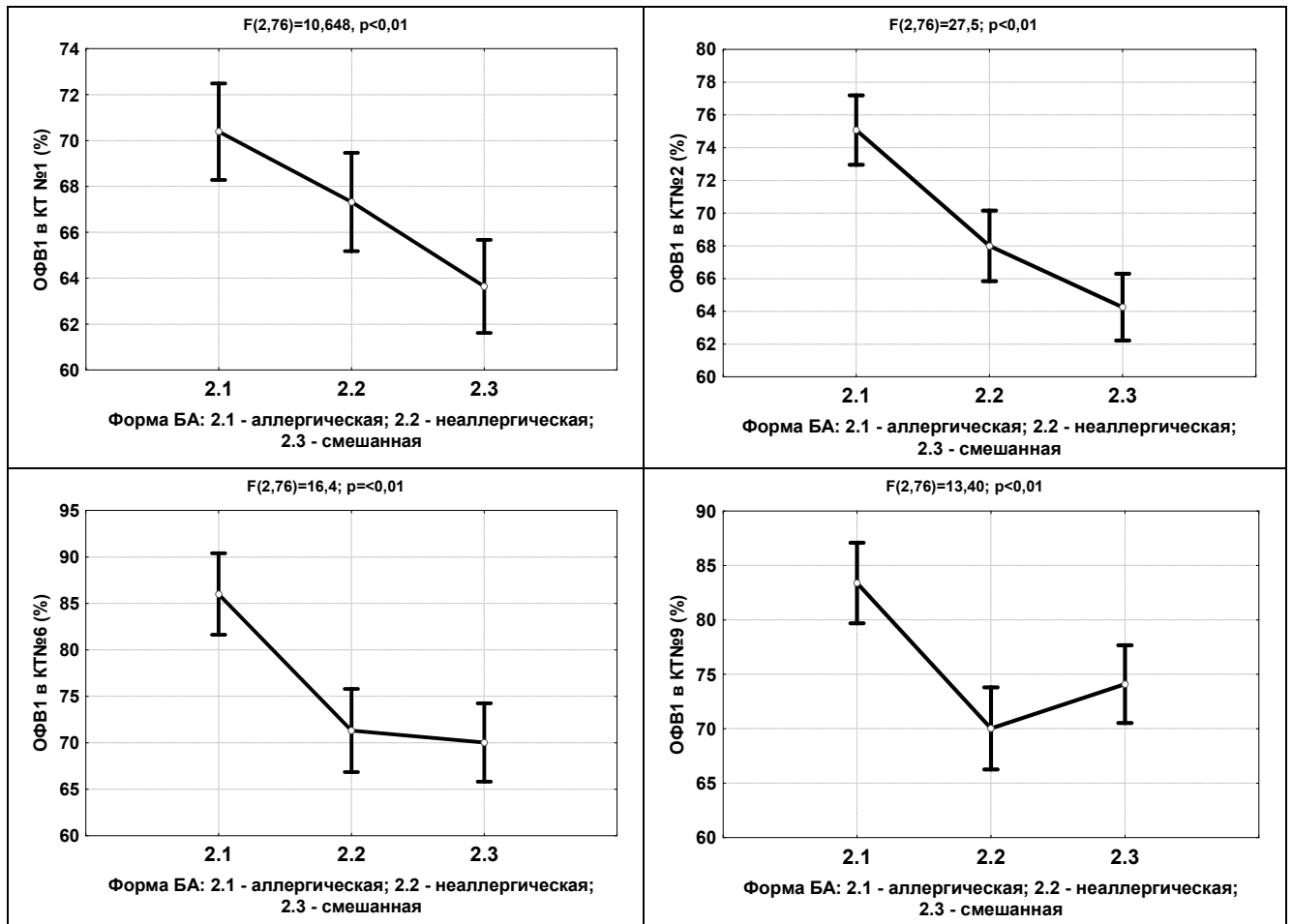


Рисунок 18 – ОФВ1 в КТ1, 2, 6, 9 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; БА – бронхиальная астма

Изначально (КТ1) наибольшее значение ОФВ1 зарегистрировано в группе с аллергической БА, наименьшее – у пациентов со смешанной формой заболевания, причем отличие между группами было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Проведение первого курса КЭАП (КТ2) привело к однонаправленным изменениям ОФВ1 во всех сравниваемых группах. Проведение второго и третьего курсов КЭАП (КТ6) привело к значимому росту ОФВ1 у пациентов с аллергической и смешанной формами БА. В последовавшем после окончания третьего курса КЭАП периоде наблюдения (КТ6–КТ9) статистически значимых изменений ни в одной из групп отмечено не было.

В Таблице 28 приведен детальный анализ динамики ОФВ1 в сравниваемых группах.

Таблица 28 – Динамика ОФВ1 у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин, М±SD)

КТ	Группа / форма БА			Достоверность различий между группами		
	2.1 / аллергическая	2.2 / неаллергическая	2.3 / смешанная	Р 2.1/2.2	Р 2.1/2.3	Р 2.2/2.3
Период вмешательства						
1	70,4±1,1	67,3±1,0	63,6±1,0	0,04	<0,01	0,01
2	75,1±1,1 *	68,0±1,0	64,3±1,1	<0,01	<0,01	0,02
3	77,0±1,2 *	69,1±1,1	64,1±1,3	<0,01	<0,01	<0,01
4	81,0±1,4 *	68,3±1,5	64,0±1,8	<0,01	<0,01	0,07
5	83,0±1,5*	70,1±1,7	64,3±1,7	<0,01	<0,01	0,02
6	86,0±1,9	71,3±2,2	70,0±2,3 *	<0,01	<0,01	0,70
Период наблюдения						
7	87,0±2,0*	71,1±2,2	74,5±2,8 *	<0,01	<0,01	0,35
8	85,3±1,8 *	70,8±2,0	76,1±2,3 *	<0,01	<0,01	0,10
9	83,4±1,7 *	70,0±1,7	74,1±2,1 *	<0,01	<0,01	0,14

Примечания. КТ – контрольная точка, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, БА – бронхиальная астма, \* – достоверное (p<0,05) различие с исходным уровнем

В результате применения КЭАП рост ОФВ1 зарегистрирован во всех группах, вне зависимости от патогенетического варианта БА (Таблица 28). Наиболее выраженный подъем показателя, регистрировавшийся уже после первого курса КЭАП, отмечен у пациентов с аллергической формой БА – с 70,4±1,1 % до 75,1±1,1 % (p<0,01). По окончании периода вмешательства показатель в этой группе оставался более высоким, по сравнению с исходным фоном, еще в течение трех месяцев (КТ6–КТ9).

Статистически значимое увеличение ОФВ1 у пациентов со смешанной формой БА зарегистрировано только после третьего курса КЭАП – с 63,6±1,0 % до 70,0±2,3 % (p=0,02), с периодом последствия не менее трёх месяцев.

У пациентов с неаллергической БА за время вмешательства показатель имел статистически незначимую тенденцию к повышению с 67,3±1,0 % до 71,3±2,2 % (p=0,11).

В период наблюдения во всех КТ показатель ОФВ1 у пациентов с аллергической БА был достоверно более высоким по сравнению с таковым у

пациентов с неаллергической и смешанной БА, причем различия между группами пациентов с неаллергической и смешанной БА отмечались только в КТ1–3 и КТ5.

Динамика ФЖЕЛ имела менее выраженную тенденцию к росту в течение периода вмешательства по сравнению с динамикой ОФВ1 (Таблица 29, Рисунок 19).

Таблица 29 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа / форма БА			Достоверность различий между группами		
	2.1 / аллергическая	2.2 / неаллергическая	2.3 / смешанная	$P_{2.1/2.2}$	$P_{2.1/2.3}$	$P_{2.2/2.3}$
Период вмешательства						
1	89,8±0,8	84,1±0,9	82,0±0,8	<0,01	<0,01	0,09
2	91,8±0,9 *	85,2±1,0	84,7±0,9 *	<0,01	<0,01	0,75
3	93,3±1,0 *	85,0±1,1	85,9±1,0 *	<0,01	<0,01	0,55
4	96,3±1,0 *	87,0±1,3	90,0±1,3 *	<0,01	<0,01	0,11
5	97,0±1,0 *	86,0±1,4	90,0±1,5 *	<0,01	<0,01	0,06
6	99,0±1,2 *	87,9±1,7	92,9±1,8 *	<0,01	<0,01	0,04
Период наблюдения						
7	99,8±1,4 *	87,0±1,9	93,1±1,9 *	<0,01	<0,01	0,03
8	100,0±1,5 *	85,1±1,7	92,1±2,0 *	<0,01	<0,01	0,01
9	98,1±1,4 *	85,2±1,8	90,4±1,8 *	<0,01	<0,01	0,04
Примечания. КТ – контрольная точка, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, БА – бронхиальная астма, * – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с исходным уровнем						

Статистически значимое увеличение показателя по сравнению с исходным уровнем зарегистрировано только в группе пациентов со смешанной формой БА через месяц после последнего курса КЭАП (КТ7, КТ8).

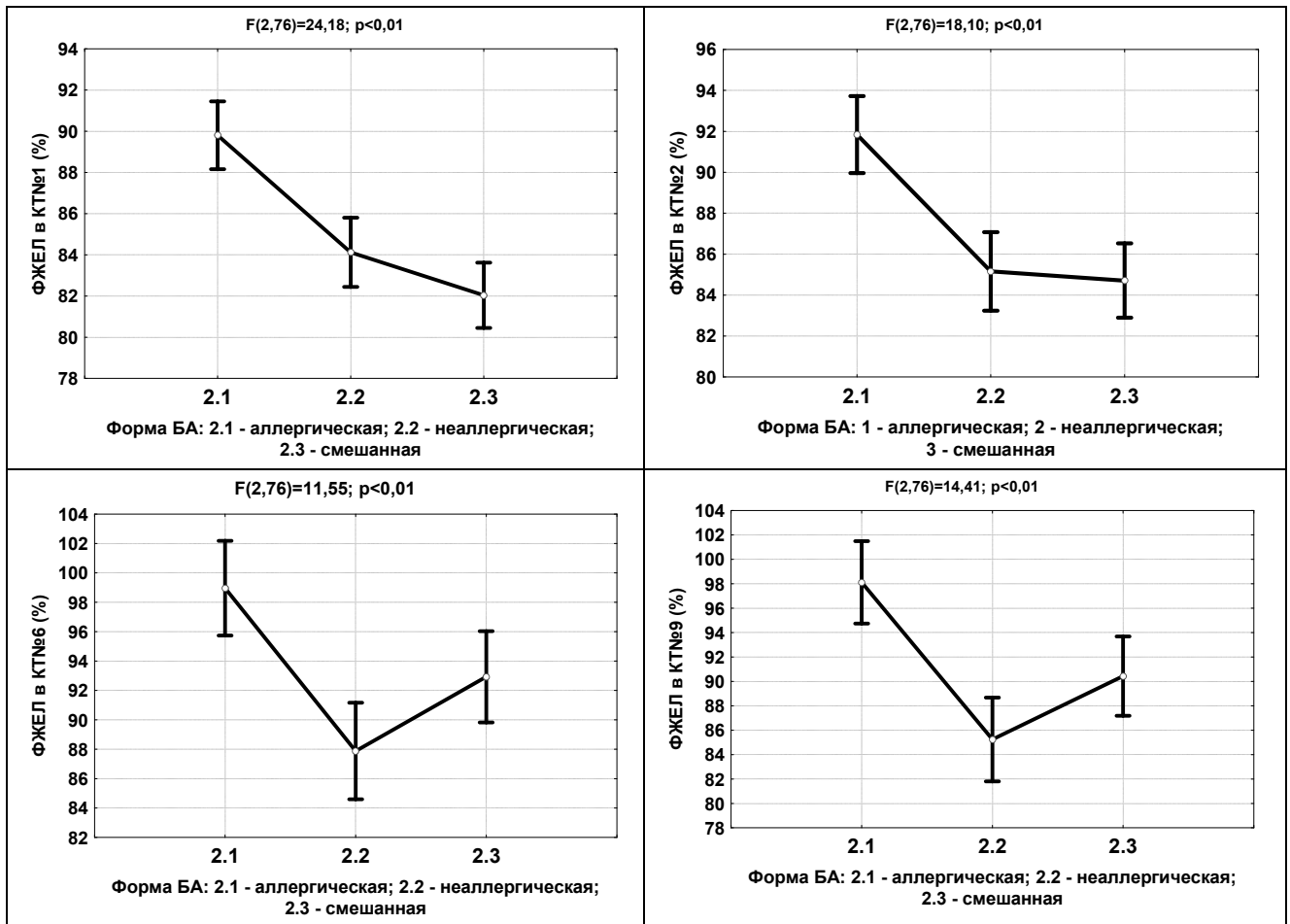


Рисунок 19 – ФЖЕЛ в КТ1, 2, 6, 9 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. КТ – контрольная точка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; БА – бронхиальная астма

Достоверно более высокие значения ФЖЕЛ в некоторых КТ в группе пациентов с аллергической формой БА, по сравнению с другими группами, обусловлены изначально более высокими значениями этого показателя у пациентов с аллергической формой заболевания.

На Рисунке 20 представлена динамика расхода КДБА у всех пациентов (без разделения по патогенетическим формам). Показано, что после проведения первого курса тестируемого вмешательства (КТ2) расход КДБА снизился с  $579 \pm 25$  до  $487 \pm 28$  мкг/сут ( $p=0,02$ ), проведение последующих курсов привело к дальнейшему снижению расхода КДБА до  $353 \pm 36$  мкг/сут в КТ6. После завершения последнего курса КЭАП расход КДБА оставался ниже исходного уровня ( $p<0,01$ ) еще как минимум три месяца (КТ7–9).

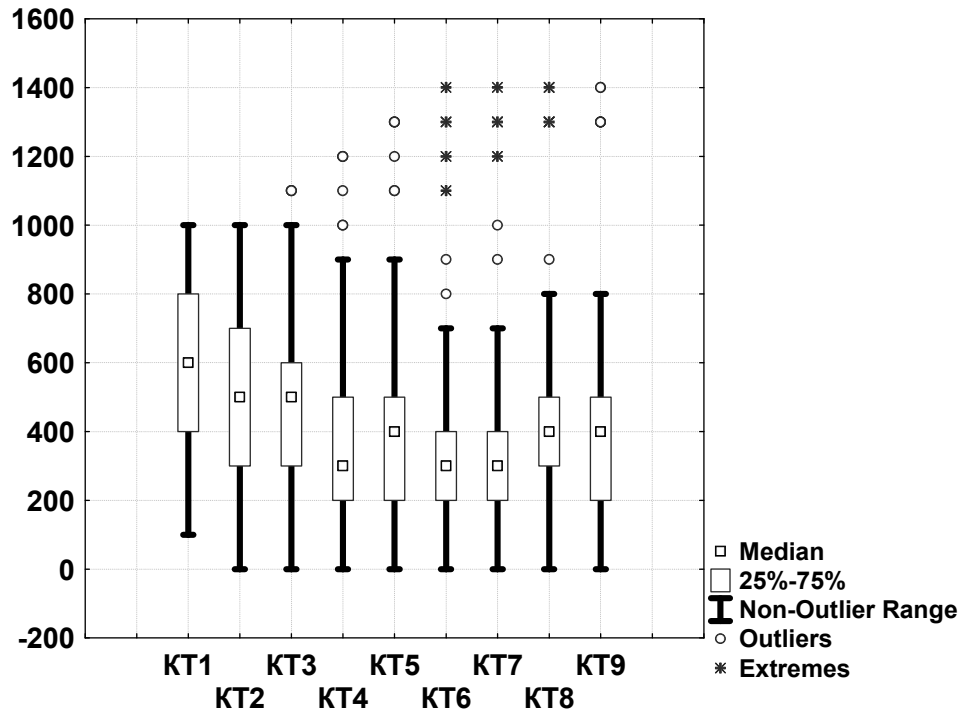


Рисунок 20 – Динамика среднесуточного расхода КДБА у всех пациентов, находившихся под наблюдением, без разделения на группы (мкг)

Примечания. КТ – контрольная точка; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия

На Рисунке 21 с помощью теста ANOVA показан расход КДБА при различных патогенетических вариантах БА в ключевых КТ исследования.

Изначально (КТ1) наибольший расход КДБА был у пациентов со смешанной БА –  $689 \pm 36$  мкг/сут, а наименьший – в группе пациентов с аллергической формой заболевания –  $476 \pm 44$  мкг/сут. Проведение первого курса КЭАП привело к значимому снижению потребности в КДБА у пациентов с аллергической и смешанной БА, причем расход КДБА в группе пациентов со смешанной БА оказался ниже по сравнению с расходом в группе пациентов с неаллергической формой заболевания:  $514 \pm 40$  и  $664 \pm 36$  мкг/сут соответственно ( $p < 0,01$ ). Проведение последующих курсов КЭАП привело к нивелированию различий в расходе КДБА между группами, по окончании третьего курса КЭАП (КТ6) потребность в КДБА между ними не различалась. После завершения последнего курса КЭАП отмечен рост потребности в КДБА во всех группах наблюдения, причем в группе пациентов с аллергической БА этот рост был меньше по сравнению с другими группами.



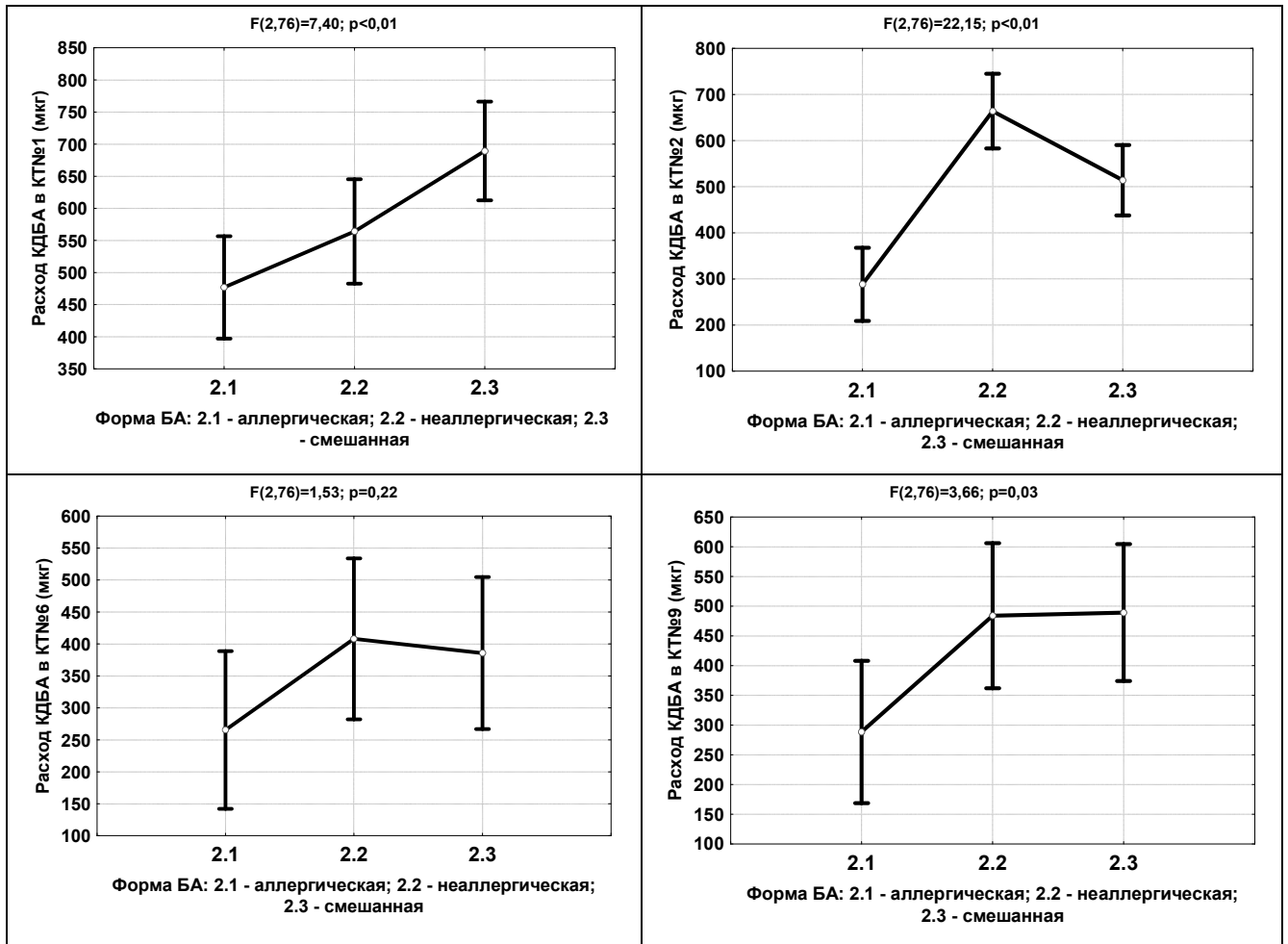


Рисунок 21 – Среднесуточный расход КДБА в КТ1, 2, 6, 9 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. КТ – контрольная точка; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия; БА – бронхиальная астма

В Таблице 30 представлена детализация динамики расхода КДБА при различных патогенетических вариантах БА. В группах пациентов с аллергической и смешанной БА уже после первого курса КЭАП дозы КДБА значительно снизились – с  $476 \pm 44$  до  $288 \pm 40$  мкг/сут ( $p < 0,05$ ) у пациентов с аллергической БА и с  $689 \pm 36$  до  $514 \pm 40$  мкг/сут ( $p < 0,05$ ) у пациентов со смешанной формой заболевания. Проведение последующих курсов КЭАП привело к дальнейшему снижению средних доз КДБА во всех группах. Эффект сохранялся не менее трех месяцев. У пациентов с неаллергической БА снижение доз КДБА было зарегистрировано только после второго курса КЭАП, последствие зарегистрировано не было.

Таблица 30 – Динамика среднесуточного расхода КДБА у пациентов, находившихся под наблюдением (мкг, M±SD)

КТ	Группа / форма БА			Достоверность различий между группами		
	2.1 / аллергическая	2.2 / неаллергическая	2.3 / смешанная	p <sub>2.1/2.2</sub>	p <sub>2.1/2.3</sub>	p <sub>2.2/2.3</sub>
Период вмешательства						
1	476±44	564±37	689±36	0,14	<0,01	0,02
2	288±40 *	664±36	514±40 *	<0,01	<0,01	<0,01
3	300±48 *	632±39	482±46 *	<0,01	<0,01	0,02
4	261±53 *	416±56 *	457±51 *	0,05	0,01	0,59
5	307±58 *	496±59	432±59 *	0,03	0,14	0,45
6	265±54 *	408±65	385±64 *	0,1	0,65	0,81
Период наблюдения						
7	307±51 *	416±67	435±63 *	0,21	0,13	0,83
8	315±51 *	532±64	482±60 *	0,01	0,04	0,58
9	288±50 *	484±67	489±59 *	0,02	0,01	0,95

Примечания. КТ – контрольная точка, КДБА – β-агонисты короткого действия, БА – бронхиальная астма, \* – достоверное (p<0,05) различие с исходным уровнем

Достоверного снижения доз ИГКС не удалось зарегистрировать ни в одной из групп сравнения (Таблица 31). У пациентов с аллергической и смешанной БА отмечена тенденция к снижению показателя в течение периода вмешательства. При неаллергической БА потребность в ИГКС незначимо возрастала.

Таким образом, наиболее значимая положительная динамика показателей ФВД при применении КЭАП зарегистрирована в группах пациентов с аллергической и смешанной формами БА. Снижение среднесуточного расхода КДБА также было более выраженным в этих группах.

Таблица 31 – Динамика среднесуточных доз ИГКС у пациентов, находившихся под наблюдением (мкг, M±SD)

КТ	Группа / форма БА			Достоверность различий между группами		
	2.1 / аллергическая	2.2 / неаллергическая	2.3 / смешанная	р 2.1/2.2	р 2.1/2.3	р 2.2/2.3
Период вмешательства						
1	750±88	744±59	625±60	0,96	0,24	0,17
2	757±87	820±61	639±61	0,56	0,27	0,04
3	565±78	928±80	625±66	<0,01	0,56	<0,01
4	561±78	832±96	678±76	0,03	0,29	0,21
5	623±79	932±95	614±81	0,02	0,94	0,01
6	700±89	828±1	557±84	0,36	0,25	0,04
Период наблюдения						
7	623±89	800±105	557±84	0,21	0,59	0,08
8	534±87	740±107	557±85	0,14	0,85	0,18
9	523±84	680±109	578±85	0,26	0,65	0,46
Примечания. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КТ – контрольная точка; БА – бронхиальная астма						

Установлено, что у пациентов с аллергической и смешанной формами БА ожидается лучшая эффективность применения КЭАП по сравнению с пациентами с неаллергической формой заболевания. Однако у некоторых пациентов с аллергической или смешанной БА положительная динамика отсутствовала. И, напротив, у ряда пациентов с неаллергической формой заболевания применение КЭАП приводило к улучшению клинического состояния.

Для уточнения влияния КЭАП на контролируемость БА проведен ретроспективный анализ частоты положительной клинической динамики среди пациентов. Динамика считалась положительной, если в ходе исследования у пациента контролируемость БА улучшалась, соответственно, отрицательную динамику констатировали при снижении контролируемости БА.

В Таблице 32 представлены доли пациентов из групп сравнения с различными вариантами динамики клинического течения БА. Наибольшая доля пациентов с положительной динамикой (80 %) зарегистрирована в группе с аллергической БА, наименьшая (52 %) – в группе с неаллергической БА.

Ранее (исследование № 1) нами было показано, что вероятность эффективного применения КЭАП у случайно отобранного пациента с БА составляет 65 % (Таблица 23), добавление нового стратифицирующего признака увеличивает это значение для аллергической БА на 15,8 % (до 80 %), а для смешанной БА на 2,9 % (до 67,9 %). Следовательно, применение проанализированного стратифицирующего признака позволяет повысить эффективность клинического применения КЭАП при БА.

Таблица 32 – Варианты клинического ответа на применение КЭАП у пациентов групп сравнения в исследовании № 2

Группа / форма БА	Всего пациентов, чел.	Положительная динамика, чел. (%)	Отсутствие динамики, чел. (%)	Отрицательная динамика, чел. (%)
2.1 / аллергическая	26	21 (80,8 %) <sup>∞</sup>	4 (15,4 %) <sup>∞</sup>	1 (3,8 %)
2.2 / неаллергическая	25	13 (52,0 %) * <sup>α</sup>	9 (36 %) *	3 (12 %)
2.3 / смешанная	28	19 (67,9 %) <sup>∞</sup>	7 (25 %)	2 (7,1 %)
Примечание. * – достоверное (p<0,05) различие с группой 2.1; <sup>∞</sup> – достоверное (p<0,05) различие с группой 2.2; <sup>α</sup> – Достоверное (p<0,05) различие с группой 2.3; БА – бронхиальная астма				

Полученные процентные доли пациентов с положительной динамикой БА в ходе применения КЭАП при различных патогенетических формах заболевания в целом совпадают с результатами ретроспективного анализа исследования первого этапа (Таблица 33).

Таблица 33 – Сравнение ожидаемой и подтвержденной эффективности КЭАП в лечении различных форм БА

Патогенетическая форма БА	Ожидаемая эффективность (ретроспективный анализ исследования № 1)	Подтвержденная эффективность (проспективное исследование № 2)
Аллергическая	Положительная динамика у 75 % пациентов	Положительная динамика у 80 % пациентов
Неаллергическая	Положительная динамика у 40 % пациентов	Положительная динамика у 52 % пациентов
Смешанная	Положительная динамика у 67 % пациентов	Положительная динамика у 67 % пациентов
Примечание. БА – бронхиальная астма		

### Резюме

Результаты исследования подтвердили ранее высказанное предположение о влиянии патогенетической формы БА на эффективность КЭАП. У пациентов, страдающих аллергической или смешанной БА, эффективность вмешательства оказалась выше, чем у пациентов с неаллергической формой заболевания.

### 3.2.2 Оценка влияния динамики электрического сопротивления биологически активных точек на эффективность компьютерной электроакупунктуры при бронхиальной астме

Целью исследования явилась проверка предположения о наличии индивидуальных предикторов эффективности КЭАП, сформулированного по итогам исследования № 1. В качестве потенциального предиктора эффективности КЭАП в лечении БА мы рассмотрели динамику ЭС БАТ при проведении двух первых сеансов КЭАП. Пациенты, страдающие БА, после проведения двух сеансов КЭАП и расчета ППЭЛ были распределены на три группы сравнения: группу 3.1 (с ППЭЛ <0), группу 3.2 (с ППЭЛ в пределах от 0 до 1) и группу 3.3 (с ППЭЛ >1). В КТ исследования оценивали динамику показателей ФВД (ОФВ1,

ФЖЕЛ) и расход противоастматических препаратов (КДБА, ИГКС). Подробно дизайн исследования описан в разделе 2.2.3 диссертационной работы.

На Рисунке 22 представлена динамика ОФВ1 у всего пула пациентов (без разделения на группы). Проведение первого курса КЭАП привело к росту ОФВ1 с  $62,8 \pm 0,09$  % до  $65,5 \pm 1,0$  % ( $p=0,04$ ). В последующем показатель продолжал расти и достиг максимума в КТ6 (завершение третьего курса КЭАП) –  $69,0 \pm 1,5$  % ( $p<0,01$ ).

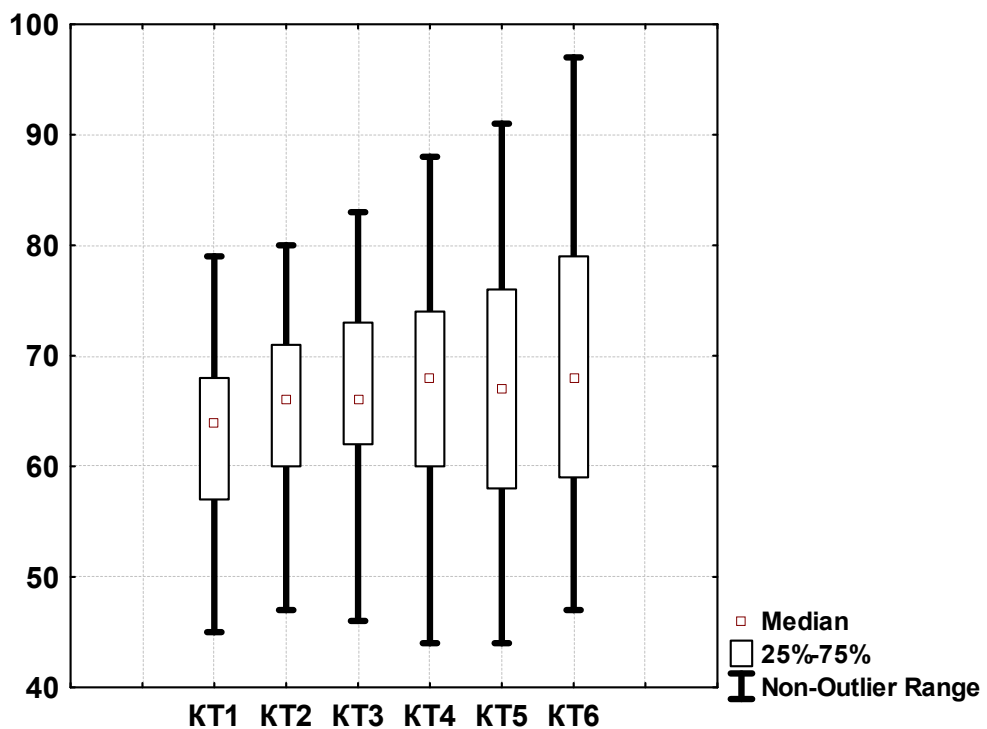


Рисунок 22 – Динамика ОФВ1 у всех пациентов, находившихся под наблюдением, без разделения на группы (% от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

С помощью теста ANOVA проведено сравнение показателя ОФВ1 в группах пациентов с различными уровнями ППЭЛ в начале исследования (КТ1) и после окончания каждого курса КЭАП (КТ2, 4, 6; Рисунок 23). Исходно (КТ1) средний уровень ОФВ1 в сравниваемых группах значимо не различался, находясь в интервале 64,3...61,7 %. Проведение первого курса КЭАП (КТ2) привело к достоверному росту ОФВ1 только в группе 3.2 ( $p<0,01$ ). При продолжении

применения тестируемого вмешательства рост показателя в этой группе продолжился и достиг максимума в КТ6 ( $79,2 \pm 1,3$  %), что превысило исходный уровень на 27,3 %.

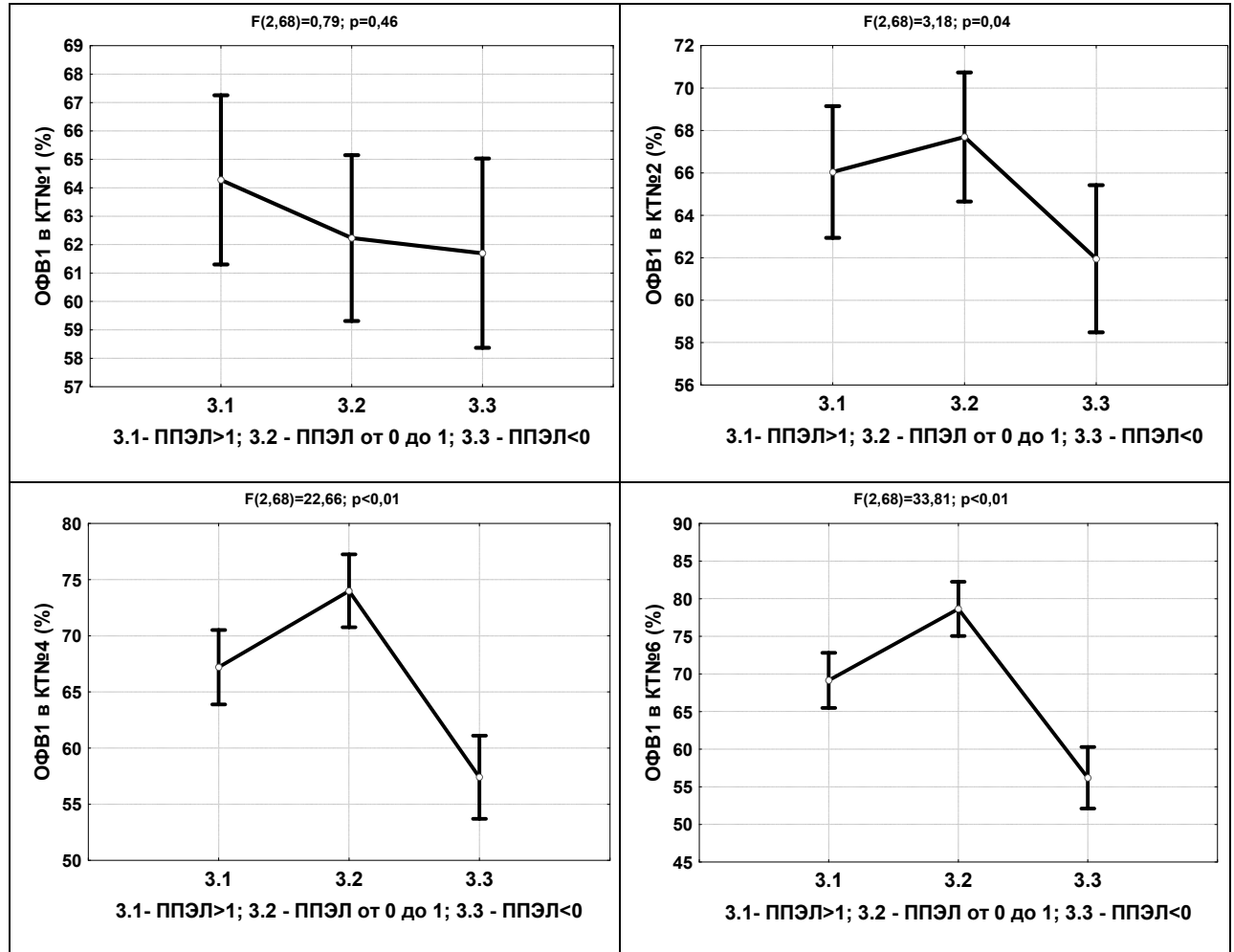


Рисунок 23 – ОФВ1 в КТ1, 2, 4, 6 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

У пациентов группы 3.3 на протяжении всего исследования наблюдалось снижение показателя, причем в КТ5 ОФВ1 снизился на 9,9 % по отношению к исходному уровню ( $p<0,01$ ).

В группе 3.1 наблюдали увеличение ОФВ1 от курса к курсу (всего на 7,6 %), однако рост показателя не был статистически значимым ( $p=0,11$ ).

В Таблице 34 представлена детализация динамики ОФВ1 в группах сравнения.

Таблица 34 – Динамика ОФВ1 у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин, M±SD)

КТ	Группа / величина ППЭЛ			Достоверность различий между группами		
	3.1 / >1	3.2 / от 0 до 1	3.3 / <0	p <sub>3.1/3.2</sub>	p <sub>3.2/3.3</sub>	p <sub>3.1/3.3</sub>
1	64,3±1,7	62,2±1,3	61,7±1,6	0,35	0,79	0,29
2	66,0±1,1	68,0±1,2 *	61,9±1,8	0,37	<0,01	0,11
3	67,4±1,2	69,1±1,2 *	60,5±1,7	0,45	<0,01	0,01
4	67,2±1,4	74,4±1,2 *	57,7±1,7	<0,01	<0,01	<0,01
5	67,8±1,5	76,0±1,4 *	55,7±1,6 *	<0,01	<0,01	<0,01
6	69,2±1,9	79,2±1,3 *	56,6±1,5 *	<0,01	<0,01	<0,01

Примечания. \* – достоверное (p<0,05) различие с исходным уровнем; КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

У пациентов группы 3.1 (с ППЭЛ >1) ОФВ1 в ходе исследования изменялся незначительно, оставаясь в интервале от 64,3±1,7 % до 69,2±1,9 %.

В группе 3.3 (пациенты с ППЭЛ <0) ОФВ1 в ходе исследования снижался с 61,7±1,6 % до 55,7±1,6 %. Перед третьим курсом КЭАП показатель оказался ниже исходного фона (p<0,01).

Рост ОФВ1 был отмечен только у пациентов группы 3.2: уже после первого курса тестируемого вмешательства ОФВ1 вырос с 62,1±1,0 % до 68,0±1,0 % (p<0,01). Проведение последующих курсов КЭАП привело к дальнейшему росту показателя (до 79,4±2,2 % в КТ6).

Если исходно (КТ1) показатель значимо не различался между группами сравнения, то уже после первого курса КЭАП (КТ2) ОФВ1 у пациентов группы 3.2 оказался выше такового в группе 3.3 (p<0,01), а после второго курса (КТ4) – также выше, чем в группе 3.1 (p=0,01).

Динамика ФЖЕЛ была схожей с динамикой ОФВ1: рост показателя зарегистрирован в группе 3.2, снижение – в группе 3.3 и отсутствие значимых изменений – в группе 3.1 (Рисунок 24, Таблица 35).



Таблица 35 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа / величина ППЭЛ			Достоверность различий между группами		
	3.1 / >1	3.2 / от 0 до 1	3.3 / <0	$p_{3.1/3.2}$	$p_{3.2/3.3}$	$p_{3.1/3.3}$
1	82,2±1,6	81,0±1,3	83,0±1,4	0,57	0,32	0,74
2	83,2±1,6	85,4±1,3 *	83,1±1,4	0,30	0,25	0,98
3	84,5±1,7	88,2±1,3 *	80,2±1,4	0,10	<0,01	0,07
4	84,2±1,8	92,2±1,5 *	80,5±1,5	<0,01	<0,01	0,14
5	83,1±1,9	93,0±1,4 *	79,8±1,6	<0,01	<0,01	0,19
6	83,8±2,0	96,4±1,5 *	78,5±1,6 *	<0,01	<0,01	0,04

Примечания. \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с исходным уровнем; КТ – контрольная точка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

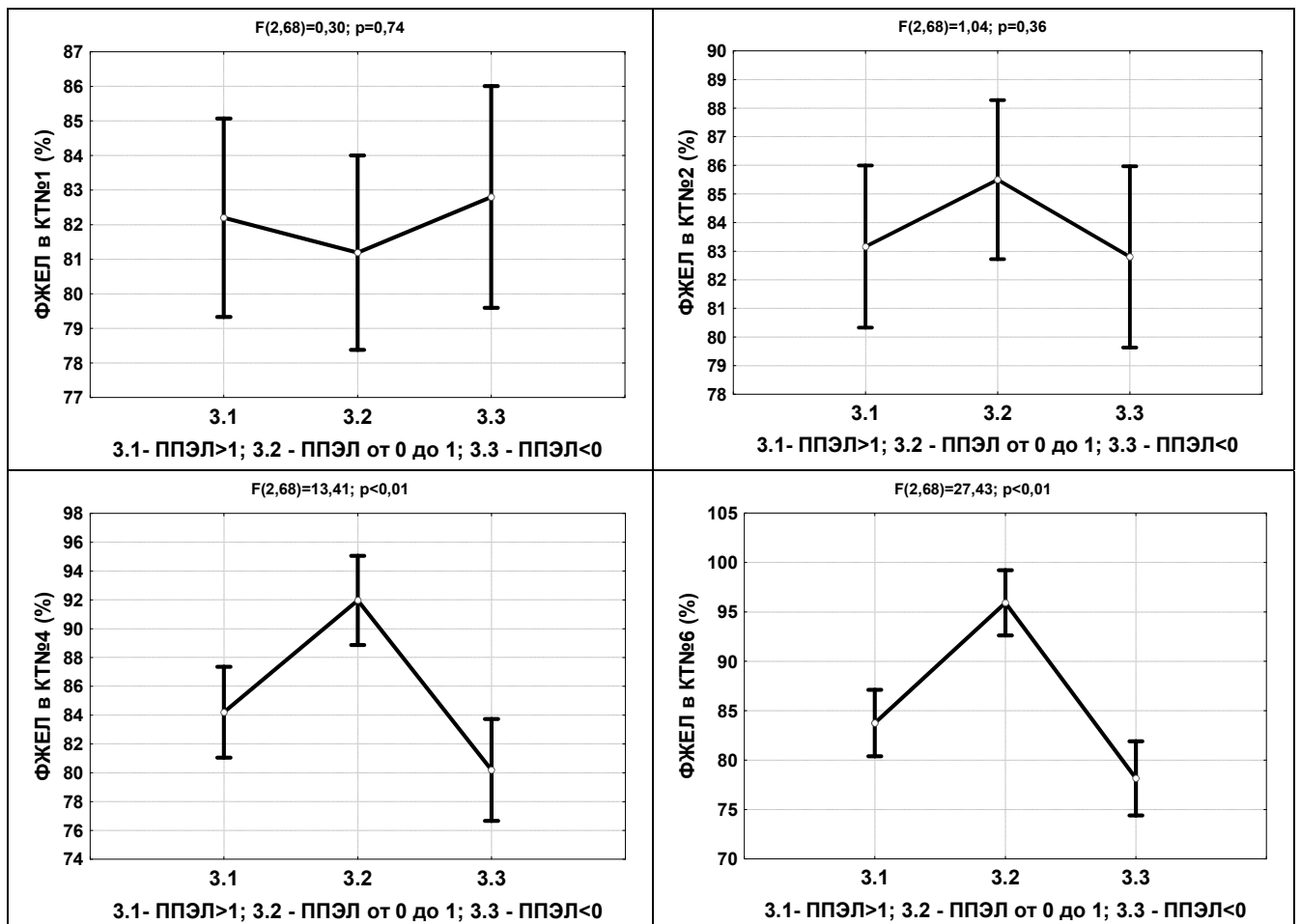


Рисунок 24 – ФЖЕЛ в КТ1, 2, 4, 6 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. КТ – контрольная точка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Таким образом, эффективность КЭАП в лечении бронхиальной обструкции у пациентов, страдающих БА, зависит от величины ППЭЛ. Наилучший эффект (увеличение ОФВ1 на 27,3 %) отмечен у пациентов группы 3.2 (ППЭЛ в пределах от 0 до 1). Усиление бронхиальной обструкции на фоне применения КЭАП зарегистрировано у пациентов, ППЭЛ которых был отрицательным (группа 3.3). У пациентов с величиной ППЭЛ, превышающей единицу (группа 3.1), тестируемое вмешательство не привело к значимому изменению показателей ФВД.

На Рисунке 25 представлена динамика среднесуточного расхода КДБА у всех пациентов, участвовавших в исследовании, без разделения на группы сравнения. При проведении трех курсов КЭАП показатель снизился на 17,4 %: с  $561 \pm 23$  мкг/сут (КТ1) до  $463 \pm 31$  мкг/сут (КТ6;  $p=0,01$ ); различие с исходным фоном ( $p=0,03$ ) зарегистрировано уже перед вторым курсом КЭАП (КТ3), где расход КДБА составил  $485 \pm 18$  мкг/сут.

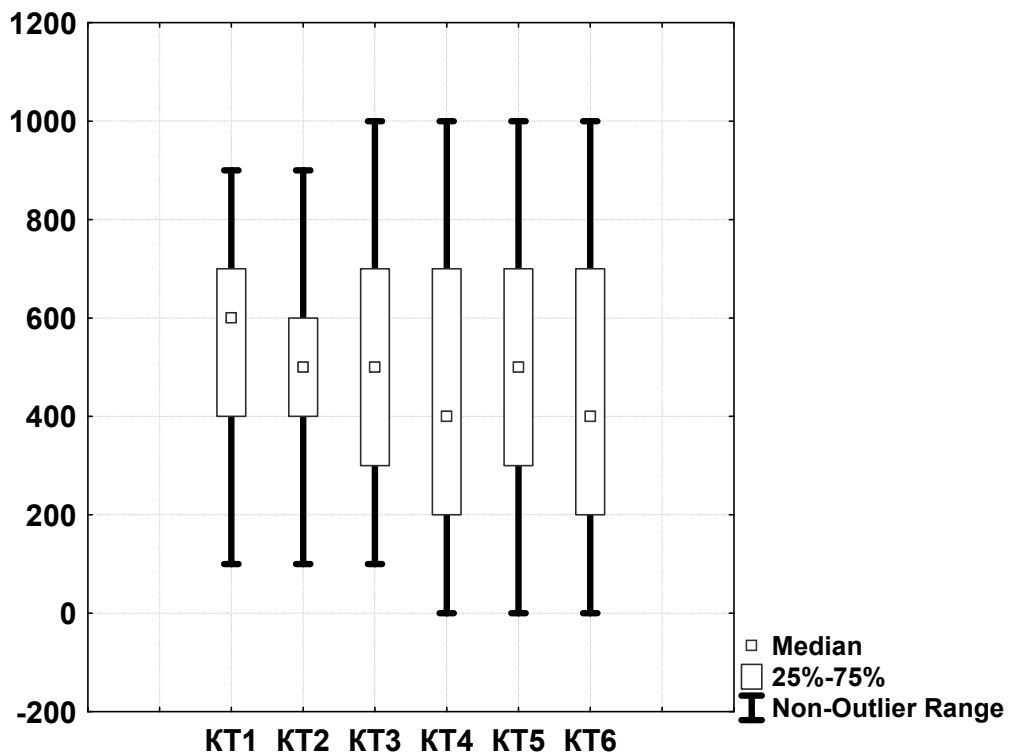


Рисунок 25 – Динамика среднесуточного расхода КДБА у всех пациентов, находившихся под наблюдением, без разделения на группы (мкг)

Примечания. КТ – контрольная точка; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия

В начале исследования расход КДБА в группах сравнения достоверно не различался (Рисунок 26). Расход КДБА после первого курса КЭАП (КТ2) не претерпел значимых изменений во всех группах сравнения. После второго курса КЭАП (КТ4) среднесуточный прием КДБА в группе 3.2 снизился по отношению к исходному уровню на 10,9 % ( $p < 0,01$ ), в группе 3.1 расход препарата значимо не изменился, а в группе 3.3, напротив, вырос на 28 % от исходного уровня ( $p < 0,01$ ). В КТ6 (окончание третьего курса КЭАП) наименьший расход КДБА зарегистрирован также в группе 3.2, наибольший – в группе 3.3, причем достоверные различия ( $p < 0,01$ ) сохранялись между всеми группами сравнения.

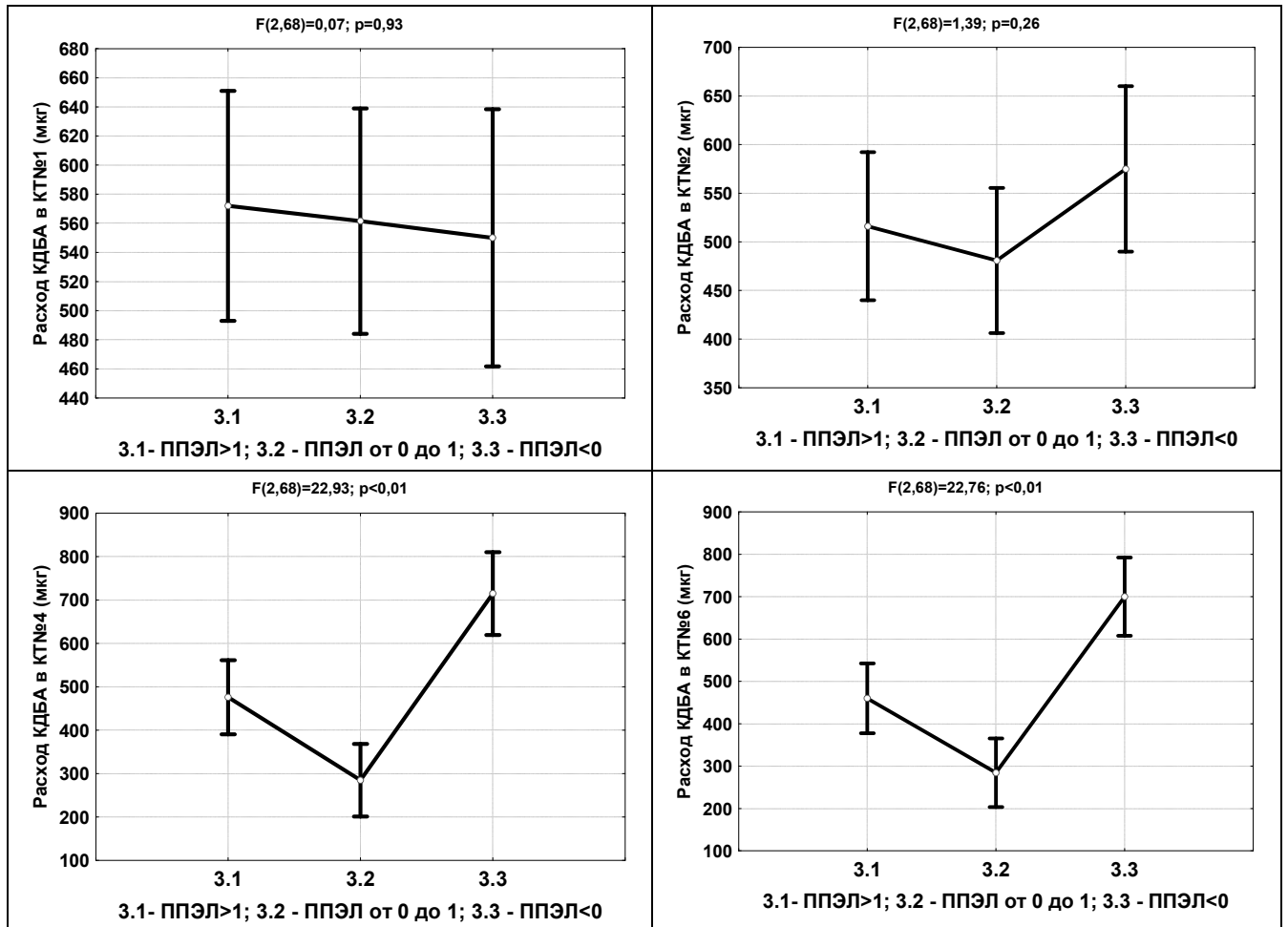


Рисунок 26 – Среднесуточный расход КДБА в КТ1, 2, 4, 6 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. КТ – контрольная точка; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

В Таблице 36 представлена динамика среднесуточного расхода КДБА у пациентов групп сравнения во всех КТ.

Таблица 36 – Динамика среднесуточного расхода КДБА у пациентов, находившихся под наблюдением (мкг, М±SD)

КТ	Группа / величина ППЭЛ			Достоверность различий между группами		
	3.1 / >1	3.2 / от 0 до 1	3.3 / <0	p <sub>3.1/3.2</sub>	p <sub>3.2/3.3</sub>	p <sub>3.1/3.3</sub>
1	572±41	568±39	543±42	0,94	0,66	0,63
2	516±41	484±39	567±37	0,57	0,14	0,37
3	492±43	364±48 *	624±44	0,03	<0,01	0,04
4	476±51	284±38 *	695±47 *	<0,01	<0,01	<0,01
5	464±54	300±29 *	705±39 *	0,01	<0,01	<0,01
6	460±55	280±28 *	686±41 *	<0,01	<0,01	<0,01

Примечания. \* – достоверное (p<0,05) различие с исходным уровнем; КТ – контрольная точка; КДБА – β-агонисты короткого действия, ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

У пациентов группы 3.1 (ППЭЛ>1) расход КДБА в ходе исследования не претерпевал значимых изменений, оставаясь в диапазоне от 572±41 до 460±55 мкг/сут (p=0,12).

Среднесуточный расход КДБА у пациентов группы 3.2 (ППЭЛ от 0 до 1) снизился после первого курса КЭАП с 568±39 до 484±39 мкг/сут, однако это уменьшение не было статистически значимым (p=0,13). В период между окончанием первого и началом второго курса КЭАП расход КДБА продолжил снижаться, достигнув к КТ3 364±48 мкг/сут, что уже оказалось статистически значимым в сравнении с исходным уровнем (p<0,01). После последующих двух курсов тестируемого вмешательства потребность в КДБА у пациентов группы 3.2 снизилась до 280±28 мкг/сут. Таким образом, за период исследования потребление КДБА в группе 3.2 снизилось на 50,7 %.

В группе 3.3 (ППЭЛ <0) зарегистрировано увеличение потребности в КДБА, причем в КТ4–6 оно достоверно отличалось от исходного уровня.

Среднесуточные дозы ИГКС в ходе исследования значимо не изменились ни в одной из групп наблюдения (Таблица 37).

Таблица 37 – Динамика среднесуточного расхода ИГКС у пациентов, находившихся под наблюдением (мкг, M±SD)

КТ	Группа / величина ППЭЛ			Достоверность различий между группами		
	3.1 / >1	3.2 / от 0 до 1	3.3 / <0	p <sub>3.1/3.2</sub>	p <sub>3.2/3.3</sub>	p <sub>3.1/3.3</sub>
1	644±35	660±43	638±40	0,77	0,71	0,91
2	640±35	644±38	643±42	0,94	0,98	0,96
3	656±35	624±38	671±44	0,54	0,42	0,78
4	592±37	588±41	671±42	0,94	0,16	0,16
5	616±48	616±40	686±43	0,98	0,24	0,30
6	596±47	596±45	681±45	0,98	0,19	0,20

Примечания. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КТ – контрольная точка; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Таким образом, снижение среднесуточного расхода КДБА при применении КЭАП зарегистрировано только в группе 3.2 (с величиной ППЭЛ от 0 до 1). В группе пациентов с ППЭЛ более 1 (группа 3.1) тестируемое вмешательство не привело к значимым изменениям в потребности КДБА. У пациентов группы 3.3 (ППЭЛ менее 0) зарегистрирован рост среднесуточного расхода препаратов «по требованию».

Для решения вопроса о том, насколько стратификация пациентов по величине ППЭЛ позволит улучшить эффективность КЭАП в лечении БА, рассчитана чувствительность методики прогноза эффективности тестируемого вмешательства на основании ППЭЛ.

На основании случаев улучшения или ухудшения контролируемости БА по итогам трех курсов КЭАП, проведен анализ частот встречаемости положительной и отрицательной клинической динамики у пациентов, страдающих БА, а также случаев отсутствия динамики (когда степень контролируемости не изменялась; Таблица 38). Среди пациентов с ППЭЛ, находящимся в пределах от 0 до 1, зафиксирована наиболее высокая частота встречаемости положительной динамики по сравнению с другими группами сравнения – 88 %. В группе пациентов с ППЭЛ <0 значимо чаще встречались случаи снижения степени контролируемости (отрицательная клиническая динамика) – 85,7 %. У пациентов

с ППЭЛ >1 чаще всего (в 72 % случаев) уровень контролируемости БА не изменялся.

Таблица 38 – Варианты клинического ответа на применение КЭАП у пациентов групп сравнения в исследовании № 3

Группа / величина ППЭЛ	Всего пациентов, чел.	Положительная динамика, чел. (%)	Отсутствие динамики, чел. (%)	Отрицательная динамика, чел. (%)
3.1 / >1	25	4 (16 %) <sup>∞ α</sup>	18 (72 %) <sup>∞ α</sup>	3 (12 %) <sup>∞</sup>
3.2 / от 0 до 1	25	22 (88 %) * <sup>∞</sup>	3 (12 %) *	0 (0 %) <sup>∞</sup>
3.3 / <0	21	0 (0 %) * <sup>α</sup>	3 (14,3 %) *	18 (85,7 %) * <sup>α</sup>

Примечания. \* – достоверное (p<0,05) различие с группой 3.1; <sup>∞</sup> – достоверное (p<0,05) различие с группой 3.3; <sup>α</sup> – достоверное (p<0,05) различие с группой 3.2; БА – бронхиальная астма, ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

На основании данных, представленных в Таблице 38, можно утверждать, что расчет ППЭЛ после двух сеансов КЭАП позволяет прогнозировать эффективность применения КЭАП в лечении БА, а именно: при ППЭЛ в пределах от 0 до 1 следует ожидать положительную динамику; в случае, когда ППЭЛ<0, – отрицательную; если ППЭЛ>1 – отсутствие клинической динамики.

Нами были рассчитаны соотношения прогнозируемых и фактических результатов применения КЭАП в группах сравнения (Таблица 39).

То есть ППЭЛ в 85,7 % случаев предсказал отрицательные результаты от лечения. Прогнозирование позитивного эффекта более точно: чувствительность – 88 %. Прогноз отсутствия динамики: чувствительность – 72 %.

Таким образом, после проведения первых двух сеансов КЭАП для оценки целесообразности продолжения лечения можно применять индивидуальный предиктор эффективности – расчет ППЭЛ. ППЭЛ можно считать объективным измеряемым показателем состояния БАТ и использовать в прогнозировании эффективности КЭАП в лечении БА, тем самым оптимизируя отбор пациентов для тестируемого лечебного воздействия.

Таблица 39 – Соотношение прогнозируемых и фактических результатов вмешательства посредством КЭАП по признаку контролируемости заболевания (чел.)

Изменение контроля БА	Величина ППЭЛ					
	>1		от 0 до 1		<0	
	Прогноз	Факт	Прогноз	Факт	Прогноз	Факт
Улучшение	0	4	25	22	0	0
Без динамики	25	18	0	3	0	3
Ухудшение	0	3	0	0	21	18

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БА – бронхиальная астма; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Негативным моментом применения ППЭЛ как стратификационного показателя является необходимость проведения двух пробных сеансов КЭАП, т.е. невозможность использования показателя без собственно применения лечебной методики.

#### Резюме

Результаты настоящего исследования позволили подтвердить предположение, сформулированное по итогам исследования первого этапа (исследование № 1), о наличии индивидуального предиктора эффективности КЭАП в лечении БА, связанного с динамикой ЭС БАТ.

Согласно результатам проведенного исследования, применение КЭАП при БА оказалось наиболее эффективным в группе пациентов с ППЭЛ, находящимся в пределах от 0 до 1. У пациентов с ППЭЛ менее нуля включение в программу лечения КЭАП приводило к ухудшению бронхиальной проходимости и увеличению расходов КДБА, т.е. к ухудшению контролируемости заболевания. В группе пациентов с ППЭЛ более 1 значимой динамики показателей ФВД и расхода противоастматических препаратов зарегистрировано не было.

### 3.2.3 Сочетания факторов, влияющих на эффективность компьютерной электроакупунктуры у пациентов, страдающих бронхиальной астмой

Результаты исследований № 2 и № 3 подтвердили предположение о наличии предикторов эффективности КЭАП, сформулированное на основании ретроспективного анализа исследования первого этапа (исследования № 1).

Так, эффективность КЭАП в группе общего пула пациентов, страдающих БА (без разделения по каким-либо характеристикам), составила 65 % (Таблица 40). У пациентов с аллергической формой БА положительная динамика при применении КЭАП отмечена в 80,8 % случаев. В группе пациентов с ППЭЛ от 0 до 1 доля пациентов с положительной динамикой составила 88 %.

Таблица 40 – Выявленные предикторы эффективности КЭАП в лечении БА по итогам исследований № 1–3

Стратификационный признак	Доля пациентов с положительной динамикой, %
БА	65 <sup>1</sup>
БА + аллергическая форма	80,8 <sup>2</sup>
БА + ППЭЛ от 0 до 1	88 <sup>3</sup>
Примечания. <sup>1</sup> – исследование № 1; <sup>2</sup> – исследование № 2; <sup>3</sup> – исследование № 3; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БА – бронхиальная астма; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения	

Исходя из представленных результатов гипотетически можно предположить, что существуют стратификационные параметры, применение которых позволит дополнительно улучшить вероятность положительного эффекта от применения КЭАП при БА. Например, сочетание аллергической формы заболевания и значений ППЭЛ от 0 до 1 и т. д. С другой стороны, очевидно, что ужесточение критериев отбора пациентов приведет к уменьшению числа отобранных для лечения КЭАП пациентов. Следовательно, вопрос обоснованности применения тех или иных стратификационных параметров и их комбинаций для отбора пациентов к лечению КЭАП представляется актуальным.



В Таблице 41 представлено соотношение доли пациентов с положительной динамикой при применении КЭАП, стратифицированных по разным признакам, и количества таких пациентов в исследовании (результат ретроспективного анализа исследования № 1).

Таблица 41 – Доля пациентов с эффективным применением КЭАП в зависимости от применения различных стратификационных признаков

Стратификационный признак	Доля пациентов с положительной динамикой, %		Общее количество пациентов <sup>1</sup> , чел.
	исследование № 1	исследования № 2, 3	
Диагноз БА	65	–	100
Аллергическая или смешанная форма БА	69	74,1 <sup>2</sup>	85
Женский пол	72	–	75
ППЭЛ от 0 до 1	77,9	88 <sup>3</sup>	68
Аллергическая или смешанная патогенетическая форма БА + ППЭЛ от 0 до 1	85,7	–	48
Аллергическая или смешанная форма БА + ППЭЛ от 0 до 1 + женский пол	92,5	–	40

Примечания. <sup>1</sup> – исследование № 1; <sup>2</sup> – Исследование № 2; <sup>3</sup> – исследование № 3; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БА – бронхиальная астма; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Выбор исследования № 1 для такой ретроспективной оценки обусловлен тем, что единственным критерием включения в это исследования было наличие диагноза БА, обеспечивающего сходство с общей популяцией пациентов с БА. Применение стратификационного параметра «аллергическая или смешанная форма БА» увеличивает вероятность эффективности КЭАП с 65 % (у всех пациентов, страдающих БА) на 4–12,9 %. Дальнейшее ужесточение отбора приводит к дополнительному увеличению эффективности лечения. Так, в группе пациентов с аллергической или смешанной формой БА в сочетании с ППЭЛ в диапазоне от 0 до 1 ожидаемая доля пациентов с положительным эффектом от применения КЭАП составила уже 85,7 %. При этом ужесточение стратификации

пациентов, наряду с увеличением вероятности положительного эффекта от применения КЭАП, сопровождается уменьшением количества пациентов, попадающих под критерии отбора. Следовательно, необходим поиск оптимальной степени стратификации пациентов для отбора на лечение КЭАП, что обеспечивает возможность широкого охвата пациентов в сочетании с высокой эффективностью лечебного вмешательства.

Количество пациентов, отвечающих стратификационным требованиям, снижалось по мере ужесточения критериев отбора: со 100 (критерий отбора: диагноз БА) до 40 человек (критерии отбора: сочетание аллергической или смешанной формы БА, ППЭЛ от 0 до 1 и женского пола).

На Рисунке 27 продемонстрирована зависимость эффективности КЭАП от количества применяемых стратификационных признаков (предикторов эффективности) для отбора пациентов.

Минимальная эффективность (в 65 % случаев) зарегистрирована в исследовании, в котором принимали участие случайно набранные пациенты, страдающие БА. Максимальная эффективность (в 92,5 % случаев) ожидается при одновременном применении трех стратификационных признаков: аллергическая или смешанная формы БА, ППЭЛ от 0 до 1 и женский пол.

### Резюме

Установлены предикторы эффективности КЭАП в лечении БА: аллергическая или смешанная формы БА, ППЭЛ в интервале 0...1. Увеличение количества стратификационных критериев, применяемых для отбора пациентов, страдающих БА, на лечение КЭАП, сопровождается увеличением эффективности вмешательства.

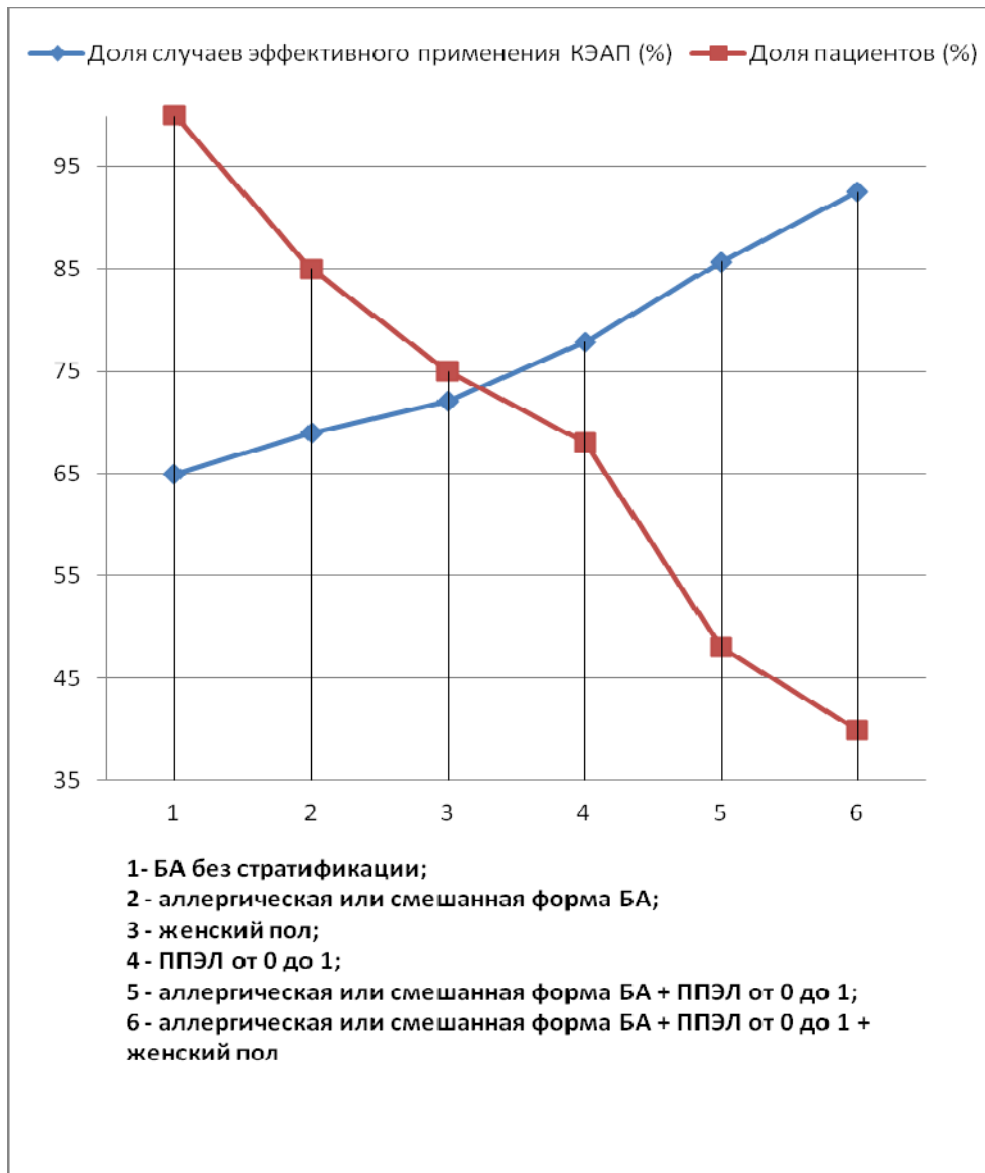


Рисунок 27 – Эффективность КЭАП в лечении БА и доля отобранных для лечения пациентов в зависимости от применения различных критериев стратификации

Примечания. БА – бронхиальная астма; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

### Резюме к главе 3

По результатам трех вышепредставленных исследований апробирована модель системы обоснования применения КЭАП в лечении БА. Реализация данной модели была осуществлена методами ДМ – проведен ряд РКИ. Дизайн всех этих исследований предусматривал проведение рандомизации, соблюдение критериев включения / исключения, определение протокола обследования КТ,

применение общепризнанных методов обследования и изначально оговоренных статистических методик обработки полученных данных.

Значимой проблемой в организации РКИ по оценке эффективности акупунктурных вмешательств остается невозможность применения плацебо, что, безусловно, снижает ценность результатов исследований в этой области медицины. Нами предложен вариант повышения уровня доказательности подобных работ, основанный на проведении серии РКИ, в дизайне которых не предусмотрено использования плацебо. Основой для проведения каждого последующего уточняющего РКИ было предположение, сформулированное по результатам ретроспективного анализа предыдущего исследования для подтверждения / опровержения предположения.

Предложенная система проектирования исследований оказалась успешной в обосновании применения КЭАП при БА и нуждается в подтверждении возможности решения аналогичных задач для лечения других заболеваний внутренних органов. Для последующей апробации данной системы проектирования исследования была выбрана ХОБЛ, имеющая схожие с БА клинические проявления (бронхообструктивный синдром).

## ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

### 4.1 Первый этап: оценка эффективности компьютерной электроакупунктуры в нестратифицированной популяции пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких

Эффективность КЭАП у пациентов с БА, подтвержденная результатами вышеописанных исследований, создала предпосылки для применения рассмотренной схемы проектирования РКИ при других нозологических единицах, для которых в литературных источниках имеются указания на возможную эффективность вмешательства. Учитывая положительный опыт применения КЭАП при БА, логичным представляется ожидание сходных результатов при заболеваниях, имеющих в своей основе сходные патофизиологические механизмы. Несомненно, среди заболеваний органов дыхания к такой нозологии относится ХОБЛ, основным механизмом формирования клинической картины которого является бронхообструктивный синдром. Распространенность и социальная значимость ХОБЛ сопоставима с таковыми при БА. Как и при БА, для ХОБЛ не решен вопрос адекватной эффективности фармакологических методов лечения.

Организация и проведение исследований по оценке эффективности КЭАП при ХОБЛ расценивались нами как возможность подтверждения жизнеспособности разработанной системы обоснования применения КЭАП при заболеваниях внутренних органов.

Настоящее исследование позиционировалось нами как первый этап обоснования применения КЭАП в лечении ХОБЛ. Целью работы явилась оценка эффективности КЭАП в нестратифицированной выборке пациентов, страдающих ХОБЛ.

#### 4.1.1 Влияние компьютерной электроакупунктуры на показатели функции внешнего дыхания и выраженность одышки у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких

В ранее проведенных исследованиях показан рост бронхиальной проходимости у пациентов с БА, зарегистрированный уже после первого курса КЭАП (Таблицы 18, 28, 34), причем именно проведение первого курса КЭАП сопровождалось наибольшим ростом показателей ФВД. Поэтому мы включили в протокол лечения единственный курс тестируемого вмешательства (как для уточнения возможного клинического эффекта, так и для оценки возможности применения ФВД в изучении эффективности КЭАП при ХОБЛ). В аналогичных исследованиях по оценке эффективности лекарственных препаратов у пациентов с ХОБЛ тест для оценки величины одышки mMRC признан наиболее информативным [103, 186, 204]. Для определения эффективности КЭАП в ходе исследования оценивали изменения параметров ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ) и выраженность одышки (с помощью теста mMRC).

Проведение курса КЭАП не повлекло за собой значимых изменений ОФВ1 ни в одной из групп сравнения; показатель оставался в пределах 51–54 % (Таблица 42). Отмечен рост показателя в группе 4.1 на 4,6 % ( $p=0,53$ ). Статистически значимых различий между группами ни в одной из КТ также зарегистрировано не было.

На Рисунках 28 и 29 продемонстрирована динамика ОФВ1 в группах сравнения.

Таблица 42 – Динамика ОФВ1 у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 4.1	Группа 4.2	p *
1	52,4±2,7	51,8±3,0	0,88
2	54,8±2,7	52,2±2,8	0,51
3	53,5±2,7	51,1±2,7	0,53

Примечания. \* – сравнение между группами 4.1 и 4.2; КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

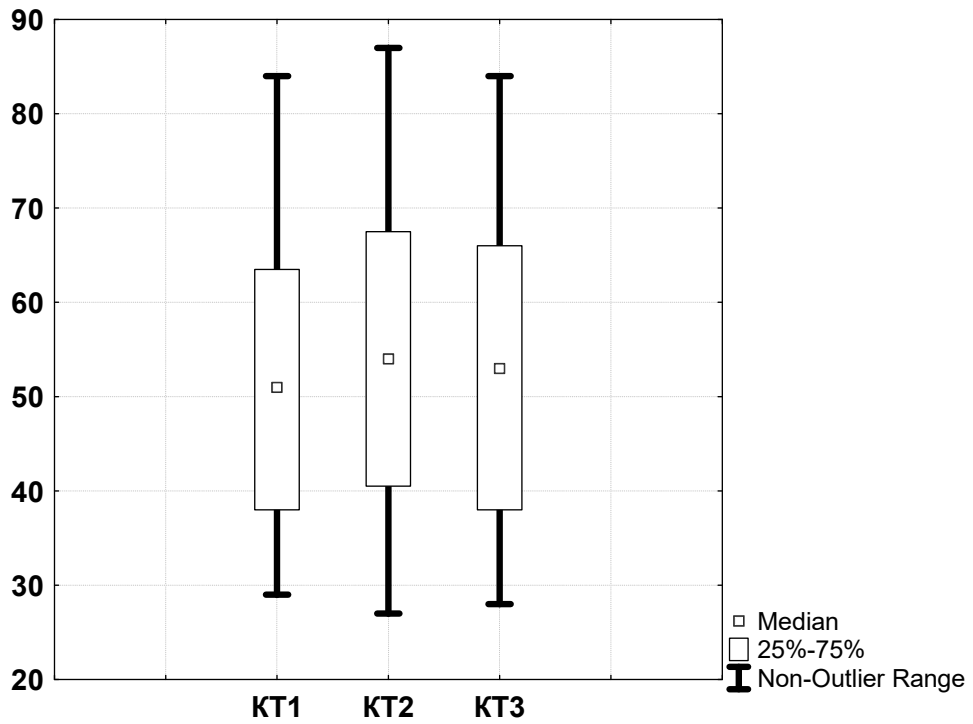


Рисунок 28 – Динамика ОФВ1 у пациентов группы 4.1 (% от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

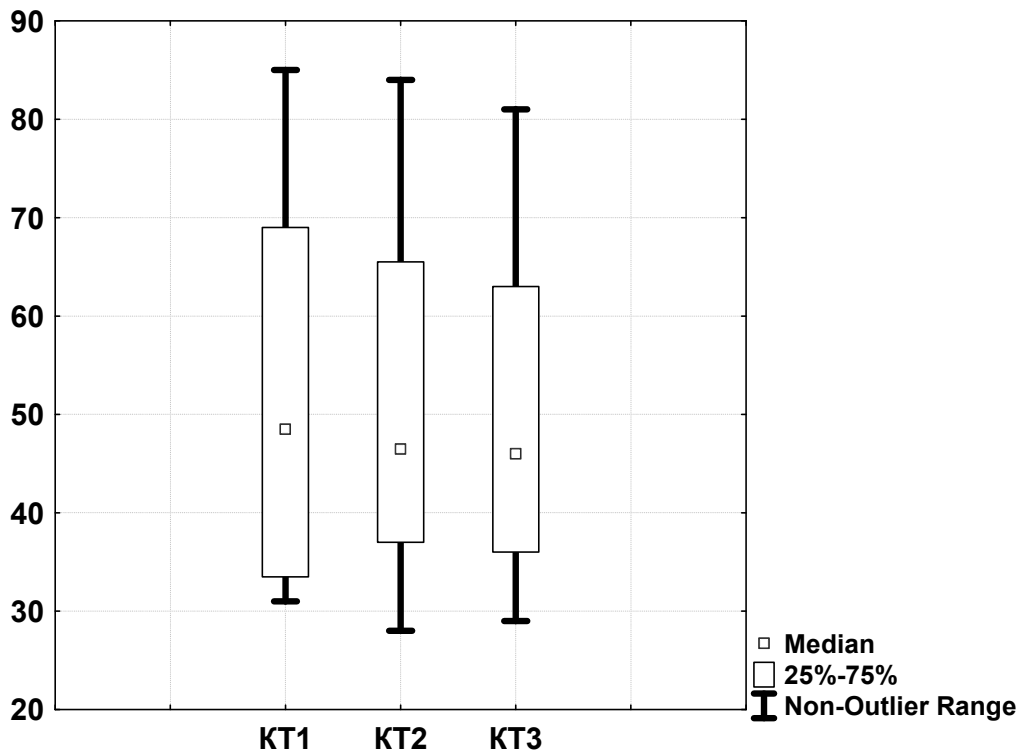


Рисунок 29 – Динамика ОФВ1 у пациентов группы 4.2 (% от должных величин)

Примечания. КТ – контрольная точка, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

Показатель ФЖЕЛ после проведения курса тестируемого вмешательства, также как и ОФВ1, значимо не изменился (Таблица 43). В группе 4.1 показатель ФЖЕЛ увеличился на 1,8 % по сравнению с исходным уровнем ( $p=0,57$ ). Межгрупповые различия отсутствовали во всех КТ.

Таблица 43 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 4.1	Группа 4.2	$p^*$
1	67,1±1,5	64,4±2,1	0,3
2	68,3±1,6	64,4±2,0	0,13
3	67,9±1,6	64,5±2,0	0,18

Примечания. \* – сравнение между группами 4.1 и 4.2; КТ – контрольная точка, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

Выраженность одышки, определяемая с помощью теста mMRC, у пациентов группы 4.1 после курса КЭАП имела тенденцию к снижению ( $p=0,14$ ), в то время как в группе 4.2 данный показатель не изменился (Таблица 44). В КТ3 (через месяц после окончания курса КЭАП в группе 4.1) выраженность одышки в группе 4.1 оказалась значимо ниже таковой в группе 4.2.

Таблица 44 – Динамика выраженности одышки у пациентов, находившихся под наблюдением (по тесту mMRC; баллы,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 4.1	Группа 4.2	$p^*$
1	1,93±0,12	1,95±0,1	0,87
2	1,65±0,14	1,95±0,12	0,11
3	1,73±0,13	2,1±0,11	0,03

Примечания. \* – сравнение между группами 4.1 и 4.2; КТ – контрольная точка, mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки

## Резюме

Проведение курса КЭАП у пациентов, страдающих ХОБЛ, не привело к статистически значимым изменениям показателей ФВД и выраженности одышки, оцениваемой с помощью теста mMRC. Соответственно, результаты исследования



не позволяют рекомендовать применение КЭАП для лечения пациентов из нестратифицированной популяции пациентов с ХОБЛ. Однако нами зафиксировано несколько клинических случаев, в которых применение КЭАП сопровождалось улучшением клинической динамики. Наблюдаемый диссонанс между эффективностью вмешательства у разных пациентов требовал объяснений. В связи с этим мы посчитали целесообразным ретроспективно изучить влияние некоторых клинических и демографических характеристик пациентов на эффективность тестируемого вмешательства.

#### 4.1.2 Поиск предикторов эффективности компьютерной электроакупунктуры при лечении хронической обструктивной болезни легких: анализ характеристик течения заболевания, демографических показателей пациентов и динамики электрического сопротивления биологически активных точек

Проведен расчет доли пациентов, получавших лечение методом КЭАП (группа 4.1), с положительной, отрицательной динамикой и отсутствием динамики после проведения курса КЭАП.

Под положительной динамикой мы понимали уменьшение выраженности одышки, оцениваемой с помощью теста mMRC, как минимум на один балл, под отрицательной – любое увеличение этого показателя. Выбор теста mMRC в качестве индикатора динамики клинического состояния пациентов, страдающих ХОБЛ, обусловлен следующим: во-первых, тест mMRC является общепризнанным и доступным способом оценки выраженности одышки как ведущего симптома ХОБЛ; во-вторых, согласно руководству GOLD, определение выраженности одышки по шкале mMRC оптимально для интегральной оценки тяжести пациентов, страдающих ХОБЛ [107].

Проведение курса КЭАП сопровождалось уменьшением выраженности одышки примерно у каждого третьего пациента с ХОБЛ (Таблица 45). В 7,5 % случаев зарегистрирована отрицательная динамика, а у большинства пациентов (57,5 % случаев) клиническая динамика отсутствовала.

В группе 4.2 (пациенты, получавшие только фармакологическую терапию) частота случаев положительной динамики оказалась достоверно ниже таковой в группе 4.1 ( $p < 0,05$ ). Доля пациентов с отрицательной динамикой течения ХОБЛ в группе 4.2 составила 72,5 %, что оказалось выше таковой в группе 4.1 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 45 – Варианты клинического ответа на применение КЭАП у пациентов групп сравнения в исследовании № 3, n (%)

Вариант клинического ответа	Группа 4.1	Группа 4.2	p *
Положительная динамика течения ХОБЛ	14 (35 %)	6 (15 %)	<0,05
Отрицательная динамика течения ХОБЛ	3 (7,5 %)	5 (12,5 %)	0,16
Отсутствие динамики течения ХОБЛ	23 (57,5 %)	29 (72,5 %)	<0,05
Примечания. * – сравнение между группами 4.1 и 4.2; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура			

Проведено сравнение ОФВ1 у пациентов с положительной динамикой течения ХОБЛ и пациентов без значимой клинической динамики (Таблица 46).

Таблица 46 – Динамика ОФВ1 у пациентов с различными вариантами клинической динамики (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Пациенты с положительной динамикой	Пациенты с отсутствием динамики	p *
1	55,0±3,5	50,7±3,9	0,46
2	62,4±3,3	51,0±3,8	0,04
3	61,3±3,5	49,3±3,7	0,04
Примечания. * – сравнение между группами пациентов с положительной клинической динамикой и отсутствием клинической динамики; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; КТ – контрольная точка			

Поведение курса КЭАП не привело к значимому изменению ОФВ1 ни в одной из групп сравнения, однако в группе пациентов с зарегистрированной положительной динамикой отмечена тенденция к росту показателя с 55,0±3,5 % до 62,4±3,3 % ( $p = 0,14$ ). Исходно (КТ1) показатель в группах сравнения статистически не отличался. По окончании курса КЭАП (КТ2) ОФВ1 в группе пациентов с положительной динамикой оказался достоверно выше такового у

пациентов с отсутствием динамики ( $p=0,04$ ). Различия между группами сохранялись и спустя месяц после окончания курса КЭАП (КТ3).

На Рисунках 30 и 31 графически отображены изменения ОФВ1 у пациентов с положительным ответом на применение КЭАП и у пациентов с отсутствием клинической динамики.

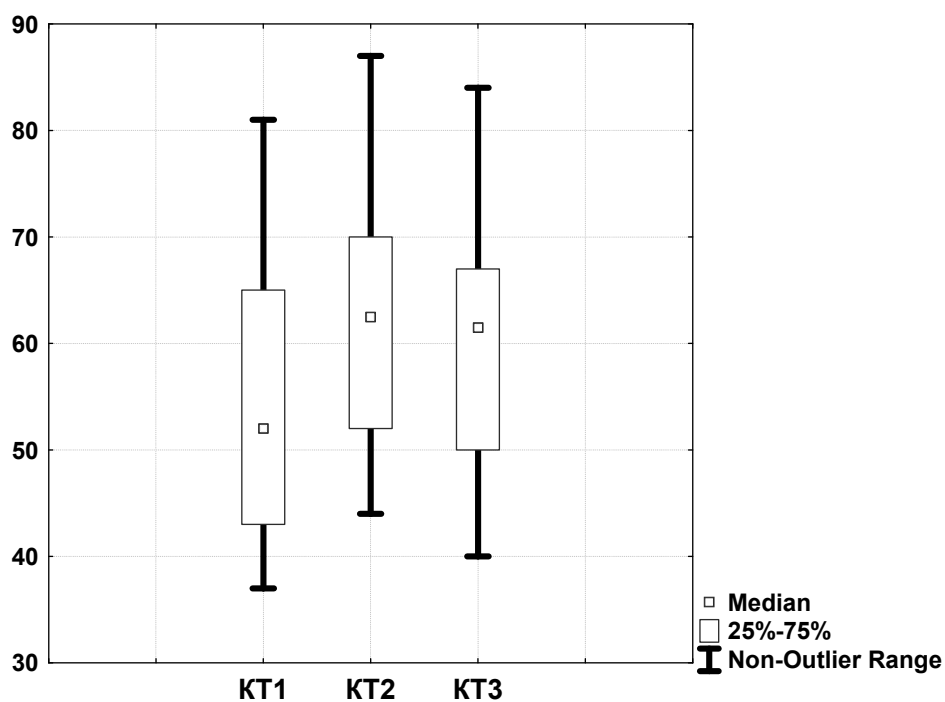


Рисунок 30 – Изменения ОФВ1 у пациентов с положительной клинической динамикой (% от должных величин)

Примечания. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; КТ – контрольная точка

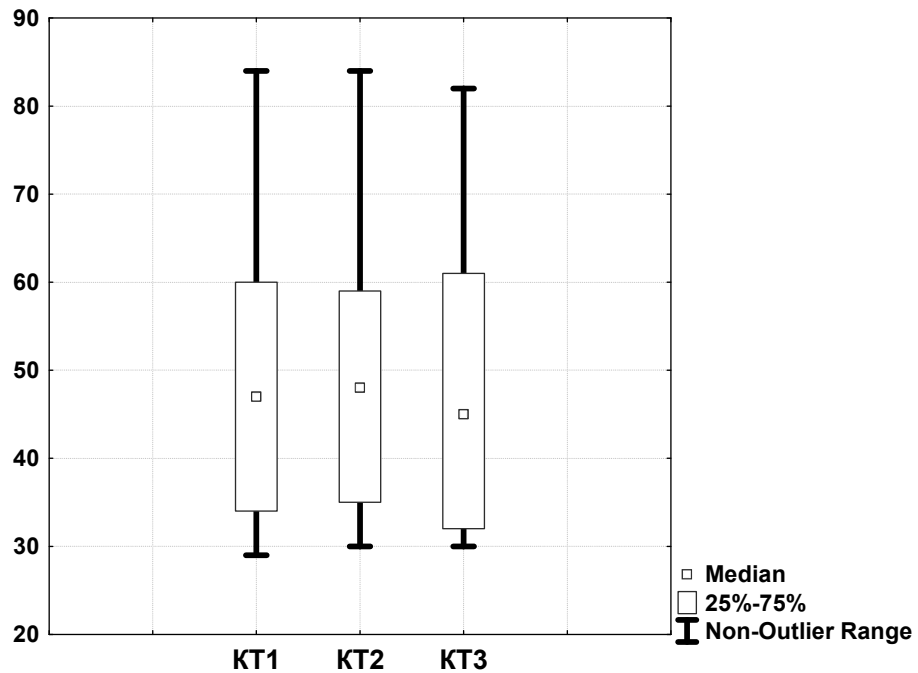


Рисунок 31 – Изменения ОФВ1 у пациентов с отсутствием клинической динамики (% от должных величин)

Примечания. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; КТ – контрольная точка

Проведен ретроспективный анализ влияния факторов, связанных с особенностями течения ХОБЛ, и характеристик пациентов (фаза, степень тяжести, уровень эозинофилов периферической крови, длительность анамнеза заболевания, пол и возраст пациентов) на эффективность КЭАП (Таблица 47).

Проведение корреляционного анализа не подтвердило связь между приростом выраженности одышки (по тесту mMRC) и возрастом пациентов (Рисунок 32).

Таблица 47 – Частота случаев положительной динамики клинического течения ХОБЛ среди групп пациентов, стратифицированных по особенностям ХОБЛ и полу пациентов

№ группы	Стратификационный признак, формирующий группы пациентов	Всего пациентов, чел.	Положительная динамика, чел. (%)
<b>Фаза заболевания</b>			
1	Обострение	17	10 (58,8 %) *
2	Ремиссия	23	4 (17,4 %) *
<b>Длительность анамнеза ХОБЛ, лет</b>			
1	Менее 10	20	7 (35,0 %)
2	От 10 до 20	11	4 (36,67 %)
3	Более 20	9	3 (30,0 %)
<b>Степень тяжести ХОБЛ</b>			
1	Легкая	13	6 (46,2 %) **
2	Среднетяжелая	19	8 (42,1 %) **
3	Тяжелая	8	0 (0,0 %)
<b>Уровень эозинофилов периферической крови, клеток в мкл</b>			
1	<150	28	8 (28,5 %) *
2	≥150	12	6 (50 %) *
<b>Пол пациентов</b>			
1	Мужской	36	12 (33,3 %) *
2	Женский	4	2 (50,0 %) *
Примечание. * – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие со сравниваемой группой; ** – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с группой 3; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких			

Корреляционный анализ зависимости прироста выраженности одышки (по тесту mMRC) и уровня эозинофилов в крови показал, что чем выше был уровень эозинофилов, тем чаще регистрировался отрицательный прирост выраженности одышки ( $p=0,04$ ; Рисунок 33).

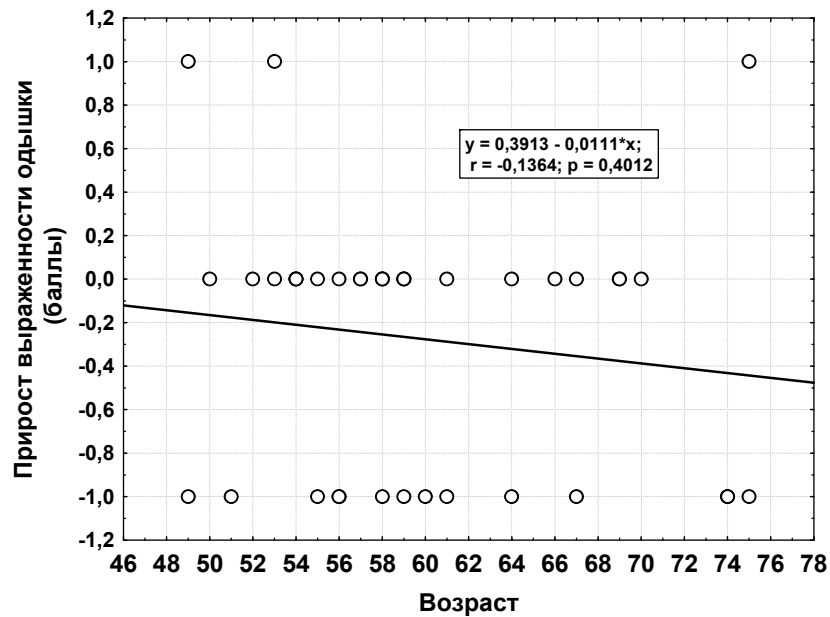


Рисунок 32 – Корреляция и уравнение регрессии прироста выраженности одышки (по тесту mMRC) и возраста пациентов

Примечание. mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки

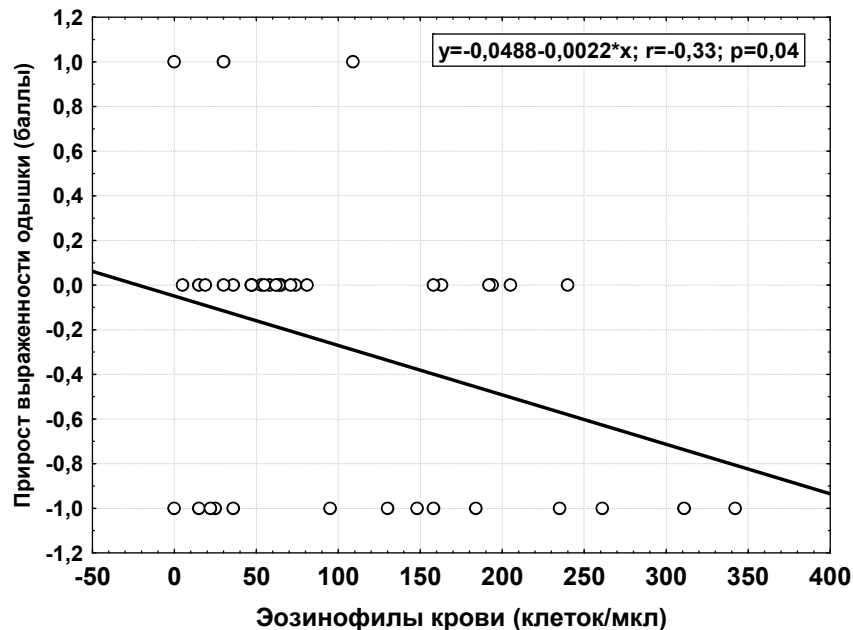


Рисунок 33 – Корреляция и уравнение регрессии прироста выраженности одышки (по тесту mMRC) и уровня эозинофилов периферической крови

Примечание. mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки

Определены доли пациентов с положительной, отрицательной клинической динамикой и отсутствием динамики в группах с различными значениями

ППЭЛ (Таблица 48). Оказалось, что положительная динамика наиболее часто (57,1 %) встречалась у пациентов с ППЭЛ, находящимся в интервале от 0 до 1. У пациентов с ППЭЛ более 1 в 81,3 % динамика отсутствовала.

Таким образом, согласно ретроспективному анализу, положительная клиническая динамика достоверно чаще регистрировалась у пациентов со следующими признаками: обострение ХОБЛ, легкая или средняя степень тяжести заболевания, женский пол, уровень эозинофилов крови выше 150 клеток/мкл, ППЭЛ в пределах от 0 до 1.

Таблица 48 – Динамика клинического течения ХОБЛ у пациентов с различным уровнем ППЭЛ

Величина ППЭЛ	Всего пациентов, чел.	Положительная динамика, чел. (%)	Отсутствие динамики, чел. (%)	Отрицательная динамика, чел. (%)
>1	16	2 (12,5 %) <sup>α</sup>	13 (81,3 %) <sup>α</sup>	1 (6,3 %)
От 0 до 1	21	12 (57,1 %) *	9 (42,9 %) *	0 (0 %)
<0	3	0 (0)	1 (33,3 %)	2 (66,6 %)

Примечания. \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с группой пациентов со значениями ППЭЛ >1; <sup>α</sup> – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с группой пациентов со значениями ППЭЛ от 0 до 1; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Рассматривать пол пациента как потенциальный предиктор эффективности тестируемого вмешательства, на наш взгляд, нецелесообразно, учитывая низкую частоту встречаемости ХОБЛ у женщин по сравнению с мужчинами. Кроме того, небольшая доля участников-женщин в настоящем исследовании (10 %) ставит под сомнение результаты ретроспективного анализа.

Ретроспективно зарегистрированное отсутствие положительной динамики при лечении КЭАП у пациентов с тяжелой стадией ХОБЛ мы решили не подтверждать в проспективном исследовании. При этом учитывали, что структурные изменения бронхиальной стенки, характерные для тяжелой ХОБЛ, могут объяснить отсутствие эффекта от малых воздействий, разновидностью которых и является КЭАП.

Для подтверждения данных, полученных с помощью ретроспективного анализа, были спроектированы исследования с формированием групп сравнения по следующим признакам: фаза заболевания (обострение, ремиссия), ППЭЛ и уровень эозинофилов в периферической крови.

### Резюме

Результаты исследования показали неэффективность применения КЭАП в лечении нестратифицированной популяции пациентов, страдающих ХОБЛ. Проведенный ретроспективный анализ позволил сформулировать предположение о возможном влиянии на эффективность применения КЭАП фазы заболевания, ППЭЛ и уровня эозинофилов крови, что положило основу для проведения исследований второго этапа.

#### 4.2 Второй этап: проверка применимости ретроспективно установленных предикторов эффективности в проспективных исследованиях

##### 4.2.1 Оценка влияния фазы хронической обструктивной болезни легких (обострение / ремиссия) на эффективность компьютерной электроакупунктуры

Проведение курса КЭАП у пациентов, находящихся в обострении ХОБЛ, привело к достоверному росту ОФВ1 с  $48,1 \pm 1,7$  % до  $55,3 \pm 2,2$  % (Таблица 49). У пациентов без обострения показатель не претерпел значимых изменений ( $p=0,67$ ). Разные фазы заболевания (ремиссия и обострение) объясняют факт достоверных различий ОФВ1 между группами сравнения.

Для обострения ХОБЛ характерны такие обратимые морфологические изменения бронхиальной стенки, как воспалительный отек слизистой и подслизистой оболочек, гиперпродукция слизи, спазм гладких мышц. Возможно, КЭАП воздействует именно на эти механизмы обструкции.



Таблица 49 – Динамика ОФВ1 у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 5.1 (пациенты в ремиссии)	Группа 5.2 (пациенты в обострении)	p **
1	66,3±3,5	48,1±1,7	<0,01
2	68,3±3,3	55,3±2,2 *	<0,01

Примечания. \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с исходным уровнем; \*\* – сравнение между группами 5.1 и 5.2; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; КТ – контрольная точка

Динамика ОФВ1 у пациентов групп сравнения проиллюстрирована на Рисунках 34 и 35.

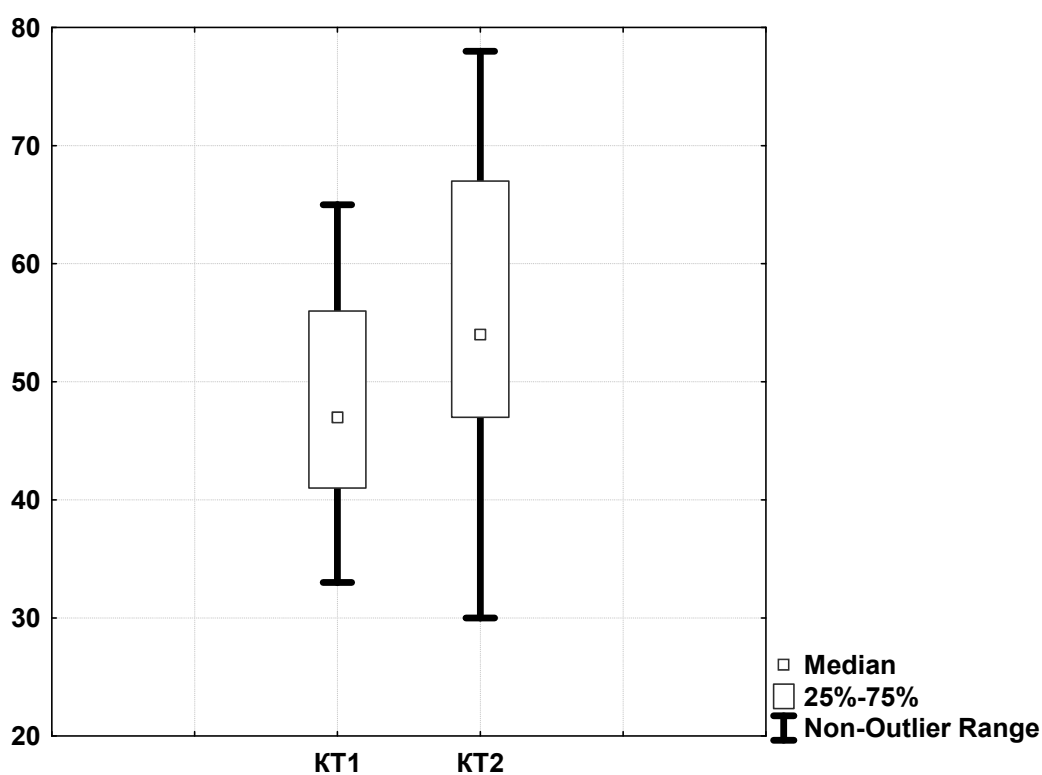


Рисунок 34 – Динамика ОФВ1 у пациентов, находившихся в обострении (% от должных величин)

Примечания. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; КТ – контрольная точка

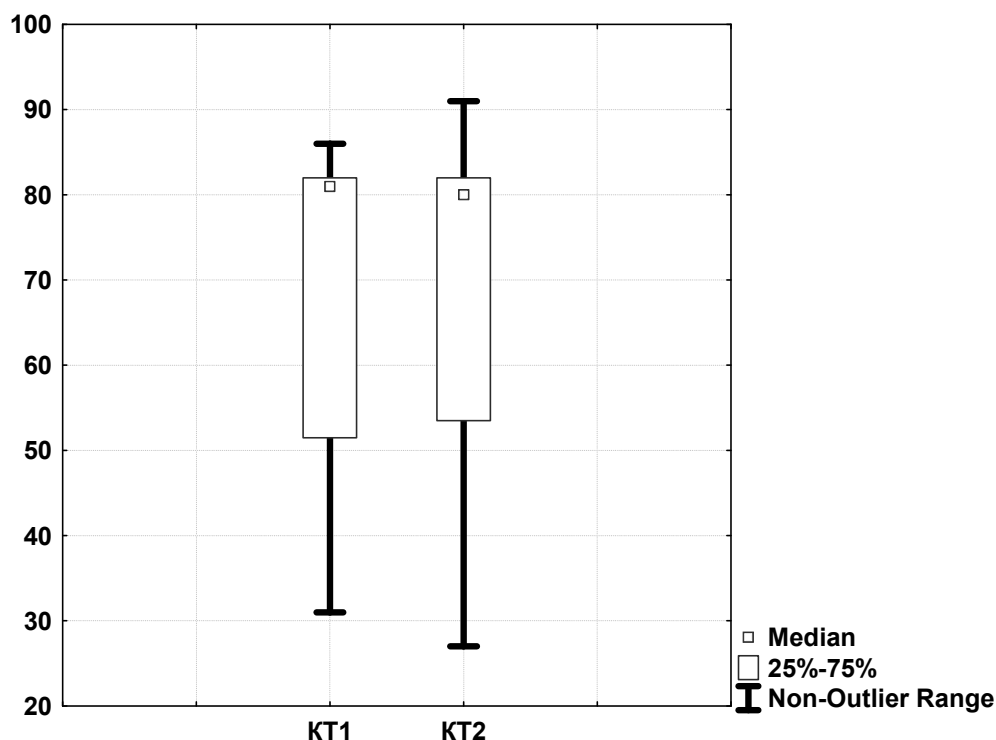


Рисунок 35 – Динамика ОФВ1 у пациентов, находившихся в ремиссии (% от должных величин)

Примечания. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; КТ – контрольная точка

Изменения ФЖЕЛ после проведения курса КЭАП оказались схожими с изменениями ОФВ1 (Таблица 50).

Таблица 50 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 5.1 (пациенты в ремиссии)	Группа 5.2 (пациенты в обострении)	p **
1	79,3±3,1	61,0±1,5	<0,01
2	80,5±3,1	66,2±1,7 *	<0,01

Примечания. \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с исходным уровнем; \*\* – сравнение между группами 5.1 и 5.2; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КТ – контрольная точка

Статистически значимое уменьшение выраженности одышки (с  $2,45 \pm 0,11$  до  $1,9 \pm 0,13$  балла) после курса КЭАП зарегистрировано в группе пациентов, находившихся в фазе обострения ( $p < 0,01$ ; Таблица 51). В группе пациентов с

ремиссией заболевания после применения тестируемого вмешательства отмечена тенденция к уменьшению одышки ( $p=0,35$ ).

Таблица 51 – Динамика выраженности одышки у пациентов, находившихся под наблюдением (по тесту mMRC; баллы,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 5.1 (пациенты в ремиссии)	Группа 5.2 (пациенты в обострении)	p **
1	1,59±0,13	2,45±0,11	<0,01
2	1,4±0,15	1,9±0,13 *	<0,01

Примечания. \* – достоверное ( $p<0,05$ ) различие с исходным уровнем; \*\* – сравнение между группами 5.1 и 5.2; mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КТ – контрольная точка

Установлено, что у пациентов, страдающих ХОБЛ и находящихся в фазе обострения заболевания, эффективность применения КЭАП выше, чем у пациентов с ремиссией заболевания. Однако в ходе исследования нами были зарегистрированы случаи положительной клинической динамики у пациентов, находившихся в ремиссии заболевания. И, напротив, у ряда пациентов, находившихся в обострении, клиническое состояние ухудшилось.

Проведен анализ для уточнения влияния фазы ХОБЛ на эффективность КЭАП. По аналогии с предыдущим исследованием (исследование № 4) под положительной динамикой понимали уменьшение выраженности одышки по тесту mMRC как минимум на 1 балл.

В Таблице 52 представлены доли пациентов с положительной динамикой клинического течения ХОБЛ. Наибольшая доля пациентов с положительной динамикой (60,6 %) зарегистрирована в группе с обострением заболевания, при этом в группе с ремиссией положительная динамика отмечена лишь в 21,9 % случаев. Согласно результатам предыдущего исследования (исследование № 4), применение КЭАП у нестратифицированных пациентов, страдающих ХОБЛ, привело к положительной динамике в 35 % случаев. Отбор пациентов с признаками обострения заболевания для лечения КЭАП позволяет увеличить

эффективность лечебного воздействия в 1,7 раза с достижением 61 % эффективных воздействий.

Таблица 52 – Варианты клинического ответа на применение КЭАП у пациентов групп сравнения в исследовании № 6

Группа / фаза ХОБЛ	Всего пациентов, чел.	Положительная динамика, чел. (%)	Отсутствие динамики, чел. (%)	Отрицательная динамика, чел. (%)
6.1 / ремиссия	32	7 (22 %) *	23 (72 %) *	2 (6 %)
6.2 / обострение	33	20 (61 %)	11 (33 %)	2 (6 %)

Примечания. \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с группой 6.2; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

Результаты настоящего исследования подтвердили предположение исследования № 4 о влиянии фазы ХОБЛ на эффективность КЭАП (Таблица 53).

Таблица 53 – Сравнение ожидаемой и подтвержденной эффективности КЭАП в лечении ХОБЛ при различных фазах заболевания

Фаза ХОБЛ	Ожидаемая эффективность (ретроспективный анализ исследования № 4)	Подтвержденная эффективность (проспективное исследование № 5)
Ремиссия	Положительная динамика у 17,4 % пациентов	Положительная динамика у 21,9 % пациентов
Обострение	Положительная динамика у 58,8 % пациентов	Положительная динамика у 60,6 % пациентов

Примечания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

### Резюме

Результаты исследования подтвердили ранее высказанное предположение о влиянии фазы ХОБЛ на эффективность КЭАП. У пациентов, находящихся в обострении ХОБЛ, эффективность тестируемого вмешательства оказалась выше, чем у пациентов в ремиссии заболевания.

#### 4.2.2 Оценка влияния динамики электрического сопротивления биологически активных точек на эффективность компьютерной электроакупунктуры при хронической обструктивной болезни легких

Целью настоящего исследования явилась проверка предположения о влиянии особенностей динамики ЭС БАТ у пациентов, страдающих ХОБЛ, на эффективность КЭАП. Пациенты были стратифицированы на три группы в зависимости от исходного ППЭЛ: группа 6.1 – пациенты с ППЭЛ >1; группа 6.2 – пациенты с ППЭЛ от 0 до 1; группа 6.3 – пациенты с ППЭЛ >1.

Проведение курса КЭАП привело к статистически значимому росту ОФВ1 только в группе 6.2: с  $56,3 \pm 3,1$  % до  $65,8 \pm 3,4$  % ( $p < 0,01$ ; Таблица 54). В группах 6.1 и 6.3 показатель после курса тестируемого вмешательства значимо не изменился ( $p = 0,61$  и  $p = 0,75$  соответственно). После окончания курса КЭАП (КТ2) ОФВ1 в группе 6.2 оказался достоверно выше такового в группе 6.3 ( $p < 0,01$ ).

Таблица 54 – Динамика ОФВ1 у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа / величина ППЭЛ			Достоверность различий между группами		
	6.1 / >1	6.2 / от 0 до 1	6.3 / <0	$p_{6.1/6.2}$	$p_{6.2/6.3}$	$p_{6.1/6.3}$
1	$55,5 \pm 3,2$	$56,3 \pm 3,1$	$54,6 \pm 2,8$	0,85	0,69	0,84
2	$57,8 \pm 3,2$	$65,8 \pm 3,4$ *	$53,4 \pm 2,5$	0,1	<0,01	0,29

Примечания. \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с исходным уровнем; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения; КТ – контрольная точка

С помощью теста ANOVA проведено сравнение показателя ОФВ1 между группами пациентов с различными уровнями ППЭЛ в начале исследования (КТ1) и после его окончания (КТ2; Рисунок 36). Исходно показатель в сравниваемых группах значимо не различался, оставаясь в пределах  $54,6 \dots 56,3$  %. Проведение курса КЭАП привело к росту ОФВ1 в группе 6.2 на  $16,9$  % ( $p < 0,01$ ), в то время как в других группах сравнения показатель практически не изменился.

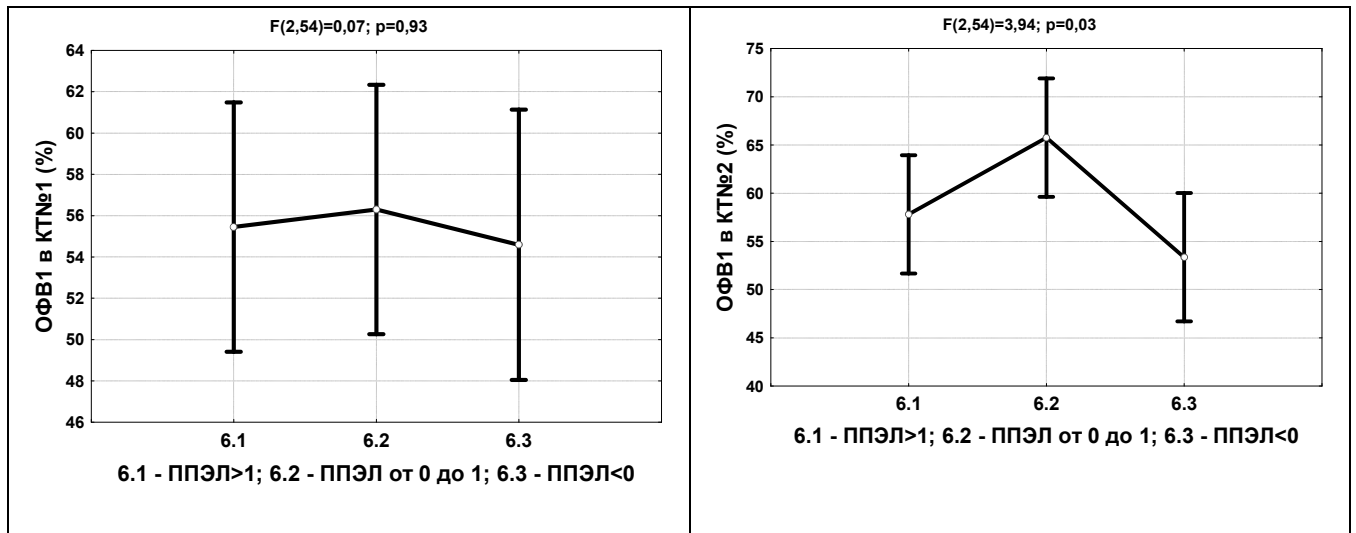


Рисунок 36 – ОФВ1 в КТ1 и КТ2 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения; КТ – контрольная точка

Динамика ФЖЕЛ во всех группах сравнения была схожей с вышеописанной динамикой ОФВ1 (Таблица 55, Рисунок 37). Однако увеличение показателя в группе 6.2 с  $71,6 \pm 2,8$  % до  $77,5 \pm 2,8$  % оказалось недостоверным. Данный факт мы объясняем тем, что для ХОБЛ характерно прежде всего снижение ОФВ1, нежели ФЖЕЛ [358, 179], соответственно, и терапевтические возможности в отношении увеличения ОФВ1 выше.

Таблица 55 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа / величина ППЭЛ			Достоверность различий между группами		
	6.1 / >1	6.2 / от 0 до 1	6.3 / <0	$p_{6.1/6.2}$	$p_{6.2/6.3}$	$p_{6.1/6.3}$
1	$69,9 \pm 3,3$	$71,6 \pm 2,8$	$68,9 \pm 2,7$	0,69	0,51	0,84
2	$71,2 \pm 3,2$	$77,5 \pm 2,8$	$66,8 \pm 2,9$	0,15	0,01	0,33

Примечания. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КТ – контрольная точка; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

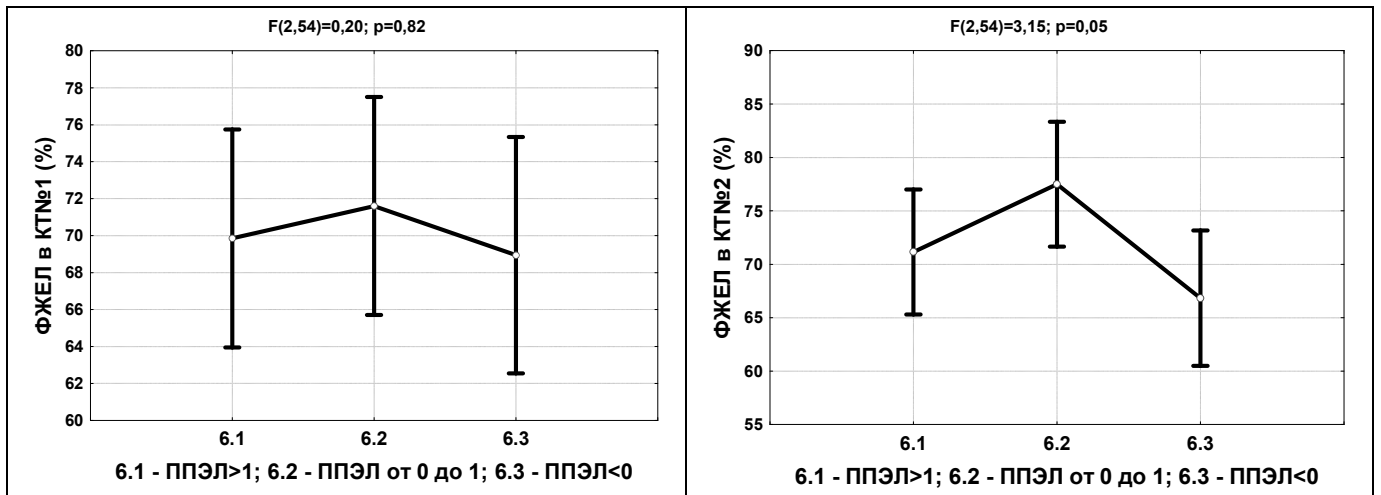


Рисунок 37 – ФЖЕЛ в КТ1 и КТ2 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КТ – контрольная точка; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Проведение курса КЭАП привело к достоверному снижению выраженности одышки у пациентов с ППЭЛ от 0 до 1 (группа 6.2) с  $2,0 \pm 0,2$  до  $1,5 \pm 0,2$  балла (Таблица 56). В группе 6.1 показатель практически не претерпел изменений ( $p=0,85$ ). В группе 6.3 среднее значение выраженности одышки выросло с  $1,5 \pm 0,2$  до  $2,8 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,05$ ).

Таблица 56 – Динамика выраженности одышки у пациентов, находившихся под наблюдением (по тесту mMRC; баллы,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа / величина ППЭЛ			Достоверность различий между группами		
	6.1 / >1	6.2 / от 0 до 1	6.3 / <0	$p_{6.1/6.2}$	$p_{6.2/6.3}$	$p_{6.1/6.3}$
1	$1,9 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	0,69	0,79	0,54
2	$2,0 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2^*$	$2,8 \pm 0,2^*$	0,09	0,03	0,02

Примечания. \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с исходным уровнем; mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; КТ – контрольная точка; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

На Рисунке 38 продемонстрирована выраженность одышки у пациентов с различными значениями ППЭЛ в КТ1 и КТ2. Исходно ППЭЛ в группах сравнения не различался, находясь в пределах 1,9–2,1 балла. Проведение курса тестируемого вмешательства (КТ2) привело к снижению выраженности одышки в группе 6.2 и

увеличению в группе 6.3. В группе 6.1 выраженность одышки статистически значимо не изменилась.

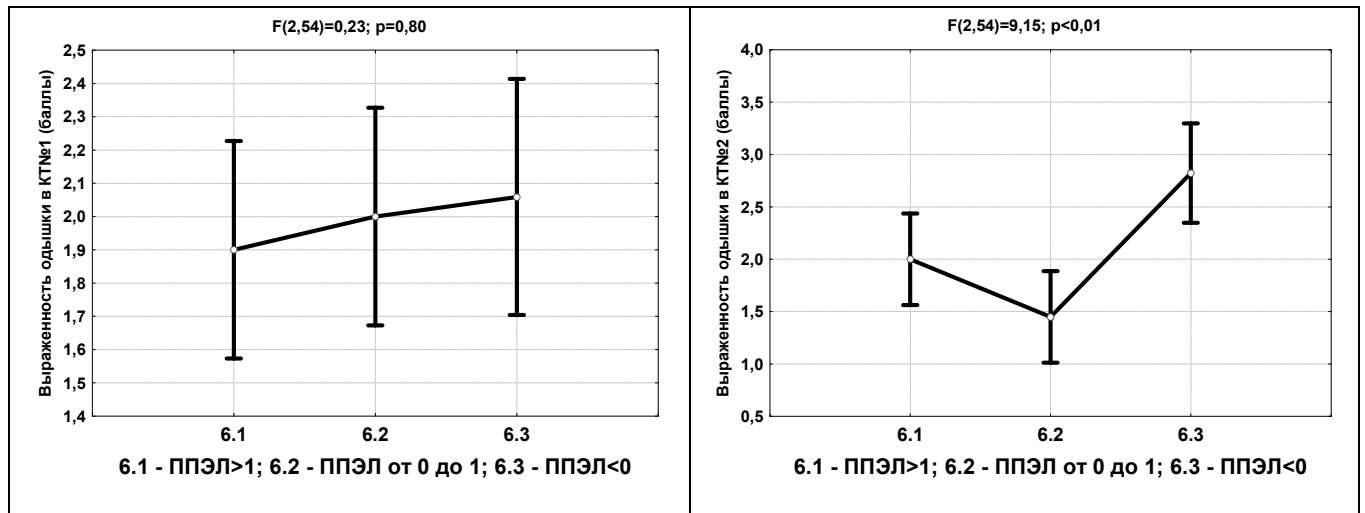


Рисунок 38 – Выраженность одышки (по тесту mMRC) в КТ1 и КТ2 у пациентов сравниваемых групп

Примечания. mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; КТ – контрольная точка; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Для подтверждения возможности применения ППЭЛ в прогнозировании эффективности КЭАП при лечении ХОБЛ рассчитаны доли пациентов с положительной, отрицательной динамикой и отсутствием динамики в ходе исследования у пациентов с различными значениями ППЭЛ (Таблица 57). По аналогии с исследованиями № 4 и № 5, положительную клиническую динамику мы регистрировали при снижении выраженности одышки по тесту mMRC, отрицательную – при её нарастании.

Наибольшая доля пациентов с положительной динамикой (60 %) была в группе 6.2 (ППЭЛ от 0 до 1), динамика чаще отсутствовала (в 70 % случаев) у пациентов с ППЭЛ >1 (группа 6.1), а отрицательную динамику чаще всего регистрировали (76,5 %) среди пациентов группы 6.3 (ППЭЛ <0).



Таблица 57 – Динамика клинического течения ХОБЛ у пациентов с различным уровнем ППЭЛ

Группа / величина ППЭЛ	Всего пациентов, чел.	Положительная динамика, чел. (%)	Отсутствие динамики, чел. (%)	Отрицательная динамика, чел. (%)
6.1 / >1	20	2 (10 %) <sup>α</sup>	14 (70 %) <sup>α∞</sup>	4 (20 %) <sup>∞</sup>
6.2 / от 0 до 1	20	12 (60 %) * <sup>∞</sup>	7 (35 %) *	1 (5 %) <sup>∞</sup>
6.3 / <0	17	0 (0 %) <sup>α</sup>	4 (23,5 %) *	13 (76,5 %) * <sup>α</sup>

Примечания. \* – достоверное (p<0,05) различие с группой 6.1; <sup>α</sup> – достоверное (p<0,05) различие с группой 6.2; <sup>∞</sup> – достоверное (p<0,05) различие с группой 6.3; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Проведено сравнение частот положительной динамики у пациентов с различным ППЭЛ при применении КЭАП по данным исследования № 4 и настоящего исследования (Таблица 58).

Прогнозируемые частоты положительной динамики от применения КЭАП у пациентов с различными ППЭЛ (исследование № 4) соответствовали результатам настоящего исследования. Следовательно, ППЭЛ в интервале от 0 до 1 можно рассматривать как предиктор эффективного применения КЭАП в лечении ХОБЛ.

Таблица 58 – Сравнение ожидаемой и подтвержденной эффективности КЭАП в лечении ХОБЛ при различных значениях ППЭЛ

Величина ППЭЛ	Ожидаемая эффективность (ретроспективный анализ исследования № 4)	Подтвержденная эффективность (проспективное исследование № 6)
>1	Положительная динамика у 12,5 % пациентов	Положительная динамика у 10 % пациентов
От 0 до 1	Положительная динамика у 57,1 % пациентов	Положительная динамика у 60 % пациентов
<0	Положительная динамика у 0 % пациентов	Положительная динамика у 0 % пациентов

Примечания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

ППЭЛ предсказал отрицательные результаты лечения в 72,2 % случаев. Прогнозирование позитивного эффекта: чувствительность – 86 %. Прогноз отсутствия динамики: чувствительность – 56 %.

### Резюме

Применение КЭАП в лечении пациентов, страдающих ХОБЛ, оказалось наиболее эффективным в группе с ППЭЛ от 0 до 1. У пациентов с ППЭЛ менее нуля включение в программу лечения КЭАП приводило к тенденции ухудшения бронхиальной проходимости и увеличения выраженности одышки (по тесту mMRC). В группе пациентов с ППЭЛ более 1 значимой динамики показателей ФВД и выраженности одышки зарегистрировано не было.

#### 4.2.3 Оценка влияния уровня эозинофилов периферической крови на эффективность компьютерной электроакупунктуры при хронической обструктивной болезни легких

Повышение уровня эозинофилов в индуцированной мокроте пациентов более 3 % является критерием эозинофильного типа воспаления при ХОБЛ [150, 167, 177, 253]. Сложность методики, значительные экономические и временные затраты ограничивают применение индуцирования мокроты в реальной практике. Результаты ряда работ показали прямую корреляционную связь между уровнем эозинофилов в мокроте и в периферической крови, поэтому в качестве альтернативы для определения типа воспаления бронхов используется определение эозинофилов в периферической крови [150, 185, 241, 260, 279]. На сегодняшний день нет однозначного критерия эозинофильного воспаления, однако во многих исследованиях в качестве порогового значения, рассматривается абсолютное количество эозинофилов в крови, равное 150 кл/мкл [150, 167, 176, 191, 209, 299].

Признаком, используемым для стратификации пациентов на группы сравнения, был уровень эозинофилов. Пациенты были стратифицированы на две

группы: группа 7.1 – с эозинофилами периферической крови <150 клеток/мкл и группа 7.2 – с эозинофилами  $\geq 150$  клеток/мкл.

После проведения курса КЭАП наблюдали тенденции к увеличению ОФВ1 в обеих группах сравнения, однако эти изменения были статистически незначимыми (в группе 7.1  $p=0,41$ ; в группе 7.2  $p=0,39$ ; Таблица 59). Достоверных межгрупповых различий ни в одной КТ также зарегистрировано не было.

Статистически значимые изменения ФЖЕЛ в ходе исследования также зарегистрированы не были (Таблица 60).

Таблица 59 – Динамика ОФВ1 у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 7.1 (уровень эозинофилов <150 кл/мкл)	Группа 7.2 (уровень эозинофилов $\geq 150$ кл/мкл)	p *
1	54,3 $\pm$ 2,1	51,6 $\pm$ 2,3	0,38
2	56,8 $\pm$ 2,2	54,5 $\pm$ 2,3	0,47

Примечания. \* Сравнение между группами 6.1 и 6.2; КТ – контрольная точка; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

Таблица 60 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов, находившихся под наблюдением (% от должных величин,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 7.1 (уровень эозинофилов <150 кл/мкл)	Группа 7.2 (уровень эозинофилов $\geq 150$ кл/мкл)	p *
1	69,6 $\pm$ 1,1	69,9 $\pm$ 1,8	0,90
2	70,7 $\pm$ 2,0	72,3 $\pm$ 1,9	0,36

Примечания. \* – сравнение между группами 6.1 и 6.2; КТ – контрольная точка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

Проведение курса тестируемого вмешательства сопровождалось тенденцией к снижению выраженности одышки у пациентов с высоким уровнем эозинофилов (группа 7.2) с 2,1 $\pm$ 0,18 до 1,65 $\pm$ 0,25 балла ( $p=0,09$ ; Таблица 61). В группе пациентов с содержанием эозинофилов <150 кл/мкл выраженность одышки в ходе исследования также не изменилась ( $p=0,49$ ).

Таблица 61 – Динамика выраженности одышки у пациентов, находившихся под наблюдением (по тесту mMRC; баллы,  $M \pm SD$ )

КТ	Группа 7.1 (уровень эозинофилов <150 кл/мкл)	Группа 7.2 (уровень эозинофилов $\geq 150$ кл/мкл)	$p^*$
1	$1,8 \pm 0,19$	$2,1 \pm 0,18$	0,25
2	$1,6 \pm 0,22$	$1,65 \pm 0,25$	0,88

Примечания. \* – сравнение между группами 6.1 и 6.2; КТ – контрольная точка; mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки

Корреляционный анализ зависимости прироста выраженности одышки (по тесту mMRC) от уровня эозинофилов крови не подтвердил наличия достоверной связи между этими показателями ( $p=0,08$ ; Рисунок 39).

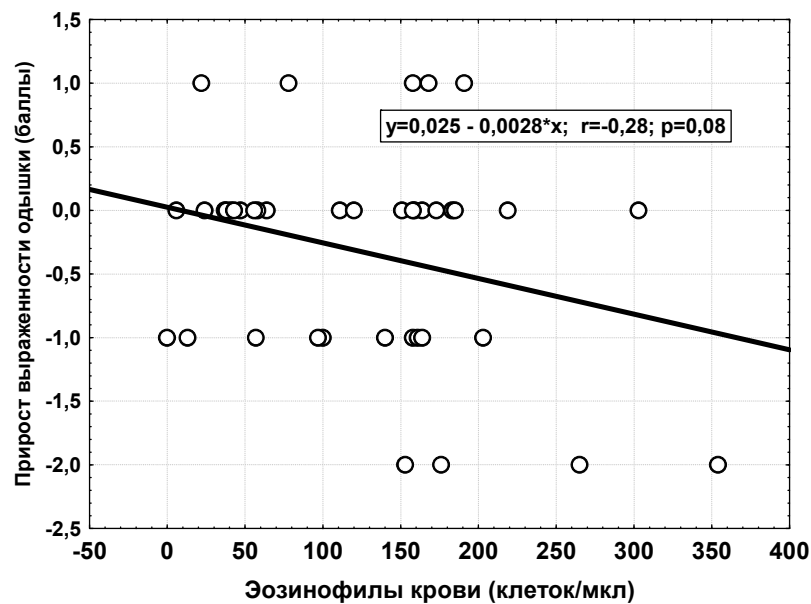


Рисунок 39 – Корреляция и уравнение регрессии прироста выраженности одышки (по тесту mMRC) и уровня эозинофилов периферической крови

Примечание. mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки

При сравнении частот встречаемости вариантов течения заболевания (положительная динамика / отрицательная / отсутствие) достоверных различий между группами сравнения выявлено не было (Таблица 62).

Таблица 62 – Варианты клинического ответа на применение КЭАП у пациентов групп сравнения в исследовании № 7

Группа / уровень эозинофилов крови, кл/мкл	Всего пациентов, чел.	Положительная динамика, чел. (%)	Отсутствие динамики, чел. (%)	Отрицательная динамика, чел. (%)
7.1 / <150	20	6 (30 %)	12 (60 %)	2 (10 %)
7.2 / ≥150	20	8 (40 %)	9 (45 %)	3 (15 %)

Примечания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

### Резюме

Таким образом, предположение о том, что высокий уровень эозинофилов крови ( $\geq 150$  кл/мкл) является предиктором эффективности КЭАП при ХОБЛ, в настоящем исследовании не подтвердилось (Таблица 63).

Таблица 63 – Сравнение ожидаемой и подтвержденной эффективности КЭАП в лечении ХОБЛ у пациентов с различным уровнем эозинофилов

Уровень эозинофилов крови, кл/мкл	Ожидаемая эффективность (ретроспективный анализ исследования № 4)	Подтвержденная эффективность (проспективное исследование № 7)
<150	Положительная динамика у 28,5 % пациентов	Положительная динамика у 30 % пациентов
≥150	Положительная динамика у 50,0 % пациентов	Положительная динамика у 40 % пациентов

Примечания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

#### 4.2.4 Сочетание факторов, влияющих на эффективность компьютерной электроакупунктуры в лечении хронической обструктивной болезни легких

Результаты исследований № 5 и № 6 подтвердили предположение, сформулированное по итогам исследования № 4 (исследование первого этапа), о наличии предикторов эффективности КЭАП при лечении ХОБЛ.

Так, эффективность КЭАП у нестратифицированных пациентов, страдающих ХОБЛ, составила 35,0 % (исследование № 4; Таблица 64). Отбор пациентов с ХОБЛ с обострением заболевания (исследование № 5) и с ППЭЛ от 0 до 1 (исследование № 6) позволил увеличить эффективность КЭАП до 60,6 % и 60,0 % соответственно.

Мы предположили, что, если при отборе пациентов для лечения КЭАП учитывать сразу несколько признаков, возможно дополнительное повышение эффективности вмешательства. В то же время очевидно, что ужесточение критериев отбора пациентов на лечение повлечет за собой сокращение пациентов, отвечающих требованиям стратификации. Так, по результатам исследования № 4 сочетание обострения ХОБЛ и ППЭЛ от 0 до 1 встречалось у 27,5 % пациентов, при этом у таких пациентов эффективность КЭАП достигала 72,7 % (Таблица 65). У пациентов, находящихся в обострении ХОБЛ, с ППЭЛ от 0 до 1 и уровнем эозинофилов крови  $\geq 150$  кл/мкл эффективность КЭАП составила 80,0 %, однако доля пациентов с таким набором признаков среди нестратифицированных пациентов, страдающих ХОБЛ, оказалась лишь 12,5 %.

Таблица 64 – Выявленные предикторы эффективности КЭАП в лечении ХОБЛ по итогам исследований № 4–6

Стратификационный признак	Доля пациентов с положительной динамикой, %
ХОБЛ	35,0 <sup>1</sup>
ХОБЛ + обострение заболевания	60,6 <sup>2</sup>
ХОБЛ + ППЭЛ от 0 до 1	60,0 <sup>3</sup>
Примечания. <sup>1</sup> – исследование № 4; <sup>2</sup> – исследование № 5; <sup>3</sup> – исследование № 6; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения	

Таблица 65 – Доля пациентов с эффективным применением КЭАП в зависимости от применения различных стратификационных признаков

Стратификационный признак	Доля пациентов с положительной динамикой, %		Общее количество пациентов <sup>1</sup> , чел. (%)
	исследование № 4	исследования № 5, 6, 7	
Диагноз ХОБЛ	35,0	–	40 (100 %)
Эозинофилы крови $\geq 150$ кл/мкл	50,0	40,0 <sup>4</sup>	12 (30 %)
ППЭЛ от 0 до 1	57,1	60,6 <sup>3</sup>	21 (52,5 %)
Обострение ХОБЛ	58,8	60,0 <sup>2</sup>	17 (42,5 %)
Обострение ХОБЛ + ППЭЛ от 0 до 1	72,7	–	11 (27,5 %)
Обострение ХОБЛ + ППЭЛ от 0 до 1 + эозинофилы крови $\geq 150$ кл/мкл	80,0	–	5 (12,5 %)
Примечания. <sup>1</sup> – исследование № 4; <sup>2</sup> – исследование № 5; <sup>3</sup> – исследование № 6; <sup>4</sup> – исследование № 7; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения			

На Рисунке 40 графически представлена зависимость эффективности КЭАП от признаков отбора на лечение, а также количество пациентов с такими признаками (по результатам исследования № 4). Минимальная эффективность применения КЭАП зарегистрирована у нестратифицированных пациентов, страдающих ХОБЛ (35 % случаев), максимальная доля случаев лечения КЭАП с положительным клиническим эффектом отмечена у пациентов с сочетанием

следующих признаков: обострение ХОБЛ, ППЭЛ от 0 до 1, уровень эозинофилов крови  $\geq 150$  кл/мкл.

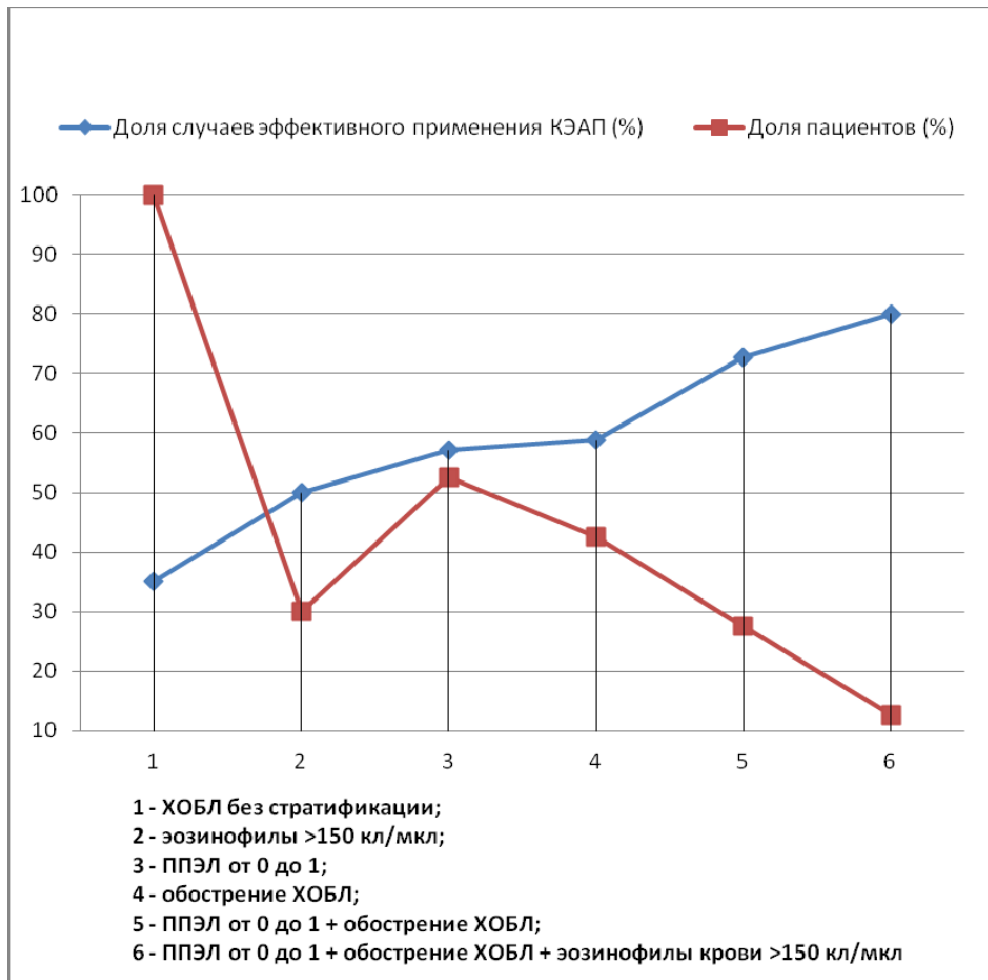


Рисунок 40 – Эффективность КЭАП в лечении ХОБЛ и доля отобранных для лечения пациентов в зависимости от применения различных критериев стратификации

Примечания. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Количество пациентов, подпадающих под критерии стратификации, снижалось по мере возрастания эффективности вмешательства: от 100 % (критерий отбора: диагноз ХОБЛ) до 12,5 % (критерии отбора: сочетание обострения ХОБЛ, ППЭЛ от 0 до 1 и уровня эозинофилов крови  $\geq 150$  кл/мкл).



## Резюме

Установлены предикторы эффективности КЭАП в лечении ХОБЛ: обострение ХОБЛ, ППЭЛ в интервале 0...1. Увеличение количества стратификационных критериев для отбора пациентов, страдающих ХОБЛ, на лечение КЭАП сопровождается увеличением эффективности вмешательства.

## Резюме к главе 4

В исследованиях № 1–3 проведена апробация модели системы обоснования применения КЭАП при БА, которая заключается в последовательном проведении ряда исследований, организованных по принципам ДМ. Для подтверждения жизнеспособности этой модели проектирования исследований для обоснования применения КЭАП при другой нозологии (ХОБЛ) были проведены исследования № 4–7. Результаты исследования № 4 (первый этап) позволили предположить наличие предикторов эффективности КЭАП при ХОБЛ: обострение заболевания, ППЭЛ от 0 до 1, уровень эозинофилов  $\geq 150$  кл/мкл. Для проверки этого предположения были проведены исследования второго этапа (исследования № 5–7). Их результаты подтвердили наличие предикторов эффективности КЭАП и позволили сформулировать рекомендации для отбора пациентов на лечение тестируемым вмешательством: эффективность КЭАП выше у пациентов, находящихся в обострении, и у пациентов с ППЭЛ от 0 до 1.

Однако БА и ХОБЛ относятся к бронхообструктивным заболеваниям, имеющим ряд общих патогенетических механизмов развития основных клинических проявлений (отек слизистой оболочки бронхов, гиперпродукция мокроты, спазм гладких мышц бронхов и т. д.), что определяет и схожесть их базисной терапии ( $\beta$ -адреномиметики, м-холинолитики, ИГКС) [222, 231]. Следовательно, для подтверждения возможности применения предложенной модели системы обоснования применения КЭАП при заболеваниях внутренних органов целесообразно в будущем апробировать эту модель и на заболевании, патогенетически не связанном с бронхообструктивным синдромом.

## ГЛАВА 5. ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПНКТУРЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

При соблюдении правильной методики и техники акупунктуры побочные эффекты, как правило, очень редки. К возможным побочным эффектам метода относят: инфицирование вирусным гепатитом, ВИЧ (при многократном использовании игл), выраженную вегетативную реакцию (снижение / повышение АД), гематому, повреждение кровеносных сосудов, нервов, сухожилий [66, 116, 123]. Для оценки профиля безопасности КЭАП были проанализированы частота, структура и тяжесть НЯ, зарегистрированных на протяжении всех исследований, проведенных в рамках настоящей диссертационной работы.

### 5.1 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений у пациентов, страдающих бронхиальной астмой

Эффективность КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА, изучали в трех исследованиях (исследования № 1–3), в которых КЭАП применяли у 200 пациентов; 50 пациентов (контрольная группа исследования № 1) получали изолированную фармакологическую терапию.

#### 5.1.1 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений в исследовании № 1

Проведен анализ зарегистрированных на протяжении исследования № 1 НЯ (Таблица 66). В исследовании № 1 лечение КЭАП получили 100 пациентов. Всего было зарегистрировано 67 НЯ (в среднем  $0,67 \pm 0,08$  на пациента), 8 из которых были серьезными (в среднем  $0,08 \pm 0,03$  на пациента). Зарегистрировано 2 НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП (гематома в месте введения иглы,

тахикардия), оба этих НЯ были легкой степени тяжести и не потребовали отмены КЭАП. Наиболее часто НЯ относились к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (34 % от всех НЯ).

Таблица 66 – Частота, структура и тяжесть НЯ у пациентов, находившихся под наблюдением в исследовании № 1 (абс. число случаев)

Система органов, с которой связано НЯ	Несерьезные НЯ	Серьезные НЯ	Степень тяжести			Связь с КЭАП		Общее количество НЯ
			легкая	средняя	тяжелая	вероятная	маловероятная	
Дыхательная система	8	2	5	4	1	–	10	10
Сердечно-сосудистая система	20	3	14	6	3	1	22	23
Пищеварительная система	5	1	4	1	1	–	6	6
Опорно-двигательная система	5	1	3	2	1	–	6	6
ЛОР-органы	4	–	3	1	–	1	3	4
Органы зрения	4	–	4	–	–	–	4	4
Кожа и подкожно-жировая клетчатка	5	–	5	–	–	–	5	5
Мочеполовая система	2	1	1	1	1	–	3	3
Нервная система	6	–	4	2	–	–	6	6
Общее количество	59	8	43	17	7	2	65	67
Примечания. НЯ – нежелательное явление; КЭАП – компьютерная электроакупунктура								

Для оценки влияния КЭАП на частоту, структуру и тяжесть НЯ проведено сравнение этих значений в интервале КТ1–6 между группой 1.1 (пациенты, получавшие КЭАП и фармакотерапию) и группой 1.2 (пациенты, получавшие изолированную фармакотерапию; Таблица 67). Частота развития НЯ в группе 1.1 составила  $0,32 \pm 0,08$ , а в группе 1.2 –  $0,34 \pm 0,07$  случая на пациента ( $p=0,85$ ). Достоверные различия по количеству, степеням тяжести и структуре зарегистрированных СНЯ по между группами сравнения отсутствовали. НЯ, вероятно связанные с применением КЭАП, были зарегистрированы у 2 % пациентов (2 случая на 100 человек) и не сопровождалась отменой КЭАП.

Таблица 67 – Частота, структура и тяжесть НЯ у пациентов, находившихся под наблюдением, в КТ1–6 (абс. число случаев)

Характеристика НЯ	Группа 1.1 (фармакотерапия и КЭАП)	Группа 1.2 (изолированная фармакотерапия)	p
Общее количество НЯ	16	17	>0,05
СНЯ	1	2	>0,05
Легкой степени тяжести	9	11	>0,05
Средней степени тяжести	6	4	>0,05
Тяжелой степени тяжести	1	2	>0,05
Патология дыхательной системы	3	3	>0,05
Патология сердечно-сосудистой системы	5	7	>0,05
Патология органов пищеварения	2	2	>0,05
Патология опорно-двигательного аппарата	1	1	>0,05
Патология ЛОР-органов	2	0	>0,05
Патология органов зрения	0	1	>0,05
Патология кожи и подкожно-жировой клетчатки	1	1	>0,05
Патология мочеполовой системы	1	0	>0,05
Патология нервной системы	1	2	>0,05
Примечания. НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; КЭАП – компьютерная электроакупунктура			

### 5.1.2 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений в исследовании № 2

Проведен анализ зарегистрированных на протяжении исследования № 2 НЯ (Таблица 68), в котором лечение методом КЭАП получили 79 пациентов. Всего было зарегистрировано 41 НЯ (в среднем  $0,51 \pm 0,08$  на пациента), 5 из которых были серьезными (в среднем  $0,04 \pm 0,02$  на пациента). Зарегистрировано одно НЯ, вероятно связанное с применением КЭАП (гематома в месте введения иглы),

легкой степени тяжести, не потребовавшее отмены КЭАП. Наиболее часто НЯ относились к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (29 % от всех НЯ).

Таблица 68 – Частота, структура и тяжесть НЯ у пациентов, находившихся под наблюдением в исследовании № 2 (абс. число случаев)

Система органов, с которой связано НЯ	Несерьезные НЯ	Серьезные НЯ	Степень тяжести			Связь с КЭАП		Общее количество НЯ
			легкая	средняя	тяжелая	вероятная	маловероятная	
Дыхательная система	9	1	6	3	1	0	10	10
Сердечно-сосудистая система	10	2	6	4	2	0	12	12
Пищеварительная система	6	1	6	1	0	0	7	7
Опорно-двигательная система	4	0	1	3	0	0	4	4
ЛОР-органы	2	1	2	1	0	1	2	3
Органы зрения	2	0	2	0	0	0	2	2
Кожа и подкожно-жировая клетчатка	1	0	1	0	0	0	1	1
Мочеполовая система	1	0	1	0	0	0	1	1
Нервная система	1	0	1	0	0	0	1	1
Общее количество	36	5	26	12	3	1	40	41
Примечания. НЯ – нежелательное явление; КЭАП – компьютерная электроакупунктура								

Из 41 зарегистрированного НЯ 87,8 % были легкой степени тяжести. Частота развития НЯ, вероятно связанных с КЭАП, составила 1,28 %. НЯ, требующих отмены КЭАП, в ходе исследования зарегистрировано не было.

### 5.1.3 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений в исследовании № 3

Проведен анализ НЯ, зарегистрированных на протяжении исследования № 3 (Таблица 69), в котором КЭАП получал 71 пациент. Всего было выявлено 35 НЯ (в среднем  $0,49 \pm 0,07$  на пациента), 5 из которых были серьезными (в среднем  $0,07 \pm 0,03$  на пациента). НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП, в

исследовании зарегистрировано не было. Наиболее часто НЯ относились к заболеваниям дыхательной системы (29 % от всех НЯ).

Таблица 69 – Частота, структура и тяжесть НЯ у пациентов, находившихся под наблюдением в исследовании № 3 (абс. число случаев)

Система органов, с которой связано НЯ	Несерьезные НЯ	Серьезные НЯ	Степень тяжести			Связь с КЭАП		Общее количество НЯ
			легкая	средняя	тяжелая	вероятная	маловероятная	
Дыхательная система	8	2	8	1	1	0	10	10
Сердечно-сосудистая система	7	2	7	1	1	0	9	9
Пищеварительная система	7	0	6	1	0	0	7	7
Опорно-двигательная система	3	1	2	1	1	0	4	4
ЛОР-органы	3	0	2	1	0	0	3	3
Органы зрения	1	0	1	0	0	0	1	1
Кожа и подкожно-жировая клетчатка	1	0	1	0	0	0	1	1
Мочеполовая система	0	0	0	0	0	0	0	0
Нервная система	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество	30	5	27	5	3	0	35	35
Примечания. НЯ – нежелательное явление; КЭАП – компьютерная электроакупунктура								

Из 35 зарегистрированных НЯ 77,1 % были легкой степени тяжести. НЯ, связанных с КЭАП и требующих отмены тестируемого вмешательства, зарегистрировано не было.

### Резюме

Применение КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА, не ассоциировано с увеличением количества НЯ. Частота НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП, не превышала 2 случаев на 100 человек (исследование № 1). Все НЯ, вероятно связанные с КЭАП, были легкой степени тяжести и не требовали отмены КЭАП.

## 5.2 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких

Эффективность КЭАП в лечении пациентов, страдающих ХОБЛ, изучалась в 4 исследованиях (исследования № 4–7), в которых КЭАП в сочетании с фармакологической терапией получали 202 пациента (40 пациентов контрольной группы исследования № 4 получали исключительно фармакологическую терапию).

### 5.2.1 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений в исследовании № 4

Всего было зарегистрировано 24 НЯ (в среднем  $0,67 \pm 0,08$  на пациента), 3 из которых были серьезными (в среднем  $0,04 \pm 0,02$  на пациента; Таблица 70).

Таблица 70 – Частота, структура и тяжесть НЯ у пациентов, находившихся под наблюдением в исследовании № 4 (абс. число случаев)

Система органов, с которой связано НЯ	Несерьезные НЯ	Серьезные НЯ	Степень тяжести			Связь с КЭАП		Общее количество НЯ
			легкая	средняя	тяжелая	вероятная	маловероятная	
Дыхательная система	5	1	3	2	1	0	6	6
Сердечно-сосудистая система	6	2	4	2	2	1	7	8
Пищеварительная система	3	0	2	1	0	0	3	3
Опорно-двигательная система	3	0	2	1	0	0	3	3
ЛОР-органы	1	0	1	0	0	0	1	1
Органы зрения	0	0	0	0	0	0	0	0
Кожа и подкожно-жировая клетчатка	2	0	2	0	0	0	2	2
Мочеполовая система	1	0	1	0	0	0	1	1
Нервная система	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество	21	3	15	6	3	1	23	24

Примечания. НЯ – нежелательное явление; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

Зарегистрировано одно НЯ, вероятно связанное с применением КЭАП (гипотония), которое было легкой степени тяжести и не потребовало отмены КЭАП. Наиболее часто НЯ относились к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (33 % от всех НЯ).

Для оценки влияния КЭАП на частоту, структуру и тяжесть НЯ проведено сравнение этих значений между группами 4.1 (пациенты, получавшие КЭАП и фармакотерапию) и 4.2 (пациенты, получавшие изолированную фармакотерапию; Таблица 71). Частота развития НЯ в группе 4.1 составила  $0,28 \pm 0,07$  случая на пациента, а в группе 4.2 –  $0,33 \pm 0,08$  случая ( $p=0,63$ ). Достоверные различия по количеству, степеням тяжести и структуре зарегистрированных СНЯ между группами наблюдения отсутствовали.

Таблица 71 – Частота, структура и тяжесть НЯ у пациентов, находившихся под наблюдением в исследовании № 4 (абс. число случаев)

Характеристика НЯ	Группа 4.1 (фармакотерапия и КЭАП)	Группа 4.2 (изолированная фармакотерапия)	p
Общее количество НЯ	11	13	>0,05
СНЯ	2	1	>0,05
Легкой степени тяжести	7	8	>0,05
Средней степени тяжести	2	4	>0,05
Тяжелой степени тяжести	2	1	>0,05
Патология дыхательной системы	4	2	>0,05
Патология сердечно-сосудистой системы	3	5	>0,05
Патология органов пищеварения	0	3	>0,05
Патология опорно-двигательного аппарата	3	0	>0,05
Патология ЛОР-органов	0	1	>0,05
Патология органов зрения	0	0	–
Патология кожи и подкожно-жировой клетчатки	1	1	>0,05
Патология мочеполовой системы	0	1	>0,05
Патология нервной системы	0	0	–
Примечания. НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; КЭАП – компьютерная электроакупунктура			



Частота развития НЯ, вероятно связанных с КЭАП, составила 2,5 % (2,5 случая на 100 человек). НЯ, требующих отмены КЭАП, в ходе исследования зарегистрировано не было.

### 5.2.2 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений в исследовании № 5

Проведен анализ НЯ, зарегистрированных в исследовании № 5 (Таблица 72). Всего было выявлено 10 НЯ (в среднем  $0,15 \pm 0,05$  на пациента), 2 из которых были серьезными (в среднем  $0,03 \pm 0,02$  на пациента). Зарегистрировано одно НЯ, вероятно связанное с применением КЭАП (гематома в месте введения иглы), данное НЯ было легкой степени тяжести и не потребовало прерывания лечения. Наиболее часто НЯ относились к заболеваниям дыхательной системы (30 % от всех случаев НЯ).

Таблица 72 – Частота, структура и тяжесть НЯ у пациентов, находившихся под наблюдением в исследовании № 5 (абс. число случаев)

Система органов, с которой связано НЯ	Несерьезные НЯ	Серьезные НЯ	Степень тяжести			Связь с КЭАП		Общее количество НЯ
			легкая	средняя	тяжелая	вероятная	маловероятная	
Дыхательная система	3	0	2	1	0	0	3	3
Сердечно-сосудистая система	0	1	0	0	1	0	1	1
Пищеварительная система	1	0	0	1	0	0	1	1
Опорно-двигательная система	1	1	1	0	1	0	2	2
ЛОР-органы	1	0	1	0	0	1	0	1
Органы зрения	0	0	0	0	0	0	0	0
Кожа и подкожно-жировая клетчатка	1	0	1	0	0	0	1	1
Мочеполовая система	1	0	1	0	0	0	1	1
Нервная система	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество	8	2	6	2	2	1	8	10

Примечания. НЯ – нежелательное явление; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

### 5.2.3 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений в исследовании № 6

Проведен анализ НЯ, зарегистрированных на протяжении исследования № 6 (Таблица 73). Всего было зарегистрировано 11 НЯ (в среднем  $0,19 \pm 0,05$  на пациента), 5 из которых были серьезными. Установлено одно НЯ, вероятно связанное с применением КЭАП (трудность при засыпании), легкой степени тяжести и не потребовавшее отмены КЭАП. Наиболее часто НЯ относились к заболеваниям дыхательной системы (27,3 % от всех НЯ).

Из 11 зарегистрированных НЯ 8 были легкой степени тяжести. Частота развития НЯ, связанных с КЭАП, составила 1,75 %. НЯ, требующих отмены КЭАП, в ходе исследования зарегистрировано не было.

Таблица 73 – Частота, структура и тяжесть НЯ у пациентов, находившихся под наблюдением в исследовании № 6 (абс. число случаев)

Система органов, с которой связано НЯ	Несерьезные НЯ	Серьезные НЯ	Степень тяжести			Связь с КЭАП		Общее количество НЯ
			легкая	средняя	тяжелая	вероятная	маловероятная	
Дыхательная система	2	1	1	1	1	0	2	3
Сердечно-сосудистая система	2	0	1	1	0	0	2	2
Пищеварительная система	2	0	2	0	0	0	2	2
Опорно-двигательная система	1	0	1	0	0	0	1	1
ЛОР-органы	1	0	1	0	0	0	1	1
Органы зрения	0	0	0	0	0	0	0	0
Кожа и подкожно-жировая клетчатка	1	0	1	0	0	0	1	1
Мочеполовая система	0	0	0	0	0	0	0	0
Нервная система	1	0	1	0	0	1	0	1
Общее количество	10	1	8	2	1	1	1	11

Примечания. НЯ – нежелательное явление; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

#### 5.2.4 Анализ частоты, структуры и тяжести нежелательных явлений в исследовании № 7

Всего было зарегистрировано 8 НЯ (в среднем  $0,2 \pm 0,06$  на пациента), одно из которых было серьезным (Таблица 74). НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП, зарегистрировано не было. Наиболее часто НЯ относились к заболеваниям ЛОР-органов (25 % всех случаев НЯ).

Из 8 зарегистрированных НЯ 5 были легкой степени тяжести. НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП, и НЯ, требующих отмены КЭАП, в ходе исследования зарегистрировано не было.

Таблица 74 – Частота, структура и тяжесть НЯ у пациентов, находившихся под наблюдением в исследовании № 7 (абс. число случаев)

Система органов, с которой связано НЯ	Несерьезные НЯ	Серьезные НЯ	Степень тяжести			Связь с КЭАП		Общее количество НЯ
			легкая	средняя	тяжелая	вероятная	маловероятная	
Дыхательная система	1	0	1	0	0	0	1	1
Сердечно-сосудистая система	1	0	1	0	0	0	1	1
Пищеварительная система	1	0	1	0	0	0	1	1
Опорно-двигательная система	0	10	0	0	1	0	0	1
ЛОР-органы	2	0	1	1	0	0	2	2
Органы зрения	1	0	1	0	0	0	1	1
Кожа и подкожно-жировая клетчатка	0	0	0	0	0	0	0	0
Мочеполовая система	1	0	0	1	0	0	1	1
Нервная система	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество	7	1	5	1	1	0	7	8
Примечания. НЯ – нежелательное явление, КЭАП – компьютерная электроакупунктура								

Применение КЭАП в лечении пациентов, страдающих ХОБЛ, не сопряжено с увеличением количества НЯ. Частота НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП, у пациентов с ХОБЛ не превышала 2,5 случая на 100 человек (исследование № 4). Все НЯ, вероятно связанные с КЭАП, были легкой степени тяжести и не потребовали отмены КЭАП.

### Резюме к главе 5

В Таблице 75 представлена частота и тяжесть случаев НЯ, зарегистрированных при проведении исследований.

Таблица 75 – Частота и тяжесть НЯ, зарегистрированных в проведенных исследованиях (абс. число случаев / число случаев на 100 человек)

№ *	НЯ	СНЯ	Степень тяжести НЯ			НЯ, вероятно связанные с КЭАП
			легкая	средняя	тяжелая	
1	33 / 66,0	4 / 8,1	21 / 42,0	8 / 15,9	3 / 6,0	2 / 3,3
2	41 / 52,5	5 / 6,3	26 / 33,3	12 / 15,3	3 / 3,9	1 / 1,3
3	35 / 49,2	5 / 6,9	27 / 38,1	5 / 6,9	3 / 4,2	0 / 0
4	24 / 60,0	3 / 7,5	15 / 37,5	6 / 15,0	3 / 7,5	1 / 2,5
5	10 / 15,4	2 / 3,1	6 / 9,2	2 / 3,1	2 / 3,1	1 / 1,5
6	11 / 19,3	1 / 1,8	8 / 14,0	2 / 3,5	1 / 1,8	1 / 1,8
7	7 / 17,5	1 / 2,5	5 / 12,5	1 / 2,5	1 / 2,5	0 / 0

Примечания. \* – номер исследования; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; КЭАП – компьютерная электроакупунктура

Максимальное количество случаев НЯ и СНЯ зарегистрировано в исследовании № 1 –  $0,67 \pm 0,08$  и  $0,07 \pm 0,03$  на пациента соответственно.

В проведенных исследованиях лечение КЭАП получили 452 пациента, зарегистрировано 6 НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП, что составило 1,33 случая на 100 человек. Данные НЯ были легкой степени тяжести и не потребовали отмены КЭАП.

Таким образом, применение КЭАП в комплексном лечении БА и ХОБЛ не влияет на частоту, структуру и тяжесть НЯ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакологическая терапия на сегодняшний день является основным методом лечения большинства заболеваний внутренних органов, в том числе и широко распространенных нозологий с высоким риском инвалидизации [63]. Для профилактики обострений, поддержания удовлетворительного качества жизни пациентов, страдающих хроническими заболеваниями внутренних органов, предполагается длительное или пожизненное применение лекарственных препаратов.

Однако, несмотря на успехи и постоянное совершенствование фармакологической терапии заболеваний внутренних органов, сохраняется и ряд нерешенных проблем. К таковым, прежде всего, следует отнести риск ятрогенных осложнений, высокую стоимость и развитие рефрактерности к терапии. Для решения этих проблем часто применяются немедикаментозные методы лечения. Добавление таких вмешательств к стандартной терапии в ряде случаев позволяет повысить эффективность лечения без дополнительной фармакологической нагрузки на организм пациента. Таким образом, разработка новых нефармакологических методов лечения с доказанной клинической эффективностью представляется актуальной.

Одной из немедикаментозных лечебных методик является акупунктура, история применения которой насчитывает более пяти тысяч лет. Несмотря на многовековое практическое применение, что априори подтверждает ее эффективность, акупунктура и ее современные модификации не нашли широкого распространения в лечении заболеваний внутренних органов. Основной причиной ограниченности применения акупунктуры является недостаточная изученность ее эффективности, что в свою очередь обусловлено малым количеством РКИ, посвященных этой проблеме.

Организация подобных РКИ затруднена особенностями методологии акупунктуры, необходимостью соблюдения правил места и метода раздражения. Под правилом «места раздражения» понимают необходимость точного попадания

иглой в БАТ, что может вызвать сложность, учитывая небольшой диаметр БАТ и разнообразие способов определения их топографии. Правило «метода раздражения» определяет характер воздействия иглой на БАТ: угол и глубину введения иглы, манипуляции иглой после введения в БАТ (например, вращение), длительность экспозиции иглы в БАТ и т.д. Таким образом, детали акупунктурного вмешательства в значительной степени определяются индивидуальными навыками и предпочтениями врача-рефлексотерапевта, делая невозможным точное воспроизведение процедуры лечения.

Поскольку укол акупунктурной иглой является неотъемлемой частью сеанса акупунктуры, проведение плацебо-контроля в РКИ невозможно.

Применение современной разновидности акупунктурного вмешательства – КЭАП – позволяет решить вопросы воспроизводимости лечебного воздействия. КЭАП подразумевает стимуляцию БАТ электрическим током с помощью прибора для электрической стимуляции, соединенного с компьютером. Прибор позволяет применять аппаратный поиск БАТ, используя специальный щуп и снижая вероятность ошибки их обнаружения. После установки врачом-рефлексотерапевтом игл в БАТ, иглы соединяются с электродами, по которым к БАТ идут электрические импульсы, генерируемые прибором для КЭАП (в нашем случае «Комплекс программно-аппаратный КЭС-01-МИДА» (КЭС)). Электрический ток воздействует не только на ткани, находящиеся непосредственно под введенной иглой, но и на участки кожи вокруг иглы, что нивелирует необходимость точного попадания в БАТ. Применение компьютерной техники позволяет врачу программировать характеристики стимулирующих импульсов (частоту, тип, длительность, число повторов схемы стимуляции БАТ) и обеспечивает их точное воспроизведение у разных пациентов, тем самым унифицируя воздействия на БАТ.

Таким образом, методологические возможности КЭАП обеспечивают воспроизводимость рефлексотерапевтического вмешательства и позволяют организовывать РКИ в соответствии с принципами ДМ.

Кроме вышеописанной невозможности применения плацебо-контроля, организацию и проведение РКИ, связанных с применением акупунктурных вмешательств, и в частности КЭАП, сдерживает низкая интенсивность этих лечебных воздействий. В классификации МВ, предложенной А.Б. Песковым и соавт. (2005), низкоинтенсивные лечебные воздействия рассматриваются как наиболее проблемные с позиции ДМ и требующие разработки специальных дизайнов исследований, позволяющих выделить и проанализировать специфический компонент вмешательства [89]. С нашей точки зрения, наиболее оптимальным методическим подходом к решению вопроса анализа эффективности КЭАП является проведение этапных исследований с уточнением поставленных задач «шаг за шагом», путем уточнения условий и задач следующего исследования с помощью ретроспективного анализа результатов предыдущего.

Предложенный подход апробирован на контингенте пациентов, страдающих БА.

В исследование первого этапа (исследование № 1) включили любых пациентов с диагнозом БА, не имеющих противопоказаний к КЭАП. Пациенты были разделены на две группы сравнения – 1.1 и 1.2. В исследовании применяли перекрестный дизайн, позволивший увеличить статистическую базу для анализа: период вмешательства (три ежемесячно повторяющихся курса КЭАП) в группе 1.1 соответствовал периоду наблюдения в группе 1.2, а последовавший затем период вмешательства в группе 1.2 соответствовал периоду наблюдения в группе 1.1. Для оценки эффективности КЭАП применяли комплекс общепринятых в РКИ и касающихся фармакологических препаратов показателей: анализировали динамику показателей ФВД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ), а также расход противоастматических препаратов (КДБА, ИГКС; раздел 3.1).

Результаты исследования продемонстрировали, что включение трех курсов КЭАП в комплексную терапию БА сопровождается достоверным ( $p < 0,05$ ) ростом ОФВ<sub>1</sub> на 16,4 % и ФЖЕЛ на 9,6 %. Улучшение бронхиальной проходимости регистрировали на фоне снижения среднесуточного расхода КДБА на 38,2 %



( $p < 0,05$ ). В контрольной группе (группа, в которой пациенты получали только стандартное медикаментозное лечение) изменения показателей ФВД и расхода КДБА были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ; Таблицы 18–20).

Несмотря на рост средних значений показателей ФВД и снижение расхода противоастматических препаратов в группах наблюдения, положительная клиническая динамика отмечена не у всех пациентов. Сделано предположение, что существуют исходные характеристики (предикторы) пациентов, позволяющие прогнозировать эффективность тестируемого метода лечения. Выявление предикторов эффективности КЭАП рассматривали как возможность оптимизировать отбор пациентов для лечения и, соответственно, увеличить долю пациентов с положительным ответом на лечение.

Для решения этой задачи было необходимо определить критерий эффективности, который бы соответствовал современным представлениям о БА и мог быть применен для оценки лечебных вмешательств низкой интенсивности (малых воздействий) [89]. Именно на критерий эффективности, который должен быть легко применим на практике, целесообразно опираться при разработке дизайна исследования.

Ведущий международный документ, содержащий рекомендации по диагностике и лечению БА, «Глобальная инициатива по БА» (GINA, 2006–2022) предлагает использовать уровни контроля симптомов заболевания. GINA выделяет три уровня контролируемости симптомов: хорошо контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая БА. Уровень контролируемости определяется на основании оценки клинических проявлений заболевания: дневных и ночных симптомов, потребности в КДБА, ограничения активности. Уровень контроля симптомов БА используется у пациентов разной степени тяжести, как получающих медикаментозное лечение (воздействия средней интенсивности), так и не получающих его (отсутствие воздействия). Следовательно, использование динамики уровня контролируемости БА в качестве критерия эффективности лечебного воздействия низкой интенсивности является оправданным.

После проведения трех курсов КЭАП улучшение контролируемости (положительная динамика) зарегистрировано у 65 % пациентов, у 5 % контролируемость ухудшилась (отрицательная динамика) и у 30 % уровень контролируемости не изменился (отсутствие динамики; Таблица 28). Такое распределение можно считать обычным для МВ. Нами была показана эффективность КЭАП на уровне групп пациентов; этих данных оказалось недостаточно для отбора пациентов при практическом применении метода. Поэтому следующим этапом был определен поиск предикторов эффективности КЭАП для увеличения практической значимости методики.

Для этого в качестве потенциальных предикторов эффективности КЭАП рассмотрены легко выявляемые, общепринятые в клинической практике показатели исходного клинического состояния, а также демографические характеристики пациентов. Ретроспективно мы оценили влияние на эффективность КЭАП пола, возраста пациентов, патогенетической формы, степени тяжести, длительности анамнеза заболевания, а также динамики ЭС БАТ – ППЭЛ (определяется КЭС при проведении двух сеансов КЭАП; Таблицы 24–26).

По результатам ретроспективного анализа сформулировано предположение о существовании следующих предикторов эффективности КЭАП в лечении БА: аллергическая или смешанная форма заболевания, значение ППЭЛ в интервале от 0 до 1. Для проверки этого предположения были спроектированы и проведены два соответствующих исследования второго этапа.

В исследовании по оценке влияния патогенетической формы БА на эффективность КЭАП пациенты были разделены на три группы: с аллергической (2.1), неаллергической (2.2) и смешанной (2.3) астмой (исследование № 2). Всем пациентам было проведено по три курса КЭАП. Рост ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ зарегистрирован только у пациентов групп 2.1 и 2.3 (Таблицы 28, 29). Снижение расхода КДБА установлено во всех группах, однако к окончанию исследования оно сохранилось только в группах 2.1 и 2.3 (Таблица 30).

В исследовании № 3 оценивали влияние ППЭЛ на эффективность КЭАП. Пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы на три группы: с ППЭЛ  $>1$  (3.1), с ППЭЛ в интервале от 0 до 1 (3.2), с ППЭЛ  $<0$  (3.3). После трех курсов КЭАП ОФВ1 и ФЖЕЛ возросли только в группе 3.2, в этой же группе наблюдали снижение расхода КДБА. В группе 3.3 наблюдали снижение показателей ФВД и рост расхода КДБА, в группе 3.1 оцениваемые показатели значимо не изменились (Таблицы 34–36).

Вышесказанное подтверждает предположение о наличии предикторов эффективности КЭАП в лечении БА, ими оказались аллергическая или смешанная форма заболевания, а также ППЭЛ в интервале от 0 до 1.

Стратификация пациентов по нескольким предикторам эффективности КЭАП ожидаемо увеличивает эффективность метода, одновременно уменьшая количество пациентов, подпадающих под критерии отбора для лечения (Таблицы 40, 41). Если у нестратифицированных пациентов с БА (100 %) метод был эффективен в 65 % случаев, то у предварительно отобранных пациентов с аллергической или смешанной БА (85 % от общей численности в настоящей серии исследований) эффективность возросла до 69 %, а у пациентов, отобранных по двум критериям (аллергическая или смешанная БА и ППЭЛ от 0 до 1) КЭАП оказалась эффективна уже в 85,7 % случаев, но численность контингента при стратификации сократилась до 48 % от общего пула. По нашему мнению, при отборе пациентов для лечения КЭАП с помощью указанного подхода к их стратификации, необходимо соблюдать баланс, руководствуясь и ожидаемой эффективностью, и «пропускной способностью» конкретного медицинского учреждения.

На основании представленного анализа, для управления описанным балансом «поток пациентов – эффективность» нами предложена методика расчета коэффициента вероятности эффективного применения методики (заявка на изобретение № 2023104106 от 21 февраля 2023 г.), предназначенная для практической реализации разработанного и апробированного нами подхода.

На основании результатов исследований № 1–3 получены доказательства в отношении эффективности КЭАП в лечении БА и установлены предикторы эффективности методики для стратификации пациентов в практических условиях.

На первом этапе проводили оценку эффективности КЭАП у нестратифицированных пациентов с БА. Дизайн исследования предполагал контрольную группу и регистрацию у пациентов общепризнанных для БА клинических характеристик (ФВД, расход противоастматических препаратов). Регистрируемые параметры сравнивали в КТ с исходным фоном и с контрольной группой. По окончании исследования вычисляли долю пациентов с положительным эффектом от применения КЭАП. Для определения положительной или отрицательной динамики клинического состояния пациентов использовали доступную и распространенную в рутинной практике методику – оценку динамики уровня контролируемости БА. Ретроспективно проводили оценку влияния ряда клинических и демографических параметров на эффективность КЭАП. На основании этой оценки сформулировали предположение о влиянии на эффективность КЭАП некоторых клинических параметров (патогенетическая форма БА, ППЭЛ). Первый этап обоснования применения КЭАП в лечении БА представлен на Рисунке 41).

Для проверки этого предположения провели соответствующие проспективные исследования (второй этап обоснования применения КЭАП). При наборе в группы сравнения, пациентов стратифицировали в соответствии с вариантами параметра, влияние которого на эффективность КЭАП следовало оценить. В КТ исследований у пациентов регистрировали общепризнанные клинические показатели – ФВД и расход противоастматических препаратов (такие же, как и на первом этапе). Оценка различий показателей в КТ проводили со значениями исходного фона и между группами сравнения. Аналогично с первым этапом рассчитывали долю пациентов с положительным эффектом от применения КЭАП в группах сравнения. Оценивали влияние на эффективность КЭАП сочетания предикторов, определяли количество пациентов с таким

набором предикторов. Второй этап обоснования применения КЭАП в лечении БА представлен в виде схемы на Рисунке 42.



Рисунок 41 – Схема первого этапа исследований по оценке эффективности КЭАП при БА.

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БА – бронхиальная астма; ФВД – функция внешнего дыхания; КДБА – β-агонисты короткого действия; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БАТ – биологически активная точка; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

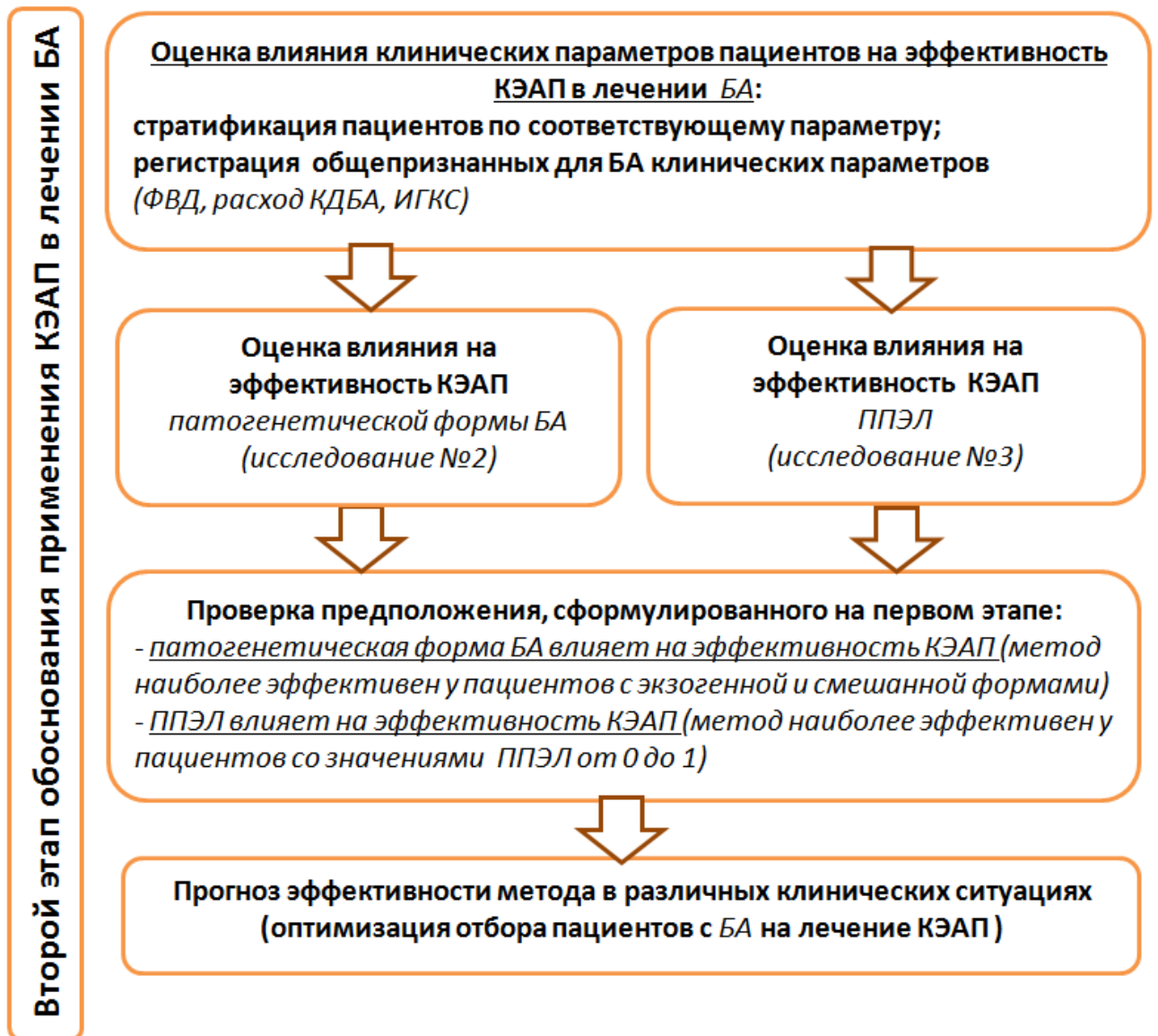


Рисунок 42 – Схема второго этапа исследований по оценке эффективности КЭАП при БА.

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; БА – бронхиальная астма; ФВД – функция внешнего дыхания; КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

Вышеописанный подход к планированию и проведению многоэтапных исследований был взят нами за основу для проверки его применимости у пациентов, страдающих другими заболеваниями внутренних органов.

Исследования № 4–7 посвящены оценке эффективности КЭАП и вопросам стратификации пациентов, страдающих ХОБЛ. Выбор ХОБЛ

обусловлен схожестью основного клинического синдрома заболевания (бронхообструктивного синдрома) с БА.

На первом этапе (исследование № 4) провели исследование эффективности КЭАП у нестратифицированных пациентов с ХОБЛ. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы в две группы: основную (пациенты, получавшие один курс КЭАП на фоне стандартной медикаментозной терапии) и контрольную (пациенты, получавшие только медикаментозное лечение). В КТ проводили регистрацию показателей ФВД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ), которые широко используются в рутинной практике для оценки выраженности бронхообструктивного синдрома. Сравнение показателей спирометрии основной группы с исходным уровнем и со значениями показателей контрольной группы не выявило достоверных различий (Таблица 42).

При отсутствии позитивных данных динамики ФВД, нами было отмечено улучшение клинического состояния у некоторых пациентов (в частности, уменьшение проявлений дыхательной недостаточности), коррелировавшее с результатами теста mMRC. Последний был применен в качестве маркера изменения клинического состояния: в случае уменьшения показателя mMRC динамику считали положительной, при увеличении – отрицательной, иначе фиксировали отсутствие изменений. Выбор опросника mMRC в качестве инструмента для определения направленности клинической динамики обусловлен общедоступностью и общепризнанностью метода, входящего в рекомендации (согласно GOLD и национальным клиническим рекомендациям) [108, 231].

Ретроспективный анализ результатов исследования показал, что применение КЭАП в лечении ХОБЛ сопровождалось положительным клиническим эффектом в 35 % случаев (Таблица 45). Были определены клинические характеристики пациентов, наличие которых повышает вероятность положительного эффекта от применения КЭАП: фаза обострения ХОБЛ, уровень эозинофилов периферической крови  $\geq 150$  кл/мкл, значение ППЭЛ в интервале от 0 до 1 (Таблица 47). Для подтверждения предположения о влиянии этих факторов на эффективность КЭАП были запланированы и выполнены соответствующие

исследования. Таким образом, во второй этап обоснования применения КЭАП в лечении ХОБЛ вошло три исследования (исследования № 5–7).

На Рисунке 43 представлена схема первого этапа исследований по обоснованию применения КЭАП в лечении пациентов с ХОБЛ.



Рисунок 43 – Схема первого этапа исследований по оценке эффективности КЭАП при ХОБЛ.

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФВД – функция внешнего дыхания; mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения; БАТ – биологически активная точка



В исследовании № 5 сравнивали эффективность тестируемого вмешательства у пациентов с обострением и ремиссией ХОБЛ (пациенты были разделены на две соответствующие группы сравнения). После проведения курса КЭАП в группе пациентов с обострением ОФВ1 оказался достоверно выше исходного уровня на 15 % ( $p < 0,05$ ), в то время как показатель пациентов, находившихся в ремиссии, статистически значимо не изменился ( $p = 0,67$ ; Таблица 49). Схожие изменения зарегистрированы и для ФЖЕЛ. Уровень одышки по опроснику mMRC в группе пациентов, находившихся в обострении, достоверно снизился относительно исходного уровня ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с ремиссией ХОБЛ оцениваемые параметры значимых изменений не претерпели. Таким образом, применение КЭАП эффективно у пациентов с обострением ХОБЛ, но не у лиц, находящихся в ремиссии.

В исследовании № 6 оценивали влияние динамики ЭС БАТ на эффективность применения КЭАП. Включенные в исследование пациенты были разделены на три группы сравнения: пациенты с ППЭЛ  $> 1$  (6.1); пациенты с ППЭЛ от 0 до 1 (6.2); пациенты с ППЭЛ  $< 0$  (6.3). В результате применения КЭАП лишь в группе 6.2 ОФВ1 вырос относительно исходного фона ( $p < 0,05$ ; Таблица 54). У 60 % пациентов этой группы зарегистрирован положительный эффект от тестируемого вмешательства, в то время как в группе 6.1 только у 10 % пациентов отмечен положительный эффект, в группе 6.3 случаев положительной динамики не выявлено. Таким образом, предположение о влиянии ППЭЛ на эффективность КЭАП в лечении ХОБЛ было подтверждено.

Для проверки предположения о влиянии уровня эозинофилов крови (маркирующих тип воспаления в бронхах [150, 241, 185, 260, 279]) на эффективность КЭАП проведено исследование № 7, участники которого были стратифицированы на две группы: с уровнем эозинофилов  $< 150$  кл/мкл и с уровнем эозинофилов  $\geq 150$  кл/мкл. После проведения курса КЭАП ни в одной из групп сравнения изменений показателей ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ) и выраженности одышки (по опроснику mMRC) зарегистрировано не было (Таблицы 59–61).

Таким образом, предположение о влиянии уровня эозинофилов периферической крови на эффективность КЭАП в лечении ХОБЛ не подтвердилось.

Проведен анализ влияния на эффективность КЭАП в лечении ХОБЛ сочетания факторов по результатам исследования № 4 (Таблицы 64, 65). Как и при БА, принцип стратификации пациентов с ХОБЛ для последующего лечения КЭАП способствует эффективности метода, снижая количество отобранных пациентов: в группе пациентов с ППЭЛ от 0 до 1 метод КЭАП был эффективен в 57,1 % случаев (это 52,5 % пациентов от общего количества нестратифицированных пациентов с ХОБЛ), у пациентов с сочетанием ППЭЛ от 0 до 1 и обострением ХОБЛ эффективность КЭАП увеличилась до 72,7 %, при этом число таких пациентов составило 27,5 % от нестратифицированной группы. На Рисунке 44 представлена схема второго этапа исследований по обоснованию применения КЭАП в лечении пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, использованный нами подход к организации последовательных «этапных» исследований для обоснования применения КЭАП в лечении БА оказался применим и у пациентов, страдающих ХОБЛ.

Обоснование применения КЭАП в лечении различных заболеваний внутренних органов (БА, ХОБЛ) по одинаковой модели проектирования исследований дает основание предположить возможность применения этой системы получения доказательств эффективности КЭАП и при других нозологиях. На Рисунке 45 представлена схема обоснования применения КЭАП при заболеваниях внутренних органов.

По итогам каждого исследования проведена оценка частоты, структуры и тяжести зарегистрированных НЯ. При сравнении частоты, структуры и тяжести НЯ между группами пациентов, получавших КЭАП на фоне медикаментозного лечения, и пациентов, получавших только фармакологическую терапию, статистически значимых различий выявлено не было (Таблицы 67, 71). Таким образом, применение КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, не ассоциировано с увеличением количества НЯ.



Рисунок 44 – Схема второго этапа исследований по оценке эффективности КЭАП при ХОБЛ.

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФВД – функция внешнего дыхания; mMRC – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

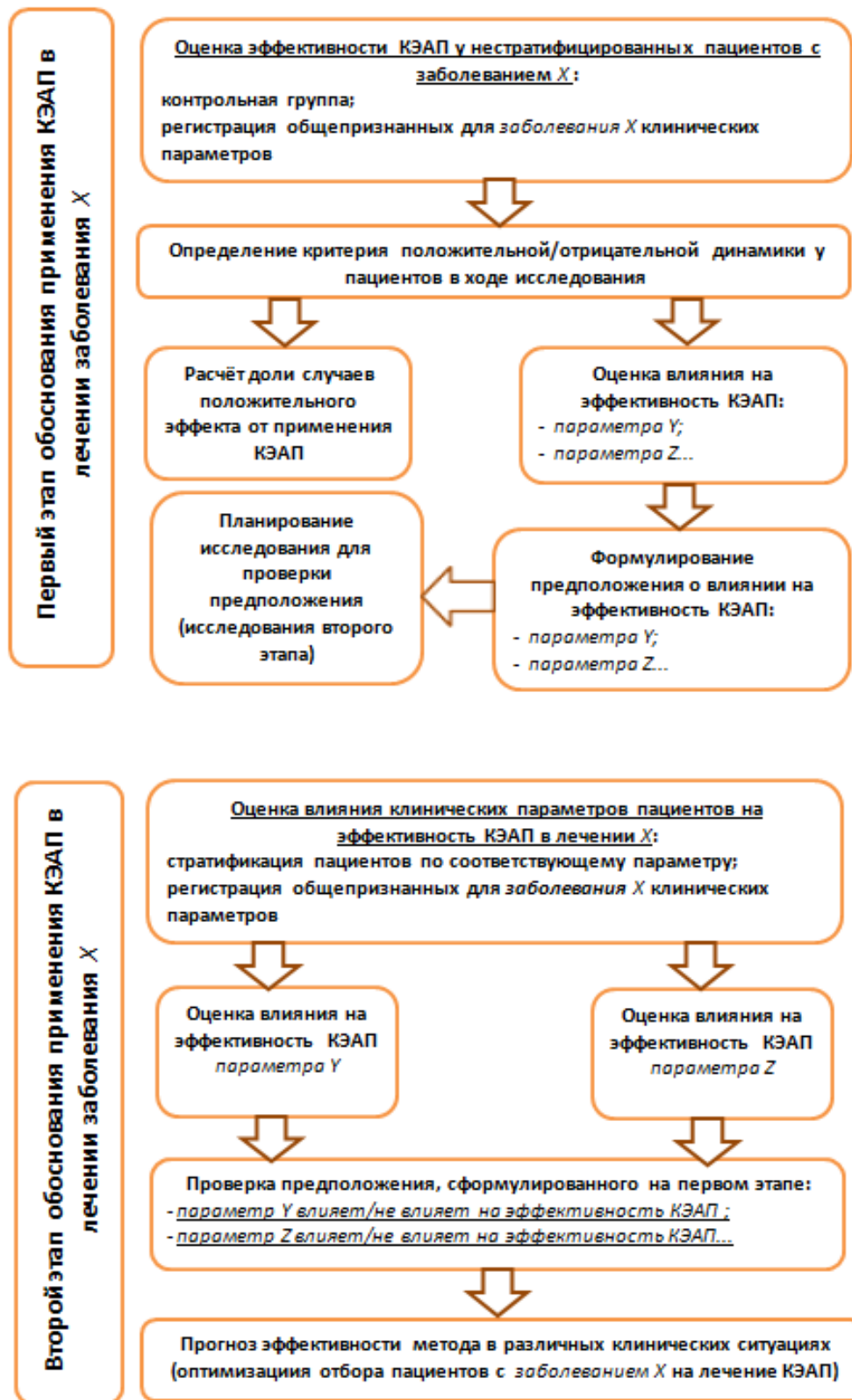


Рисунок 45 – Схема обоснования применения КЭАП в лечении заболеваний внутренних органов.

Примечание. КЭАП – компьютерная электроакупунктура

Зарегистрировано 6 НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП, из них 3 случая гематомы в месте введения иглы, 1 случай гипотонии, 1 случай нарушения засыпания и 1 случай тахикардии. Все перечисленные НЯ были легкой степени тяжести и не требовали отмены КЭАП. Максимальная частота НЯ, вероятно связанных с применением КЭАП, у пациентов с БА составила 2 случая, у пациентов с ХОБЛ – 2,5 случая.

### Резюме

В результате обобщения результатов исследований, описанных в главах 3–5, нами рассмотрены:

- оптимальный порядок проектирования, проведения и анализа результатов клинических исследований по обоснованию применения КЭАП в лечении заболеваний внутренних органов;
- клинические эффекты применения КЭАП в лечении БА и ХОБЛ;
- безопасность применения КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА и ХОБЛ.

Нами предложены:

- показатель прогнозируемой эффективности лечения;
- последовательность проведения исследований по обоснованию применения КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА и ХОБЛ;
- способ предварительного отбора пациентов для лечения методом КЭАП.

Как следует из представленного материала, включение КЭАП в комплексную терапию ряда заболеваний внутренних органов способствует повышению эффективности лечения. Эффективность применения КЭАП у пациентов с одной нозологией не одинакова и не может быть изначально спрогнозирована в различных клинических ситуациях. С целью такого прогнозирования целесообразно проведение последовательных контролируемых

клинических исследований, при разработке дизайна которых целесообразно учитывать особенности, рассмотренные в настоящей работе.

## ВЫВОДЫ

1. Включение КЭАП в комплексное лечение случайно отобранных пациентов, страдающих БА, способствует увеличению показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1 на 12,2 % ( $p < 0,05$ ), ФЖЕЛ на 7,7 % ( $p < 0,05$ )), снижению среднесуточного расхода бронходилататоров короткого действия на 39,1 % ( $p < 0,05$ ) и не оказывает статистически значимого влияния на среднесуточный расход ИГКС (отмечена тенденция к снижению на 15,5 % ( $p = 0,4$ )). Повышение контролируемости БА при применении КЭАП зарегистрировано у 65 % пациентов, число случаев частично контролируемой БА возросло в 1,64 раза, а хорошо контролируемой БА – в 4,8 раза.

2. Включение КЭАП в комплексное лечение случайно отобранных пациентов, страдающих ХОБЛ, не оказывает статистически значимого влияния на показатели ФВД (отмечена тенденция к увеличению ОФВ1 на 4,6 % ( $p = 0,53$ ), ФЖЕЛ на 1,8 % ( $p = 0,57$ )) и выраженность одышки по опроснику mMRC (отмечена тенденция к снижению на 14,5 % ( $p = 0,14$ )). Снижение выраженности одышки по опроснику mMRC при применении КЭАП зарегистрировано у 35 % пациентов, страдающих ХОБЛ.

3. Установлено наличие предикторов эффективности КЭАП у пациентов, страдающих БА и ХОБЛ. Выявленные предикторы увеличивают вероятность индивидуального положительного результата лечения. При стратификации пациентов, страдающих БА, с применением предиктора «аллергическая форма БА» эффективность применения КЭАП возрастает с 65 % до 80,8 % ( $p < 0,01$ ), предиктора «ППЭЛ в интервале 0...1» – до 88 % ( $p < 0,01$ ). У пациентов, страдающих ХОБЛ, при применении предиктора «обострение ХОБЛ» эффективность применения КЭАП возрастает с 35 % до 60,6 % ( $p < 0,01$ ), предиктора «ППЭЛ в интервале 0...1» – до 60 % ( $p < 0,01$ ).

4. Динамика ЭС БАТ в ходе проведения двух первых сеансов КЭАП позволяет прогнозировать эффективность применения методики у пациентов, страдающих БА и ХОБЛ. Предложенный нами показатель ППЭЛ позволяет

прогнозировать позитивный эффект КЭАП при БА с чувствительностью 88 %, при ХОБЛ с чувствительностью 86 %.

5. Применение КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, не влияет на частоту, тяжесть и структуру НЯ и СНЯ. Среднее количество случаев НЯ и СНЯ, зарегистрированных при применении КЭАП в лечении БА и ХОБЛ, не превысило  $0,67 \pm 0,08$  и  $0,08 \pm 0,03$  на пациента соответственно. Среди 452 пациентов, получавших КЭАП, зарегистрировано 6 НЯ, вероятно связанных с КЭАП, что составило 1,33 случая на 100 человек. Все НЯ, вероятно связанные с применением КЭАП, были легкой степени тяжести и не потребовали отмены КЭАП.

6. Разработана и апробирована система организации клинических исследований для обоснования применения КЭАП в лечении заболеваний внутренних органов, заключающаяся в проведении последовательных (этапных) исследований по предложенному нами алгоритму и позволяющая дать общую оценку эффективности метода, определить оптимальную тактику стратификации пациентов по ожидаемой эффективности.



## РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. КЭАП рекомендуется применять в комплексном лечении пациентов, имеющих следующие предикторы эффективности: для пациентов, страдающих БА, – аллергическая или смешанная форма заболевания, значение ППЭЛ в пределах от 0 до 1; для пациентов, страдающих ХОБЛ, – обострение заболевания и значение ППЭЛ в пределах от 0 до 1.

2. Для прогнозирования эффективности КЭАП в лечении пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, целесообразно использовать методику оценки ППЭЛ, включающую в себя результаты измерений начального и конечного ЭС БАТ схемы лечения в первых двух сеансах КЭАП. В первую очередь, КЭАП целесообразно включать в комплексную терапию пациентов с величиной ППЭЛ в интервале от 0 до 1. Не рекомендовано применение КЭАП у пациентов с БА и ХОБЛ, имеющих значения ППЭЛ  $<0$ .

3. Для оценки возможности применения КЭАП в лечении пациентов, страдающих заболеваниями внутренних органов, в отношении которых не проведены соответствующие исследования, целесообразно планирование последовательных этапов (Рисунок 46). На первом этапе необходимо провести оценку эффективности КЭАП у случайно отобранных пациентов, страдающих определенным заболеванием. По итогам исследования первого этапа целесообразно проведение оценки влияния на эффективность КЭАП исходных клинических и возрастно-половых параметров. Для проверки полученных данных проводится РКИ (исследование второго этапа). По результатам исследования второго этапа рассчитывается вероятность эффективного применения КЭАП в различных клинических ситуациях.

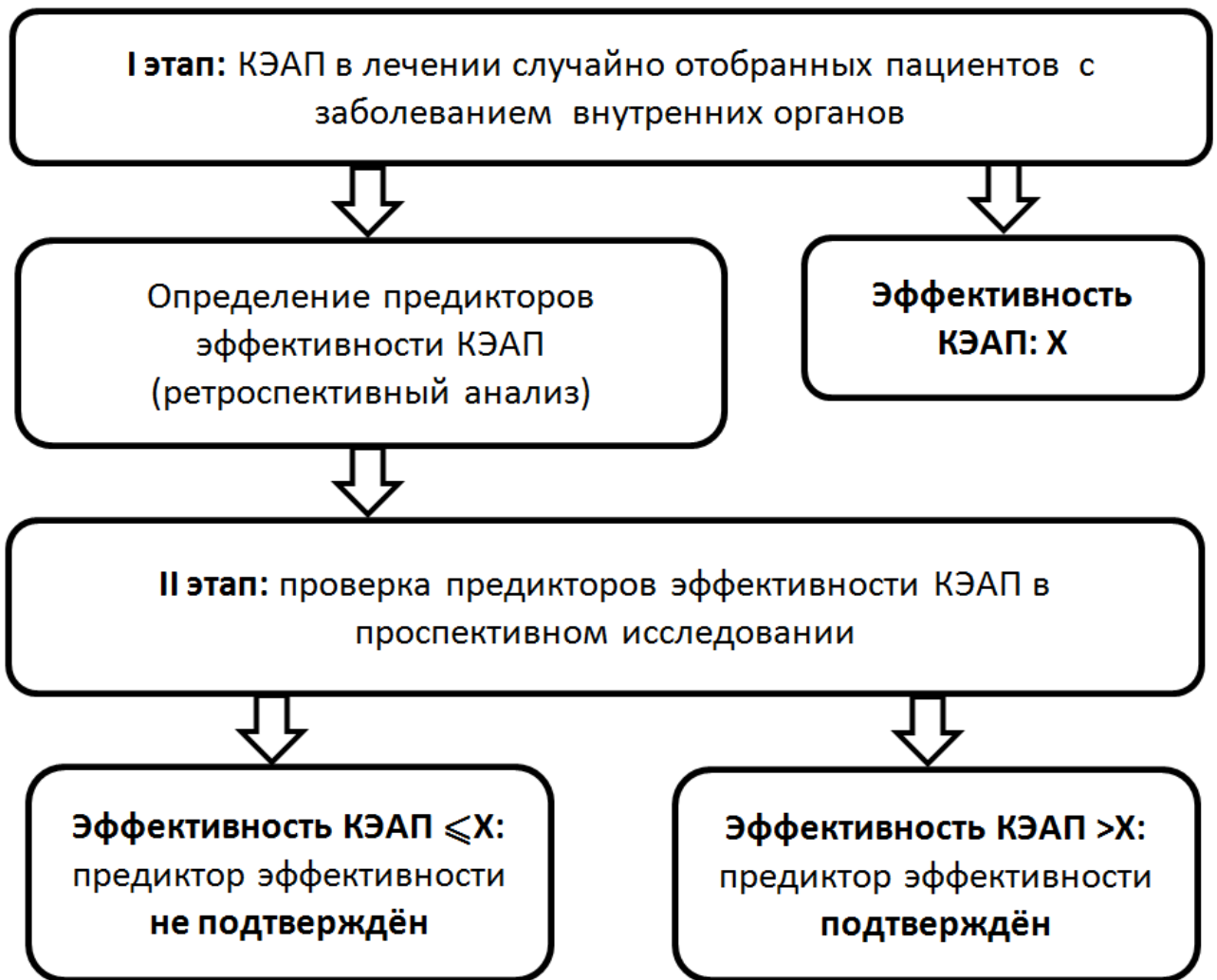


Рисунок 46 – Поиск предикторов эффективности КЭАП в лечении пациентов, страдающих заболеваниями внутренних органов.

Примечания. КЭАП – компьютерная электроакупунктура; X – частота случаев положительной динамики в ответ на применение КЭАП в нестратифицированной популяции пациентов

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов

БА – бронхиальная астма

БАТ – биологически активная точка

ГКС – глюкокортикостероиды

ДДАХ – длительно действующие антихолинергики

ДДБА – длительно действующие  $\beta$ -агонисты

ДМ – доказательная медицина

ЖВС – железы внутренней секреции

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КВЧ-пунктура – облучение акупунктурных точек электромагнитным излучением  
крайне высокой частоты

КДБА –  $\beta$ -агонисты короткого действия

КТ – контрольная точка

КЭАП – компьютерная электроакупунктура

КЭС – компьютерный электропунктурный стимулятор

МВ – малое воздействие

НЯ – нежелательное явление

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду

ППЭЛ – показатель прогнозируемой эффективности лечения

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

сГКС – системные глюкокортикостероиды

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СНЯ – серьезное нежелательное явление

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭАП – электроакупунктура

ЭС – электрическое сопротивление

AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire – Опросник качества жизни при бронхиальной астме

GINA – Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких

mMRC – modified Medical Research Council Dyspnea Scale – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки

TDI – Transition Dyspnea Index – динамический индекс одышки

NO – оксид азота

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии среднетяжелой и тяжелой астмы в России / С.Н. Авдеев, Е.В. Григорьева // Качественная клиническая практика. – 2011. – № 3. – С. 2–7.
2. Авксентьева, М.В. Оценка затрат на лекарственное обеспечение больных бронхиальной астмой при различных схемах поддерживающей терапии / М.В. Авксентьева, О.М. Курбачева // Практическая пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 33–38.
3. Айвазов, В.Н. У–син. «Основы субординантной рефлексотерапии». Новое о древнекитайской теории У–син. / В.Н. Айвазов, Р.Г. Кринчян, Н.В. Айвазов. – Махачкала: Юпитер, 1999. – 327 с.
4. Айсанов, З.Р. Поддержание физической активности – как помочь пациенту с хронической обструктивной болезнью легких? / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю. Стулова // Практическая пульмонология. – 2021. – №2. – С. 18–27.
5. Анаев, Э.Х. Таргетная терапия при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: выбор правильного биологического препарата / Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская, А.С. Белевский // Практическая пульмонология. – 2019. – №3. – С. 15–24.
6. Анализ показателей заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы среди населения Омской области / Н.В. Овсянников, В.А. Ляпин, Н.С. Антонов [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 78–81.
7. Бабов, К.Д. Немедикаментозное лечение в клинике внутренних болезней / К.Д. Бабов, М.А. Блиндер, М.М. Богданов // Киев: Здоров'я, 1995. – 528 с.
8. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ / А.Г. Чучалин, Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 6. – С. 68–77.

9. Баранова, И.А. Современные возможности применения антилейкотриеновых препаратов в лечении бронхиальной астмы у взрослых / И.А. Баранова // – Пульмонология. – 2015. – №1. – С. 91–96.
10. Биличенко, Т.Н. Легочная реабилитация при хронической обструктивной болезни легких (обзор данных рандомизированных клинических исследований, национальных и международных рекомендаций) / Т.Н. Биличенко // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – №5. – С. 26–37.
11. Боголюбов, В.М. Физиотерапия и курортология / В.М. Боголюбов. – М. Бином. – 2020. – 3 т. – 312 с.
12. Боркова, Е.А. Проблемы развития и внедрения инноваций в здравоохранении в России / Е.А. Боркова, Е.А. Наполова, Е.Р. Орлов // Креативная экономика. – Т. 13, № 7. – С. 1495–1502.
13. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 393–447.
14. Визель, А.А. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Медицинский совет. – 2019. – №15. – С. 17–21.
15. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину, или как использовать биомедицинскую литературу для усовершенствования своей практики и исследований / В.В. Власов. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
16. Влияние комплексной реабилитационной терапии на состояние интерферонового статуса у пациентов с бронхиальной астмой / Е.Ю. Барабаш, Е.П. Калинина, Т.А. Гвозденко, О.П. Степанова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 57. – С. 25–29.
17. Водовозов, А. Бронхиальная астма: принципиальные изменения в новом руководстве GINA (2019) / А. Водовозов // Ремедиум. – 2020. – №9. – С. 46–50.
18. Вульф, Х.Р. История развития клинического мышления / Х.Р. Вульф // Междунар. журнал мед. практики. – 2005. – № 1. – С.12–20.

19. Галстян, Г.Р. Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета / Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2014. – № 3. С. 129–133.
20. Геппе, Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. / Н.А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 76–82.
21. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, пересмотр 2011 г.) / под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
22. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2015. – 148 с.
23. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 109 с.
24. Глобальное бремя болезней. Вопросы здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/topics/global\\_burden\\_of\\_disease/ru/](https://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/ru/) (Дата обращения 04.04.2021).
25. Готовский, М.Ю. Магнитотерапия и ее место в современной медицине / М.Ю. Готовский // Традиционная медицина. – 2010. – Т22, №3. С. 4—10.
26. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины: учебное пособие / Т. Гринхальх. – М.: ГЭОТАР–МЕД, 2018. – 336 с.
27. Грязнова, О.И. Обоснование механизмов действия гирудотерапии в комплексном лечении бронхиальной астмы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Грязнова Ольга Игоревна. – М., 2011. – 24 с.
28. Данс, А.Л. Потребность в доказательной медицине и возможность ее внедрения в развивающихся странах / А.Л. Данс, Л.Ф. Данс // Междунар. журнал мед. практики. – 2001. – № 2. – С.24–25.
29. Двойрин, В.В. Методика контролируемых клинических испытаний / В.В. Двойрин, А.А. Клименков – М.: Медицина, 1985. – 143 с.
30. Делюкарлов, К.Х. Философия и человек в век глобальных проблем / К.Х. Делюкарлов. – М.: Дело, 1998. – 96 с.

31. Дискуссионные вопросы терапии хронической обструктивной болезни легких (материалы совета экспертов ДФО от 13.06.2018 г., Владивосток) / В.А. Невзорова, С.Н. Авдеев, Н.М. Кондрашова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – №1. – С. 5–12.
32. Длительность сохраняющейся эффективности терапии моноклональными анти-IgE-антителами на фоне их временной отмены и возможность курсового их применения / Ю.Б. Сучкова, Г.Л. Осипова, Т.Л. Пашкова [и др.] // Пульмонология. – 2011. – №2. – С. 87–91.
33. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе / С.А. Бойцов, А.Е. Демкина, Е.В. Ощепкова, Ю.А. Долгушева – Кардиология. – 2019. – Т.59, № 3. – С. 53–59.
34. Дудченко, Л.Ш. Современное ведение больных бронхиальной астмой (обзор литературы) / Л.Ш. Дудченко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – №4. – С. 77–85.
35. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020–2021) / Ю.А. Карпов, О.Л. Барбараш, А.А. Бощенко [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2021. – № 3. – С. 54–93.
36. Егембердиева, А.А. Роль спирометрии в дифференциальной диагностике астмы и хронической обструктивной болезни легких в практике семейного врача: клинический случай / А.А. Егембердиева // West Kazakhstan Medical Journal. – 2022. – №2. – Р. 97–100.
37. Емельянов, А.В. Тяжелая бронхиальная астма / А.В. Емельянов // Астма и аллергия. – 2013 г. – № 3. – С. 16–20.
38. Емельянов, А.В. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных бронхиальной астмой (лекция) / А.В. Емельянов // РМЖ. – 2018. – № 3. – С. 20–25.
39. Есауленко, И.Э. Эффективность КВЧ-пунктуры в лечении больных смешанной формой бронхиальной астмы / И.Э. Есауленко, А.В. Никитин, О.Л.



- Шаталова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, №1. – С. 70–71.
40. Жмуров, Д.В. Бронхиальная астма / Д.В. Жмуров, М.А. Парфентева, Ю.В. Семенова // Colloquium–journal. – 2020. – №14 (66). – С. 17–23.
41. Зубкова, С.М. Регуляторные возможности физиотерапевтических воздействий / С.М. Зубкова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 4. – С. 4–9.
42. Зырянов, С.К. Фармакоэкономический анализ применения фиксированной комбинации тиотропия бромид и олодатерола в качестве поддерживающей терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации / С.К. Зырянов, И.Н. Дьяков // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – №2. – С. 188–198.
43. Иванова, Е. Клинические рекомендации для урологов: кем, как и для чего они создаются / Е. Иванова // Урология сегодня. – 2009. – №3. – С. 3–4.
44. Ивановский, Б.Г. Инновации в здравоохранении: проблемы эффективности и внедрения / Б.Г. Ивановский // экономические и социальные проблемы России. – 2021. – №2. – С. 143–160.
45. Илларионов, В.Е. Магнитотерапия / В.Е. Илларионов. – М: Либроком, 2009. – 136 с.
46. Ильина, Н.И. Бронхиальная астма: оптимизации лечения и фармакоэпидемиологические аспекты / Н.И. Ильина // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9. № 1. – С. 26–35.
47. Индивидуальный прогноз эффективности применения компьютерной электроакупунктуры при бронхиальной астме / Е.В. Осипова, А.Б. Песков, С.Н. Чумак [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 145–147.
48. Исаханян, Г.С. Гирудотерапия в клинике внутренних болезней / Г.С. Исаханян. – Ереван: Айастан, 1991. – 43 с.

49. Каретникова, В.М. Социально–экономические особенности первичной инвалидности вследствие заболеваний органов дыхания в Иркутской области / В.М. Каретникова, Л.В. Карпова, И.Л. Петрунко // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №7. – С. 177–180.
50. Каримова, А.А. Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы у детей / А.А. Каримова // Экономика и социум. 2021. – №4 – С. 17–20.
51. Качество жизни как проблема в здравоохранении: современные тенденции / Ю.Ф. Лобанов, Е.В. Скударнов, Л.А. Строзенко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5. – С. 235–239.
52. Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, О.В. Коровина [и др.] // Медицинский Совет. – 2015. – № 16. – С. 46–49.
53. Клинические рекомендации. Офтальмология / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. – М.: ГЕОТАР–МЕДИА, 2007. – 332 с.
54. Колбин, А.С. Фармакоэкономическая экспертиза целесообразности применения омализумаба у больных с персистирующей атопической бронхиальной астмой средне тяжелого и тяжелого течения / А.С. Колбин // Фармакоэкономические исследования. Бронхопульмонология. – 2013. – Т. 2. – С. 99–112.
55. Комплексная реабилитация больных бронхиальной астмой / М.В. Антонюк, Е.Е. Минеева, А.В. Юренко [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 63. – С. 16–20.
56. Компьютерная электроakupunktura в лечении бронхиальной астмы и синдрома раздраженного кишечника: зависимость эффектов от параметров электростимуляции / Н.П. Чистякова, М.П. Хохлов, А.Б. Песков и др. // Традиционная медицина. – 2009. - №1. – С.25-29.
57. Костикова, Л.И. Гирудотерапия. Энциклопедия лечения медицинскими пиявками / Л.И. Костикова. – М.: ЭКСМО, 2016. – 512 с.

58. Крамер, Ф. Учебник по электроакупунктуре / Ф. Крамер. – М.: ИМЕДИС, 1995. – 2 т. – 112 с.
59. Криомассаж грудной клетки и сильвинитовая спелеотерапия в комплексной медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой / М.А. Рассулова, И.В. Антонович, Н.С. Айрапетова [и др.] // Пульмонология. – 2011. – №5. – С. 65–70.
60. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология: учебник / В.Г. Кукес. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 1024 с.
61. Кульчицкая, Д.Б. Немедикаментозные методы лечения больных с артериальной гипертензией / Д.Б. Кульчицкая, С.Н. Колбахова // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 97. – №3. – С. 65–68.
62. Левин, А.В. Применение методов рефлексотерапии в лечении гастроэнтерологических заболеваний / А.В. Левин, С.А. Гуров, Н.Ю. Ефремова // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2020. – №4. – С. 20–22.
63. Лечение заболеваний внутренних органов с позиций современных международных рекомендаций и соглашений / С.И.Пиманов, А.Н. Огороков, Е.В. Макаренко, Л.Г. Сапего [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2017. – 308 с.
64. Лещенко, И.В. Возможности контроля бронхиальной астмы на современном уровне. Актуальные проблемы / И.В. Лещенко, М.Б. Лежнина // Consilium Medicum. – 2009. – Экстравыпуск. – С. 2–5.
65. Лопатин, П.В. Биоэтика: учебник / П.В. Лопатин, О.В. Карташова. – М.: Гэотар–Медиа, 2010. – 269 с.
66. Лувсан, Г. Традиционные и современные аспекты восточной медицины. / Г. Лувсан – М.: АО «Московские учебники и Картография», 2000. – 400 с.
67. Лукина, Ю.В. Систематический обзор и мета–анализ: подводные камни методов / Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – №12. – С. 180–185.

68. Максимов, А.В. Лечебное применение магнитных полей / А.В. Максимов, В.В. Кирьянова, М.А. Максимова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – №3. – С. 34–39.
69. Малявин, А.Г. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания / А.Г. Малявин, В.А. Епифанов, И.И. Глазков. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 352 с.
70. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2014. – 1216 с.
71. Медико–социальные аспекты здоровья населения. Современные подходы к профилактике социально значимых заболеваний / С.Н. Пузин, М.А. Шургая, О.Т. Богова [и др.] // Медико–социальная экспертиза и реабилитация. – 2013. – № 3. – С. 3–10.
72. Методические подходы при лечении некоторых «функциональных» заболеваний методом компьютерной электроакупунктуры / А.Б. Песков, И.А. Терехина, М.П. Хохлов, И.Р. Гарафутдинова // Сборник материалов региональной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы современного здравоохранения и экологии». – Ульяновск, 2003. – С. 78–79.
73. Моисеев, В.С. Проблемы и спорные вопросы клинической фармакологии и фармакотерапии / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Терапевтический архив. – 2015. – №8. – С. 4–8.
74. Морокова, Е.А. Формирование здоровьесориентированной идентичности как основа профилактики социально значимых заболеваний. / Е.А. Морокова // В книге: Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности. Материалы II международной научно–практической конференции. – Улан–Удэ. – 2013. – С. 244–247.
75. Москвин, С.В. Методы эффективной лазерной терапии при лечении больных бронхиальной астмой (обзор литературы) / С.В. Москвин, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – №5. – С. 117–148.
76. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379–2005. «Надлежащая клиническая практика». [Электронный ресурс]. URL:

<https://docs.cntd.ru/document/1200041147?ysclid=lh1k9jzl3u964404515> (Дата обращения 15.12.2022).

77. Немедикаментозные методы лечения в пульмонологии / Г.Г. Прозорова, О.В. Фатеева, Л.В. Трибунцева [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, №6. – С. 76–82.

78. Ненашев, М.Н. Безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы / М.Н. Ненашев // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 113–120.

79. Ненашева, Н.М. Как упростить режим терапии бронхиальной астмы и улучшить контроль? / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2019. – №2. – С. 8–11.

80. Ненашева, Н.М. Режим единого ингалятора в ступенчатой терапии бронхиальной астмы: изменения GINA 2014. / Н.М. Ненашева // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 83–92.

81. Неповинных, Л.А. Современное отношение населения к немедикаментозным методам лечения заболеваний / Л.А. Неповинных // E-Scio. – 2022. – №4. – С. 530–535.

82. Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы / Н.В. Овсянников, О.А. Билевич, Л.М. Зинченко, Е.А. Козлова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – №4. – С. 63–68.

83. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ – фокус на пролонгированные М-холинолитики / К.А. Зыков, О.Ю. Агапова, В.Б. Бейлина [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 25. – С. 1836–1842.

84. Овсянников, Е.С. Оценка эффективности программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е.С. Овсянников, А.В. Будневский, Я.С. Шкатова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – №3. – С. 63–70.

85. Патент № RU 2384294 С1 Российская Федерация, А61В 5/053. А61Н 39/00. А61Н 1/32. Способ прогнозирования эффективности лечения бронхиальной

астмы методом компьютерной электроакупунктуры: №2008144071/14 : заявл. 05.11.2008 : опубл. 20.03.2010 / Песков А.Б., Стучебников В.М., Хохлов М.П., Осипова Е.В. ; заявитель Закрытое акционерное общество «Микроэлектронные датчики и устройства». – 6 с.

86. Патологические основы современной фармакотерапии // Е.В. Щетинин, В.А. Батурин, М.Ю. Вафиади, С.П. Милосердова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – №1. – С. 101–104.

87. Перспективы лечения бронхиальной астмы с использованием малых интерферирующих РНК / Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, В.В. Высочинская [и др.] // Пульмонология. – 2012. – №4. – С. 100–105.

88. Песиков, Я.С. Атлас клинической ауркулотерапии / Я. С. Песиков, С. Я. Рыбалко. – М.: Медицина, 2000. – 254 с.

89. Песков, А.Б. Доказательные подходы к применению «малых воздействий» в клинике внутренних болезней : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.05 / Песков Андрей Борисович. Ульяновск, 2005. – 256 с.

90. Песков, А.Б. Компьютерная электроакупунктура в лечении бронхиальной астмы: клинко-экономическая эффективность / А.Б. Песков, М.П. Хохлов, И.Р. Керова // Традиционная медицина. – 2010. - №1. – С.21-26.

91. Песков, А.Б. Оценка эффективности «малых воздействий» в клинике внутренних болезней / А.Б. Песков, Е.И. Маевский, М.Л. Учитель. – Ульяновск: УлГУ, 2006. – 201 с.

92. Петров, В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер–класс: учебник / В.И. Петров – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 880 с.

93. Петровский, В.Ф. Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы / В.Ф. Петровский, Л.М. Огородова // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 84–89.

94. Постановление Правительства РФ от 28.12.2012 № 1472 «О внесении изменений в федеральную целевую программу «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2012 годы) // [Электронный

ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/70292630/?ysclid=lg170echf3937192535> (дата обращения 11.10.2021).

95. Приверженность фармакотерапии сердечно–сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса / С.Б. Фитилев, А.В.Возжаев, И.И. Шкробнева [и др.] // Качественная клиническая практика. — 2019. — №4. — С. 66—80.

96. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 октября 1992 г. № 277 «О создании системы медицинских стандартов (нормативов) по оказанию медицинской помощи населению Российской Федерации» // [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/4120366/?ysclid=lf5avr8gne712867884> (дата обращения 11.10.2021).

97. Применение гирудорефлексотерапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой / О.Г. Бугровецкая, А.Г. Евдокимова, О.И. Грязнова, Н.Ф. Ржаницына // Аспирант и соискатель. – 2010. – №6. – С. 104–111.

98. Применение гирудотерапии в геронтологической практике / В.А. Жернов, С.В. Арсенин, О.А. Штылева [и др.] // В книге: Традиц. методы лечения в геронтологии. Материалы научно–практической конференции. – Москва. – 2001. – С. 88–89.

99. Проблемы приверженности лекарственной терапии в медицинской реабилитации / А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, Е.В.Мельникова, Г.Е. Иванова // Доктор.Ру. – 2017. – № 11. – С. 19–26.

100. Проблемы раннего выявления бронхообструктивной патологии у кардиологических больных. Обзор специализированных респираторных опросников и особенностей их применения у пациентов с сочетанной сердечно–сосудистой и бронхообструктивной патологией / А.А. Климова, Л.Г. Амбатьелло, Е.В. Смолякова [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т.15, №1. – С. 38–44.

101. Прогноз социально–экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, Д.К. Муканеева [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 507–516.

102. Продолжительность последствий некоторых эффектов компьютерной электроакупунктуры при лечении бронхиальной астмы / А.Б. Песков, Е.И. Маевский, О Хан До, М.П. Хохлов // Рефлексотерапия. – 2006. – №2. – С.44–47.
103. Пунин, Д.А. Информативность вопросников САТ и mMRC у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии сердечно-сосудистой патологии / Д.А. Пунин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – №3. – С. 99–106.
104. Путило, Н.В. Роль клинических рекомендаций в организации оказания медицинской помощи / Н.В. Путило, В.С. Маличенко // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – №2. – С. 331–338.
105. Реабилитация при заболеваниях сердца и суставов / С.М. Носков, В.А. Маргазин, А.Н. Шкробко [и др.]. - М.: ГЭОТАР–Медиа; 2010. – 640 с.
106. Реброва, О.Ю. О трех способах подготовки клинических рекомендаций. Инструменты ADAPTE и AGREE GRS / О.Ю. Реброва // Проблемы эндокринологии. – 2019. – №3. – С. 197–203.
107. Рекомендации глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких – GOLD 2020 И COVID–19 / И.Г. Ульченко, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – №3. – С. 63–73.
108. Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. – М., 2021. – 114 с. [Электронный ресурс]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2) (Дата обращения 15.12.2022).
109. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). – М., 2021. – 91 с. [Электронный ресурс]. URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2021.pdf?ysclid=1h1kn5dnfa631391205](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf?ysclid=1h1kn5dnfa631391205) (Дата обращения 15.12.2022).



110. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2013 // [Электронный ресурс] URL: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013\(3\).pdf?ysclid=lf5bi7uh8e781545280](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013(3).pdf?ysclid=lf5bi7uh8e781545280) (Дата обращения 15.12.2022).
111. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–54.
112. Рудакова, А.В. Фармакоэкономические аспекты комбинированной терапии бронхиальной астмы / А.В. Рудакова // Фармакоэкономика. – 2010. – № 1. – С. 47–51.
113. Румянцева, Е.Е. Эффективность применения рефлексотерапии в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей / Е.Е. Румянцева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – №6. – С. 28–37.
114. Савинов, В.А. Гирудотерапия / В.А. Савинов. – М.: Медицина, 2004. – 218 с.
115. Самосюк, И.З. Акупунктура: монография / И.З. Самосюк, В.П. Лысенюк. – М: АСТ – пресс Книга, 2004. – 526 с.
116. Самосюк, И.З. Акупунктура: энциклопедия / И.З. Самосюк, В.П. Лысенюк. – Киев: Украинская энциклопедия, 1994. – 541 с.
117. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: отчет по исследованию / под. ред. В.В. Омеляновского. – М.: РБОФ «Качество жизни», 2010. – 15 с.
118. Сочетание бронхиальной астмы и ГЭРБ / Л.В. Коршунова, О.М. Урясьев, Н.П. Фоменко, Ю.Б. Урясьев // Земской врач. – 2015. – №1. – С. 24–27.
119. Сочетанное влияние мультиморбидности и повышенного индекса массы тела на контроль бронхиальной астмы и качество жизни пациентов / Л.В.

Трибунцева, С.Н. Авдеев, А.В. Будневский [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2023. – №1. – С. 37–48.

120. Сравнительная эффективность метаболической терапии при различных формах хронической ишемической болезни сердца / Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.А. Морозова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – №4. – С. 12–19.

121. Срез научных исследований, посвященных рефлексотерапии и традиционной медицине / Л.Г. Агасаров, И.П. Бобровницкий, Ф.К. Фролков [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – №1. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/srez-nauchnyh-issledovaniy-posvyaschennyh-refleksoterapii-i-traditsionnoy-meditsine> (дата обращения 10.11.2022).

122. Табеева, Д.М. Практическое руководство по иглорефлексотерапии: Учебн. пособие / Д.М. Табеева. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 440 с.

123. Табеева, Д.М. Руководство по рефлексотерапии / Д.М. Табеева. – М.: Медицина, 1982. – 560 с.

124. Терапия бронхиальной астмы у детей: ингаляционные глюкокортикостероиды vs антагонисты лейкотриеновых рецепторов (обзор литературы) / А.П. Переверзев, С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова, В.В. Чельцов // Consilium Medicum. – 2018. – №3. – С. 40–44.

125. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с антиоксидантной бальнеотерапией в лечении больных бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением / М.В. Антонюк, У.В. Царева, Т.И. Виткина [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 337, № 9. – С. 57–59.

126. Трушенко, Н.В. Основные принципы применения короткодействующих бронходилататоров при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Н.В. Трушенко // Астма и аллергия. – 2015. – №3. – 25–31.

127. Тяжелая бронхиальная астма: роль и место глюкокортикостероидов / Р.Ф. Хамитов, Л.Ю. Пальмова, З.Н. Якупова, К.Р. Сулбаева // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, приложение 2. – С. 188–193.
128. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. №254 «Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» // [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/?ysclid=ldrc4mbfam20164478> (дата обращения 09.08.2020).
129. Улащик, В.С. Инновационные технологии магнитотерапии / В.С. Улащик // Физиотерапевт. – 2013. – № 3. – С. 51—75.
130. Урясьев, О.М. Физические факторы, применяемые в комплексной терапии бронхиальной астмы с сопутствующей гипертонической болезнью / О.М. Урясьев, И.А. Исаева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – №3. – С. 31–35.
131. Урясьев, О.М. Эффективность магнитотерапии и прерывистой гипокситерапии в комплексном лечении астмой с сопутствующей гипертонической болезнью / О.М. Урясьев, И.А. Исаева // Земский врач. – 2015. – №1. – С. 42–45.
132. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 11–32.
133. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323–ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (дата обращения 17.06.2021).
134. Философия медицины / Ю.Л. Шевченко, С.И. Андреев, В.Н. Ардашев [и др.] – М.: ГЭОТАР–МЕД, 2004. – 480 с.
135. Философский энциклопедический словарь / Под ред. Л.Ф. Ильичева, П.Н. Федосеева, С.М. Ковалева, В.Г. Панова. – М.: Советская энциклопедия, 1983. – 840 с.

136. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
137. Хроническая болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня / А.С. Белевский, А.А. Визель, С.К. Зярянов [и др.] // Практическая пульмонология. – 2015. – №3. – С. 18 – 22.
138. Чекрыгин, В.Э. Теоретические основы метода магнитотерапии / В.Э. Чекрыгин // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2009. – Тематический выпуск. – С. 87–93.
139. Чжу Янь Достижения древнекитайской медицины / Чжу Янь. – М.: Медгиз, 1958. – 87 с.
140. Чикина, С.Ю. Комбинация вилантерол / флутиказона фууроат (релвар Элипта) при бронхиальной астме: обзор клинических исследований / С.Ю. Чикина // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, №5. – С. 622–627.
141. Чойжинимаева, С.Г. Комплексное восстановительное лечение и коррекция течения бронхиальной астмы неинвазивными методами традиционной медицины : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.51 / Чойжинимаева Светлана Галсановна. – М., 2005. – 22 с.
142. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин. – М.: Рус. врач, 2001. – 143 с.
143. Чучалин, А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / А.Г. Чучалин – М.: Литтерра, 2013. – 872 с.
144. Шарипова, Н.С. Медико–социальный аспект или заболевание бронхиальной астмы / Н.С. Шарипова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10. – С. 101–104.
145. Шихнебиев, Д.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: современное состояние проблемы / Д.А. Шихнебиев // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – №3. – С. 5–11.
146. Школа здоровья для пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.И. Кузнецов, Е.С. Кашина, Л.А. Лазарева [и др.] // Известия Самарского научного

центра российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико–биологические науки. – 2014. – Т. 16, №5–4. – С. 1511–1513.

147. Шпигель, А.С. Доказательная медицина. Перспективы для гомотоксикологии / А.С. Шпигель. – М.: Арнебия. – 2004. – 224 с.

148. Шульженко, Л.В. Эффективность и безопасность агонистов В2–адренорецепторов ультрадлинного действия / Л.В. Шульженко, Е.В. Болотова // Пульмонология. – 2014. – №4. – С. 113–118.

149. Экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба / И.С. Крысанов, В.С. Крысанова, О.И. Карпов, В.Ю. Ермакова // Качественная клиническая практика. – 2020. – №3. – С. 15–26.

150. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, З.М. Мержоева [и др.] Терапевтический архив. – 2019. – № 91. – С. 144–152.

151. Эффективность действия импульсного магнитного поля на иммунологические показатели у больных бронхиальной астмой / О.П. Степанова, Т.А. Гвозденко, О.Н. Фотина, Е.Ю. Барабаш // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, №6. – С. 110.

152. Эффективность и безопасность пероральных сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2–го типа и сердечно–сосудистыми заболеваниями / Е.И. Макеева, Е.В. Оскола, А.Т. Шубина, Ю.А. Карпов // Альманах клинической медицины.– 2014. – №32. – С. 80–88.

153. Эффективность компьютерной электроакупунктуры в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких / М.И. Сашко, В.Н. Машук, М.П. Хохлов [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – №2. – С. 62–68.

154. Эффективность пелоидотерапии при легкой частично контролируемой бронхиальной астме / Е.Ю. Барабаш, Т.А. Гвозденко, О.В. Переломова, Е.П. Калинина // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – №2. – С. 7–14.

155. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma / A.C. Ferguson, H.P. Van Bever, A.M. Teper [et al.] // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 118–129.
156. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment / B.R. O'Driscoll, E.A. Kay, R.J. Taylor [et al.] // *A. Respir. Med.* – 1992. – Vol. 86. – P. 317–325.
157. A randomized pilot study of acupuncture as an adjunct therapy in adult asthmatic patients / J.Y. Choi, H.J. Jung, J.I. Kim [et al.] // *J. Asthma.* – 2010. – Vol. 47, № 7. – P. 774–780.
158. A randomized, controlled, crossover study in patients with mild and moderate asthma undergoing treatment with traditional Chinese acupuncture / H.J. Pai, R.S. Azevedo, A.L. Braga [et al.] // *CA.Clinics (Sao Paulo).* – 2015. – Vol. 70, № 10. – P. 663–669.
159. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosiniphilis) / H.L. Petsky, C.J. Cates, T.J. Lasserson [et al.] // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – P. 199–208.
160. Access to inhaled corticosteroids is key to improving quality of care for asthma in developing countries / N. Ait-Khaled, D.A. Enarson, K. Bissell, N.E. Billo – *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, № 3. – P. 230–236.
161. Acupoint catgut embedding for asthma in adults: Protocol for a systematic review / X. Lu, X. Wu, X. Wu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977909/> (дата обращения 13.01.2022).
162. Acupuncture for chronic nonspecific low back pain / J. Mu, A.D. Furlan, W.Y. Lam [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 12, № 12. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1002/14651858.CD013814?ysclid=lh0yh3iin7421299970> (дата обращения 24.06.2022).

163. Acupuncture in Patients with Allergic Asthma: A Randomized Pragmatic Trial / B. Brinkhaus, S. Roll, S. Jena [et al.] // *J. Altern. Complement Med.* – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 268–277.
164. Acupuncture Market Share, Size Global Industry Revenue, Business Growth, Demand and Applications Market Research Report to 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.medgadget.com/2019/07/acupuncture-market-global-analysis-size-estimation-industry-share-growth-trend-future-demand-and-leading-players-updates-by-forecast-to-2023.html> (дата обращения 20.03.2023).
165. Acupuncture techniques for COPD: a systematic review / C. Fernández-Jane, J. Vilaro, Y. Fei [et al.] // *BMC Complement Med. Ther.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 138.
166. Acupuncture therapy results in immediate bronchodilating effect in asthma patients / K.A. Chu, Y.C. Wu, Y.M. Ting [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2007. – Vol. 70, № 7. – P. 265–268.
167. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Identification of biologic clusters and their biomarkers / M. Bafadhel, S. McKenna, S. Terry [et al.] // *Am. J. Resp. Ir. Crit. Care Med.* – 2011. – № 184. – P. 662–671.
168. Adcock, I.M. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance / I.M. Adcock, P.J. Barnes // *Chest.* – 2008. – Vol. 134. – P. 394–401.
169. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease / L.J. Walsh, C.A. Wong, J. Osborne [et al.] // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56. – P. 279–284.
170. Ahmet, A. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy / A. Ahmet, H. Kim, S. Spie // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 13.
171. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / J.M. Grossman, R. Gordon, V.K. Ranganath [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2010. – Vol. 62. – P. 1515–1526.

172. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 235–242.
173. Asthma Intervention Research 2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma / M.E. Wechsler, M. Laviolette, A.S. Rubin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132, №6. – P. 1295–1302.
174. Barnes, P.J. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments / P.J. Barnes, S. Pedersen, W.W. Busse // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1–53.
175. Barnes, P.J. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation / P.J. Barnes P.J. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 120. – P. 76–85.
176. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD / G. Brusselle, I.D. Pavord, S. Landis [et al.] // *Respir. Med.* – 2018. – Vol. 138. – P. 21–31.
177. Blood eosinophils poorly correlate with sputum eosinophils, and have few associations with spirometry, clinical and quantitated computed tomography measures compared to sputum eosinophils in the SPIROMICS cohort / A.T. Hastie, N.E. Alexis, C. Doerschuk [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193. – P. 956–967.
178. Bruurs, M.L. The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: a systematic review of the literature / M.L. Bruurs, L.J. van der Giessen, H. Moed // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, № 4. – P. 483–494.
179. Buhl, R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma / R. Buhl // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – P. 518–526.
180. Can guideline defined asthma control be achieved? / E. Bateman, H. Bousley, J. Bousquet [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 836–844.
181. Chauhan, B.F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and or chronic asthma in adults and children [Электронный ресурс] / B.F. Chauhan, F.M. Ducharme // *Cochrane Database Syst.*



- Rev. – 2012. – Vol. 16, №5, CD002314. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592685/> (дата обращения 21.01.2023).
182. Chuchalin, A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. Antonov // *International Journal of COPD*. – 2014. – № 9. – P. 963–974.
183. Chung, K.F. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient / K.F. Chung // *Lancet Respir. Med.* – 2013. – Vol. 1. – P. 639–652.
184. Clapham, J.C. Sixty Years of Drug Discovery for Type 2 Diabetes: Where Are We Now? / J.C. Clapham // *Methods Mol. Biol.* – 2020. – Vol. 2076. – P. 1–30.
185. Clinical characteristics of eosinophilic COPD versus COPD patients with a history of asthma / U. Kolsum, A. Ravi, P. Hitchen [et al.] // *Resp. Res.* – 2017. – Vol. 18. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28446172/> (дата обращения 15.03.2023).
186. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Haldar, I.D. Pavord, D.E. Shaw [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 218–224.
187. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma / A. Deykin, M.E. Wechsler, H.A. Boushey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, № 3. – P. 228–234.
188. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial / F. Maltais, J. Ostinelli, J. Bourbeau [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 5. – P. 698–703.
189. Corren, J. Lebrikizumab in treatment of adults with asthma / J. Corren, R.F. Lemanske, N.A. Hanania // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1088–1098.
190. Dahl, R. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms / R. Dahl, B.B. Larsen, P. Venge // *Respir. Med.* – 2002. – Vol. 96. – P. 432–438.
191. Demographic and Clinical Characteristics of COPD Patients at Different Blood Eosinophil Levels in the UK Clinical Practice Research Datalink / S. Landis, R.

Suruki, J. Maskell [et al.] // *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 177–184.

192. Differences in physical activity according to mMRC grade in patients with COPD / A. Hayata, Y. Minakata, K. Matsunaga [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 2203–2208.

193. Drazen, J.M. Asthma: the paradox of heterogeneity / J.M. Drazen // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – P. 1200–1201.

194. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: an updated guide / G. Altissimi, A. Colizza, G. Cianfrone [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 24, № 15. – P. 7946–7952.

195. Dual bronchodilatation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study / D.A. Mahler, M. Decramer, A. D'Urzo [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43, № 6. – P. 1599–1609.

196. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial / R.A. Pauwels, S. Pedersen, W.W. Busse [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1071–1076.

197. Effect of Acupuncture in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial / L. Pei, H. Geng, J. Guo [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2020. – Vol. 95, № 8. – P. 1671–1683.

198. Effect of cognitive behavior therapy combined with exercise intervention on the cognitive bias and coping styles of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients / S.R. Zhao, X.M. Ni, X.A. Zhang, H. Tian // *World J. Clin. Cases*. – 2019. – Vol. 7, № 21. – C. 3446–3462.

199. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma / O. Selroos, A. Pietinalho, A.B. Lofroos, H. Riska // *Chest*. – 1995. – Vol. 108. – P. 1228–1234.

200. Effectiveness and safety of acupuncture for angina pectoris: An overview of systematic reviews / W.C. Qi, H.J. Fu, R.R. Sun [et al.] // *Integr. Med. Res.* – 2022. – Vol. 11, № 3. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.researchgate.net/publication/359784864\\_Effectiveness\\_and\\_Safety\\_of\\_](https://www.researchgate.net/publication/359784864_Effectiveness_and_Safety_of_)

Acupuncture\_for\_Angina\_Pectoris\_An\_Overview\_of\_Systematic\_Reviews (дата обращения 01.02.2023).

201. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER–1 and LUSTER–2): two phase 3 randomised controlled trials / C.E. Brightling, M. Gaga, H. Inoue [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 43–56.

202. Efficacy and Safety of Acupuncture for Essential Hypertension: A Meta–Analysis / H. Chen, F.E. Shen, X.D. Tan [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 2946–2969.

203. Efficacy of acupuncture for chronic asthma: study protocol for a randomized controlled trial / L.M. Yin, Y. Wang, L. Fan [et al.] // *Trials.* – 2015. – Vol. 23, № 16. – P. 424.

204. Efficacy of combination of tiotropium/olodaterol in patients with copd in real clinical practice / K.D. Dmytriiev, Y.M. Mostovoy, O. Dobrovanov, N.S. Slepchenko // *Wiad. Lek.* – 2022. – Vol. 75, № 12. – P. 2953–2957.

205. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on highdose inhaled steroids / R.N. Rivington, L.P. Boulet, J. Cote [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 325–332.

206. Electroacupuncture for post stroke cognitive impairment: a systematic review and Meta–analyses / J. Zhan, X. Wang, N. Cheng, F. Tan // *Zhongguo Zhen Jiu.* – 2017. – Vol. 12, № 37. – P. 1119–1125.

207. Electroacupuncture is Beneficial for Primary Dysmenorrhea: The Evidence from Meta–Analysis of Randomized Controlled Trials / S.Y. Yu, Z.T. Lv, Q. Zhang [et al.] // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2017. – № 2. – P. 1–14.

208. Enblom, A. Type and frequency of side effects during PC6 acupuncture: observations from therapists and patients participating in clinical efficacy trials of acupuncture / A. Enblom, A. Johnsson // *Acupunct. Med.* – 2017. – Vol. 35, № 6. – P. 421–429.

209. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics / D. Singh, U. Kolsum, C.E. Brightling [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1697–1700.
210. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies / L. Calzetta, B.L. Ritondo, P. de Marco [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 143–152.
211. Evaluation of the improvement effect of laser acupuncture biostimulation in asthmatic children by exhaled inflammatory biomarker level of nitric oxide / O.A. Dabbous, M.M. Soliman, N.H. Mohamed [et.al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 53–59.
212. Fitzgerald, J.M. The impact of asthma guidelines / J.M. Fitzgerald, B.S. Quon // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9743. – P. 751–753.
213. Fluticasone furoate/vilanterol 100–25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial / E.R. Bleeker, J. Lötval, P.M. O'Byrne [et al.] // *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 553–561.
214. Fluticasone propionate / salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast / H.S. Nelson, W.W. Busse, E. Kerwin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 106, № 6. – P. 1088–1095.
215. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (Updated 2015) // [Электронный ресурс]. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf) (дата обращения 20.07.2022).
216. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (Updated 2014) // [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf> (дата обращения 22.09.2022).
217. Gavarret, J. Principes generaux de statistique medicale / J. Gavarret. – Paris, 1840. – 376 p.

218. Gibson, P.G. Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for Asthma Treatment Algorithm studies / P.G. Gibson // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 39. – P. 478–490.
219. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2006. [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2006-GINA.pdf> (дата обращения 02.04.2022).
220. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380 (9859), – P. 2095–2128.
221. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes / H.K. Reddel, L.B. Bacharier, E.D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. – Vol. 205, № 1. – P. 17–35.
222. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (дата обращения 02.04.2022).
223. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015 // [Электронный ресурс]. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf) (дата обращения 02.04.2022).
224. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (дата обращения 02.04.2022).
225. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. [Электронный ресурс]. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/06/GINA-2020-full-report-tracked\\_final-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/06/GINA-2020-full-report-tracked_final-WMS.pdf) (дата обращения 02.04.2022).

226. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения 02.04.2022).
227. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://goldcopd.org/archived-reports/> (дата обращения 30.03.2023).
228. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease (Update 2015) // [Электронный ресурс]. URL: [http://neumo-argentina.org/images/guias\\_consensos/gold\\_2015.pdf](http://neumo-argentina.org/images/guias_consensos/gold_2015.pdf) (дата обращения 02.04.2022).
229. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.6-FINAL-08Nov2018-wms.pdf> (дата обращения 02.04.2022).
230. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. – [Электронный ресурс]. URL: <https://goldcopd.org/copd-diagnosis-management-glance-desk-reference-2016/> (дата обращения 02.04.2022).
231. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary / C. F. Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 195, № 5. – P. 557–582.
232. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on effects and management / B. Buehring, R. Viswanathan, N. Binkley, W. Busse // Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 132. – P. 1019–1030.
233. Go, G.Y. Effects of Auricular Acupressure on Women With Irritable Bowel Syndrome / G.Y. Go // Park Gastroenterol Nurs. – 2020. – Vol. 43, № 2. – 24–34.

234. Greenhalgh, T. *How to Read a Paper: The Basic of Evidence-Based Medicine* / T. Greenhalgh. – West Sussex, UK: Wiley Blackwell. – 2010. – 256 p.
235. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children / S. Pedersen, J. Warner, U. Wahn [et al.] // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 109. – P. 92.
236. Guidelines for the management of work-related asthma / X. Baur, T. Sigsgaard, T.B. Aasen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39. – P. 529–545.
237. *How to Teach Evidence-Based Medicine* / D.L. Sackett, W.S. Richardson, W. Rosenberg [et al.]. – New York: Churchill Livingstone, 2000. – 261 p.
238. Ifrim Chen, F. Acupuncture and the retrospect of its modern research / F. Ifrim Chen, A.D. Antochi, A.G. Barbilian // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2019. – Vol. 60, № 2. – P. 411–418.
239. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement / C. Begg, M. Cho, S. Eastwood [et al.] // *DF.JAMA*. – 1996. – Vol. 276, № 8. – P. 637–639.
240. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis / M. Cazzola, L. Calzetta, C. Page [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2015. – Vol. 24. – P. 451–461.
241. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma [Электронный ресурс] / J.P. Guevara, F.M. Ducharme, R. Keren [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 19, № 2, CD003558. URL: [https://www.researchgate.net/publication/314046709\\_Inhaled\\_corticosteroids\\_versus\\_sodium\\_cromoglycate\\_in\\_children\\_and\\_adults\\_with\\_asthma](https://www.researchgate.net/publication/314046709_Inhaled_corticosteroids_versus_sodium_cromoglycate_in_children_and_adults_with_asthma) (дата обращения 12.12.2022).
242. International Conference on Harmonisation. Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group / *Stat. Med.* – 1999. – Vol. 18, № 15. – P. 1905–1942.

243. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K.F. Chung, S.E. Wenzel, J.L. Brozek [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – № 43. – P. 343–373.
244. Kelly, H.W. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids / H.W. Kelly, H.S. Nelson // *Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 112, № 3. – P. 469–478.
245. Kinetic mechanism of electroacupuncture for stair climbing in knee osteoarthritis patients / X. Wang, X. Xie, M. Hou [et al.] // *Zhongguo Zhen Jiu.* – 2017. – Vol. 12, № 37. – P. 1027–1034.
246. Long-term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial / K.R. Chapman, J.R. Hurst, S.M. Frent [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198. – P. 329–339.
247. Louis, P.C.A. Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires / P.C.A. Louis – Paris, 1835. – 122 p.
248. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial / P.M. O’Byrne, P.J. Barnes, R. Rodriguez-Roisin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 8. – P. 1392–1397.
249. Lu, G. *Celestial Lancets: A History and Rationale of Acupuncture and Moxa* / G. Lu, J. Needham, V. Lo. – Psychology Press, 2002, – 427 p.
250. Meta-Analysis of Electroacupuncture in Cardiac Anesthesia and Intensive Care / S. Asmussen, R. Przkora, D.M. Maybauer [et al.] // *J. Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 34, № 8. – P. 652–661.
251. Modulation of allergen-induced bronchoconstriction by fluticasone furoate and vilanterol alone or in combination / A. Oliver, L. Bjermer, D. Quinn [et al.] // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68, № 9. – P. 1136–1142.
252. Monoclonal antibodies in the management of asthma: Dead ends, current status and future perspectives / G. Kardas, M. Panek, P. Kuna [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.983852/full> (дата обращения 03.03.2023).



253. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? / V.M. McDonald, I. Higgins, L.G. Wood, P.G. Gibson // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68, № 7. – P. 691–694.
254. Nurwati, I. Acupuncture for Asthma: Its Potential Significance in Clinical Practice / I. Nurwati, M. Muthmainah, K.N. Huda // *Med. Acupunct.* – 2020. – Vol. 32, № 5. – P. 272–279.
255. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo–controlled trial / S. Nourira, S. Marghli, M. Belghith [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 2020–2025.
256. Oncedaily fluticasone furoate (FF) / vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone / E.D. Bateman, P.M. O'Byrne, W.W. Busse [et al.] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, № 4. – P. 312–319.
257. Once–daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma / P.M. O'Byrne, E.R. Bleeker, E.D. Bateman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014.– Vol. 43, № 3. – P. 773–782.
258. Once–Daily Single–Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD // D.A. Lipson, F. Barnhart, N. Brealey [et al.] // *NEJM*. – 2018. – Vol. 378. – P. 1671–1680.
259. Overview of systematic review on acupoint application for bronchial asthma / L.Z. Liu, L.J. Wang, Y.T. Fei, W.Z. Ma // *Zhen Ci Yan Jiu*. – 2020 – Vol. 45, № 6. – P. 495–503.
260. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD / N.A. Negewo, V.M. McDonald, K.J. Baines [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1495–1504.
261. Personalized medicine for patients with COPD: where are we? / F.M. Franssen, P. Alter, N. Bar [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 1465–1484.

262. Phantom acupuncture: dissociating somatosensory and cognitive/affective components of acupuncture stimulation with a novel form of placebo acupuncture / J. Lee, V. Napadow, J. Kim [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 8. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25101637/> (дата обращения 18.04.2021).
263. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled  $\beta_2$ adrenoceptor agonist exerting a 24 hour long duration of action in pre clinical models / T. Bouyssou, P. Casarosa, E. Naline [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* // 2010. – Vol. 334. – P. 53–62.
264. *Philosophy of Medicine: an Introduction*, Blackwell Scientific Publications / R. Henrik, H.R. Wulff, S.A. Pedersen, R. Rosenberg – Oxford, 1986. – 222 p.
265. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial / A. Bruton, A. Lee, L. Yardley [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 19–28.
266. Rabe, K. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study / K. Rabe, P. Vermeire, J. Soriano, W. Maier // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – P. 802–807.
267. Rachelefsky, G.S. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from a meta-analysis / G.S. Rachelefsky, Y. Liao, R. Faruqi // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – Vol. 98, № 3. – P. 225–238.
268. Rapid Onset of the Effects of Combined Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Electroacupuncture on Primary Depression: A Meta-Analysis / Y. Zhang, S.S. Qu, J.P. Zhang [et al.] // *J. Altern. Complement. Med.* – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 1–8.
269. Rehman, A. Prevalence of asthma and its management: A review / A. Rehman, F. Amin, S. Sadeeqa // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 68, № 12. – P. 1823–1827.
270. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial / T.L. Griffiths, M.L. Burr, I.A. Campbell [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 362–368.

271. Rodrigo, G.J. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review / G.J. Rodrigo, H. Neffen, J.A. Castro-Rodriguez // *Chest.* – 2011. – Vol. 139. – P. 28–35.
272. Roland, N.J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature / N.J. Roland, R.K. Bhalla, J. Earis // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 213–219.
273. Role of Acupuncture in the Treatment of COPD: An Overview of Systematic Reviews / L. Chun, X. Li, Z. Feng [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1079–1092.
274. Safety of Thread Embedding Acupuncture Therapy: A Systematic Review / J.J. Huang, J.Q. Liang, X.K. Xu [et al.] // *Chin. J. Integr. Med.* – 2021. – Vol. 27, № 12. – P. 947–955.
275. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy / J.E. Fish, E. Israel, J.J. Murray [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 120, № 2. – P. 423–430.
276. Selroos, O. Effect of disease duration on dose–response of inhaled budesonide in asthma / O. Selroos // *Respir. Med.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1065–1072.
277. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma / S.R. Wilson, P. Strub, A.S. Buist [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 566–577.
278. Sharek, P.J. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis / P.J. Sharek, D.A. Bergman // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 106. – P. 8.
279. Simpson, J.L. Alternatives to induced sputum for identifying inflammatory subtypes of asthma / J.L. Simpson, M. Bafadhel // *Respirology.* – 2017. – Vol. 22, № 4. – P. 624–625.
280. Spengler, M. Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus: a postmarketing surveillance study / M. Spengler, H. Schmitz, H. Landen // *Clin. Drug Investig.* – 2005. – Vol. 25, № 10. – P. 651–659.

281. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis / M. Miravittles, F. Kruesmann, D. Haverstock [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39, № 6. – P. 1354–1360.
282. Sridhar, A.V. Nedocromil sodium for chronic asthma in children [Электронный ресурс] / A.V. Sridhar, M. McKean // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 19, №3, CD004108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856028/> (дата обращения 16.11.2022).
283. Standardizing therapeutic parameters of acupuncture for pain suppression in rats: preliminary study / S. Yeo, H. Lim, I. Choe [et al.] // *BMC Complement Altern. Med.* – 2014, Vol. 14, № 25. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24422783/> (дата обращения 18.07.2022).
284. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation / Medical Research Council // *Brit. Med J.* – 1948. – Vol. 2. – P.769–782.
285. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1054–1063.
286. The cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and economic evaluation / J. Dretzke, B. Deirdre, D. Chirag [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2015. – V19, №81. – P 1–7.
287. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma / J. Bousquet, P. Cabrer, N. Berkman [et al.] // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60. – P. 302–308.
288. The global asthma report 2011. Paris, France: The International Union against tuberculosis and lung disease, 2011. // [Электронный ресурс] URL: [https://globalasthmareport.org/2011/Global\\_Asthma\\_Report\\_2011.pdf](https://globalasthmareport.org/2011/Global_Asthma_Report_2011.pdf) (дата обращения 03.04.2022).

289. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.globalasthmareport.org/index.html> (дата обращения 03.04.2022).
290. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Global Initiative for Asthma (GINA) Program / M. Masoli, D. Fabian, S. Holt, R. Beasley // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, № 5. – P. 469–478.
291. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma / W.W. Busse, S. Pedersen, R.A. Pauwels [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 1167–1174.
292. The salmeterol / fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma / N. Ringdal, A. Eliraz, R. Pruzinec [et al.] // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97, № 3. – P. 234–241.
293. Tsiu, S.J. Theophylline toxicity: update / S.J. Tsiu, T.H. Self, R. Burns // *Ann. Allergy*. – 1990. – Vol. 64. – P. 241–257.
294. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires removal of certain restrictions on the diabetes drug Avandia // [Электронный ресурс] URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-page-fda-requires-removal-certain-restrictions-diabetes-drug-avandia> (дата обращения 03.04.2022).
295. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 926–938.
296. Using Traditional Chinese Medicine to Relieve Asthma Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.H. Wang, C. Chen, M.L. Yeh, J.G. Lin // *Am. J. Chin. Med.* – 2019. – Vol. 47, №8. – P. 1659–1674.
297. Van der Molen, T. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes / T. Van der Molen, M. Cazzola // *Primary Care Respir J.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 101–108.

298. Van Wijk, R.G. Socioeconomic costs of asthma / R.G. van Wijk // Global Atlas Of Asthma / ed. C.A. Akdis, I. Agache. – Published by EAACI, 2013. – P. 18–20.
299. Wedzicha, JA. Eosinophils as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk: maybe just for some? / J.A. Wedzicha // Am. J. Resp. ir Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 193. – P. 937–938.
300. White, A. A brief history of acupuncture / A. White, E. Ernst // Rheumatology (Oxford). – 2004. – Vol. 43, № 5. – P. 662–663.
301. World Health Organization, 2000. WHO fact sheet no 206. Bronchial asthma. WHO // [Электронный ресурс]. URL: [https://ftpmirror.your.org/pub/misc/cd3wd/1001/\\_mc\\_bronchial\\_asthma\\_fs206\\_unwho\\_en\\_lp\\_136850\\_.pdf](https://ftpmirror.your.org/pub/misc/cd3wd/1001/_mc_bronchial_asthma_fs206_unwho_en_lp_136850_.pdf) (дата обращения 20.12.2022).
302. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) / N. Pearce, N. Апт–Khaled, R. Beasley [et al.] // Thorax. – 2007. – Vol. 62, № 9. – P. 758–766.
303. Xiong, J. Acupuncture Treatment for Cough–Variant Asthma: A Meta–Analysis / J. Xiong, W. Qi, H. Yang [et al.] // Evid. Based Complement Alternat. Med. – 2021. – Vol. 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2021/6694936/> (дата обращения 20.12.2022).
304. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow–up on the Steno–2 randomised trial / P. Gaede, J. Oellgaard, B. Carstensen [et. al.] // Diabetologia. – 2016. – Vol. 59, № 11. – P. 2298 – 2307.
305. Yoga for asthma / Z.Y. Yang, H.B. Zhong, C. Mao [et al.] // Sao Paulo Med. J. – 2016. – Vol. 134, № 4. – P. 368.
306. Yoga for asthma: a systematic review and meta–analysis // H. Cramer, P. Posadzki, G. Dobos, J. Langhorst // J. Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2014. – Vol. 112, № 6. – P. 503–510.

307. Zhou, S.L. Comparison of electroacupuncture and medical treatment for functional constipation: a systematic review and meta-analysis / S.L. Zhou, X.L. Zhang, J.H. Wang // *Acupunct. Med.* – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 324–331.
308. Zhou, W. Effects and mechanisms of acupuncture based on the principle of meridians / W. Zhou, P. Benharash // *J. Acupunct. Meridian Stud.* – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 190–193.