

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ФОСФОЛИПИДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Лисица¹, С.К. Соодаева², И.А. Климанов², С.Е. Михайлов³, А.В. Аверьянов¹

¹ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России

²ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России

³НУЗ "Центральная клиническая больница №1 ОАО "РЖД"

Проведено проспективное, простое слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности ингаляционного введения фосфолипидных частиц у пациентов с бронхиальной астмой. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии предложенного метода терапии на клинический статус и показатели функции внешнего дыхания больных. Клинически значимых нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционное введение фосфолипидов, рандомизированное контролируемое исследование.

PHOSPHOLIPIDS' PARTICLES INHALATION IN THERAPY OF ASTHMA: RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Lisitsa A.V., Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Mihajlov S.E., Averyanov A.V.

The prospective single-blind randomized placebo-controlled study was performed.

The aim of the study was to investigate the effectiveness and safety of phospholipids' particles inhalation in patients with bronchial asthma. The results obtained demonstrate the statistically significant improvements both in clinical status and lung function tests. No any clinically significant adverse events were registered.

Key words: asthma, phospholipids inhalation, randomized controlled study

Введение. Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей, которое характеризуется их гиперреактивностью, проявляющейся повторяющимися эпизодами свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, в частности ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с полностью или частично обратимой обструкцией дыхательных путей, купирующейся как самопроизвольно, так и на фоне лечения [1].

Основной целью терапии бронхиальной астмы является достижение и поддержание полного контроля над клиническим течением

болезни. Традиционным и высоко эффективным подходом в достижении вышеуказанной цели является применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (БАДД). Именно эти препараты являются «золотым стандартом» терапии, который в большинстве случаев позволяет достичь контроля над клиническими проявлениями БА [1]. Эффект от такого сочетания препаратов очевиден, поскольку каждый из них обладает хорошо изученными конкретными точками приложения, а их совместное действие вызывает синергизм в отношении подавления симптомов БА.

Доказано, что применение ИГКС для терапии БА приводит к уменьшению симптомов астмы, снижению частоты, количества и степени тяжести обострений; улучшению показателей функции внешнего дыхания; снижению гиперчувствительности дыхательных путей и улучшению контроля воспаления, а также улучшению качества жизни пациентов и снижению смертности от БА [2-5].

БАДД, в свою очередь, представляют собой высокоэффективные средства достижения контроля БА при совместном применении с ИГКС, хотя и не влияют на выраженность воспаления при БА и потому не являются средствами монотерапии. Комбинированная терапия имеет преимущества в лечении, поскольку применение средних доз только ИГКС в меньшей степени способствует достижению контроля заболевания [6]. Добавление БАДД к ежедневному режиму приема ИГКС помогает достижению клинического контроля бронхиальной астмы у большего количества пациентов быстрее и при более низкой дозе ИГКС, чем при приеме одних ингаляционных кортикостероидов [7]. Можно констатировать, что в настоящее время комбинированная терапия ИГКС+БАДД является общепризнанным эталонным способом достижения контроля над клиническими проявлениями БА.

В то же время следует признать, что эффективность данной терапии не является гарантированной. Существуют определенные категории пациентов, у которых терапия комбинацией ИГКС и БАДД ограничена в силу приобретенной или врожденной резистентности рецепторного аппарата к лекарственным лигандам, сопутствующей патологии или развития нежелательных явлений [8]. Этот факт обуславливает необходимость поиска новых патогенетически обоснованных подходов к медикаментозной терапии БА. Одним из таких подходов может стать терапия препаратами, способными восстанавливать биологическую мембрану клеток, поврежденных в ходе процессов воспаления.

Повреждения структуры биомембран и сопряженных с ними мембранных белков (ферментов, рецепторов, транспортных и др.) нарушают нормальное течение многих внутри- и внеклеточных обменных процессов и функционирование клетки в целом [9]. Наиболее универсальным механизмом повреждения клеточных мембран является гиперпродукция актив-

ных форм кислорода и азота (иначе называемых свободными радикалами), часто именуемая «окислительным стрессом». Дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты приводит к окислительному ингибированию активности мембранных ферментов, что усугубляется изменениями физико-химических свойств липидного бислоя [10].

Такие патофизиологические изменения являются одним из важных звеньев патогенетического порочного круга при развитии многих хронических воспалительных заболеваний, в том числе и БА. Следовательно, при восстановлении целостности биомембран, восстанавливается и морфофункциональная целостность клетки, что, в свою очередь, приводит к обрыву каскада воспалительных реакций и обеспечивает реализацию функционального ответа ткани и органа в целом [11]. При этом наиболее универсальным мембранно-репарирующим агентом являются фосфолипиды, которые представляют собой естественный структурообразующий и функциональный компонент всех биомембран [12].

Именно эти предположения и послужили теоретической основой для организации данного исследования.

Дизайн и методы исследования. Положительное влияние ингаляционного введения фосфолипидов на биохимические маркеры оксидативного стресса при обострении бронхиальной астмы уже было показано ранее, однако статистически значимой разницы по клиническим показателям выявлено не было [13].

Поэтому с целью подтвердить, либо опровергнуть возможность получения клинического эффекта при добавлении ингаляционного введения фосфолипидов в комплексную терапию пациентов с БА было проведено клиническое исследование, в которое было включено 58 пациентов: 37 (63,8%) мужчин и 21 (36,2%) женщина. Средний возраст больных составил $67,5 \pm 12,3$ лет.

По дизайну это было проспективное, простое слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Пациенты, соответствующие всем критериям включения/исключения, были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Рандомизация осуществлялась с помощью случайной выборки.

Группа 1 состояла из 30 пациентов, получавших ингаляции фосфолипидного препарата че-

рез компрессорный небулайзер PARI LC plus (компрессор PARI BoyN) 1 раз в сутки в дозе 1250 мг (300 мг фосфолипида) на фоне стандартной базисной терапии БА (ИГКС+БАДД). В группу 2 вошли 28 пациентов, у которых лечение БА проводилось только по традиционной схеме (контроль). В качестве плацебо использовался 5% раствор мальтозы, в качестве фосфолипидного нанолипосомального препарата «Фосфоглив®» производства НИИ БМХ РАМН. Было два основных требования к препарату, попадающему непосредственно в респираторный тракт: сохранение липосомальной структуры и точность дозы. Содержимое флакона растворялось в 10 мл апиrogenной воды для инъекций, и 5 мл полученной суспензии помещалось в камеру небулайзера для ингаляции. Оставшаяся часть хранилась при температуре +2... +40С и использовалась не позднее чем через 24 часа после разведения. Длительность терапии составила 24 недели, количество визитов в клинику – 8. Общая продолжительность исследования составила 3 года (2008-2011 гг.).

Основные критерии включения/исключения в исследование приведены в табл. 1.

Для оценки влияния ингаляционного введения фосфолипидов на клинический статус пациента оценивались нижеперечисленные показатели.

Спирометрия. Исследование функции внешнего дыхания проводилось согласно рекомендациям Европейского Респираторного Общества и Американского Торакального Общества [14] с использованием переносного спирографа Erich Jaeger SpiroPro. На каждом визите измерялся показатель ОФВ₁ и ФЖЕЛ, оценивалась разница в группах до и после начала терапии.

Пикфлоуметрия. Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) проводилось пациентом самостоятельно на протяжении всего периода исследования дважды в день (утром и вечером). Процедуру проводили троекратно и регистрировали на бумажном носителе наилучший показатель, оценивалась разница в группах до и после начала терапии. Использовался механический пикфлоуметр фирмы Clement Clarke Ltd.

Использование β_2 -агонистов короткого действия по потребности регистрировалось на каждом визите в специальном дневнике пациента на бумажном носителе.

Балльная оценка симптомов БА проводилась по трехбалльной шкале, где за «0» прини-

малось отсутствие симптомов в течение дня и/или ночи, за «3» – крайняя степень выраженности признака (кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания).

Количество обострений бронхиальной астмы. В течение 24-недельного периода терапии регистрировалось количество обострений БА в исследуемой популяции, тяжелое обострение БА (согласно определению GINA-2007) считалось серьезным нежелательным явлением, и пациент с таким состоянием подлежал исключению из исследования.

Помимо этого, всем пациентам при каждом визите во время исследования проводилось полное физикальное обследование, оценка показателей жизнедеятельности (АД, ЧСС, АД), а также ЭКГ в 12-ти отведениях, общий и биохимический анализы крови (до начала и после завершения курса терапии). При развитии обострения БА разрешалась любая сопутствующая терапия, согласно рекомендациям GINA-2007.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем оценки значимости различий между исходным и последующими измерениями при помощи парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок (для показателей с нормальным распределением) или при помощи непараметрического критерия Уилкоксона для связанных выборок с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc., USA). Анализ связи признаков проводился с помощью метода регрессионного анализа и использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Доверительная вероятность полагалась равной 95% ($p=0,05$), т.е. различия значений показателей при $p<0,05$ рассматривали как статистически значимые. Все регистрируемые характеристики пациентов, представлены в виде среднего+стандартного отклонения.

Результаты и обсуждение. Одним из важнейших показателей эффективности в данном исследовании было значение ОФВ₁ у пациентов обеих групп до и после курса терапии. Следует сразу отметить, что изначально статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному показателю. Как видно из рис. 1, к концу периода терапии отмечалось достоверное повышение ОФВ₁ в группе пациентов, получавших ингаляции фосфолипидного препарата ($p=0,01$) по сравнению с плацебо.

Прирост данного показателя в основной

Таблица 1

Критерии включения/исключения

Критерии включения	Критерии исключения
1. Взрослые дееспособные мужчины и женщины старше 18 лет. 2. Наличие письменного информированного согласия, полученного от пациента до проведения любых процедур, связанных с исследованием. 3. Диагноз частично контролируемой либо неконтролируемой бронхиальной астмы, установленный согласно руководству GINA версии 2007 года, за 6 месяцев до включения в исследование. 4. Пациенты с объемом форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) от 50 до 80% от должного; отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (форсированная жизненная емкость легких) более 0,7 (70%). 5. Документально подтвержденный положительный тест на обратимость (в течение последних 6 месяцев до включения в исследование), определяемый как $\Delta ОФВ_1 \geq 12\%$ и ≥ 200 мл относительно исходного уровня. 6. Пациенты с бронхиальной астмой, которые уже получали как средство базисной терапии фиксированную комбинацию ИГКС/БАДД (в виде одного комбинированного или нескольких разных ингаляторов), эквивалентную по дозировке сальметеролу/флутиказону 100/500 мкг/день, в неизменной дозе за 3 месяца до включения в исследование. 7. Некурящие или бывшие курильщики с индексом курения менее 5 пачка/лет и бросившие курить в течение как минимум 1 года до включения в исследование. 8. Желание сотрудничать и достаточный комплаенс при выполнении процедур исследования.	1. Беременные или кормящие женщины. 2. Наличие в анамнезе неблагоприятных исходов бронхиальной астмы (например, госпитализации из-за обострения бронхиальной астмы в отделение интенсивной терапии, проведение ИВЛ, жизнеугрожающие состояния). 3. Диагноз хронической обструктивной болезни легких, установленный согласно текущей версии руководства GOLD. 4. Госпитализация из-за обострения бронхиальной астмы в течение 1 месяца перед скрининговым визитом. 5. Инфекция нижних дыхательных путей в течение 1 месяца перед скрининговым визитом. 6. Наличие в анамнезе муковисцидоза, бронхоэктазов, дефицита альфа-1 антитрипсина и рестриктивного легочного процесса. 7. Пациенты, получавшие оральные или парентеральные кортикостероиды в предыдущие 3 месяца перед скрининговым визитом. 8. Установленная или доказанная гиперчувствительность к исследуемому препарату ("Фосфоглив®") или его компонентам. 9. Участие в других клинических исследованиях в течение 1 месяца перед скрининговым визитом. 10. Наличие значимого медицинского анамнеза и/или лечения кардиологических, почечных, неврологических, печеночных, эндокринных, онкологических заболеваний или наличие любых отклонений от нормы лабораторных показателей, которые могут служить показателем клинически значимого заболевания, согласно мнению исследователя.

группе составил 19,5%, в то время как в группе контроля – 11,2%. Общий рост $ОФВ_1$ в обеих группах, продемонстрированный к концу периода лечения, связан, по-видимому, с повышением комплаенса и приверженности лечению у пациентов, включенных в исследование.

Исследование динамики ПСВ зарегистрировало статистически значимое ($p=0,03$) увеличение этого показателя в основной группе на момент завершения терапии (рис. 2).

Очевидно, что полученные данные по дина-

мике ПСВ находятся в тесной взаимосвязи с аналогичными результатами по $ОФВ_1$, что подтверждается путем оценки линейной корреляции признаков. В данном случае коэффициент корреляции составил $r=0,94$ ($p=0,0052$).

Подобная положительная динамика в значениях двух независимо полученных переменных (один параметр определялся врачом-исследователем на визитах в клинику, другой – самостоятельно пациентом) может свидетельствовать о более эффективном подавлении воспа-

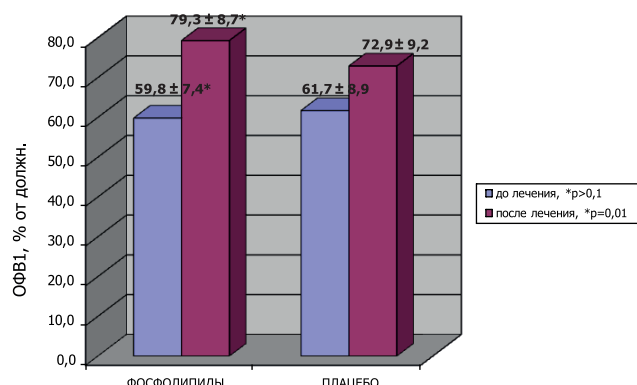


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

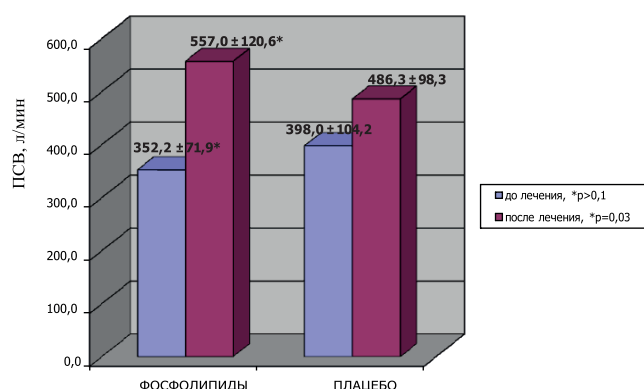


Рис. 2. Динамика ПСВ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

лительного процесса в стенке бронха вследствие ингаляции фосфолипидного препарата. Такие биохимические изменения приводят к снижению степени бронхиальной обструкции, что и отражается в приросте показателей функции внешнего дыхания.

Интересные данные были получены при анализе суточной вариабельности ПСВ (рис. 3).

Общепризнано, что значение этого показателя у пациентов с БА является наиболее информативным из доступных признаков контроля бронхиальной гиперреактивности. До начала терапии в обеих группах этот показатель не превышал 13,5%, что, в общем, не характерно для клинического течения неконтролируемой БА. Более того, после курса проводимой терапии, не было обнаружено не только статистически достоверной разницы между группами, но даже снижения указанного показателя внутри каждой группы. Полученные результаты могут быть обусловлены, в первую очередь,

тем фактом, что все пациенты исходно получали хорошую базисную терапию заболевания и имели определенную степень контроля над симптомами БА. Это подтверждается тем фактом, что процент пациентов с частично контролируемой БА в настоящем исследовании составил 82%, в то время как на неконтролируемую БА пришлось лишь 18%. Помимо этого, в ходе клинических наблюдений было отмечено возрастание вариабельности ПСВ у отдельных больных на фоне развития бронхообструктивного синдрома вследствие контакта с аллерген-специфичными аэрополлютантами, вирусными и бактериальными агентами и др., что свидетельствует о высокой чувствительности этого признака как интегрального показателя развития обострения/потери контроля над симптомами астмы. В то же время, его значимость в плане оценки долгосрочного подавления воспаления на фоне ингаляционной терапии фосфолипидами требует дальнейшего изучения.

Важным показателем общего контроля над течением БА является среднесуточная потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Распространенность применения этих препаратов (сальбутамол, фенотерол) чрезвычайно велика, и даже на фоне базисной терапии ИГКС+БАДД многие пациенты прибегают к дополнительному использованию короткодействующего бронхолитика, что не всегда связано с объективной потребностью. Тем не менее, изначально уровень использования β_2 -агонистов короткого действия был достаточно высок – порядка 4-х ингаляций в сутки. На фоне проводимой терапии было отмечено значительное снижение потребности в β_2 -агонистах коротко-

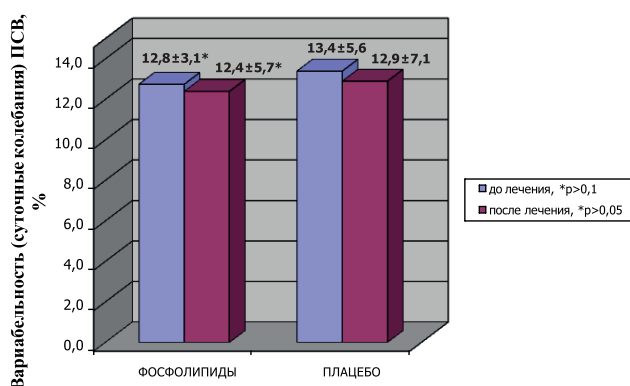


Рис. 3. Вариабельность ПСВ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

го действия, при этом разница между группами была статистически достоверна (рис. 4). Указанная динамика хорошо согласуется с данными, полученными при анализе показателей ОФВ₁ и ПСВ, что свидетельствует о наличии клинико-функциональных параллелей.

Для регистрации симптомов БА использовалась интегральная трехбалльная шкала, в которой общая оценка симптоматики складывалась из суммы отдельных симптомов. Так, общий балл симптомов астмы мог складываться только из одного присутствующего симптома, или из нескольких – разной степени выраженности. Учитывались четыре основных показателя: кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания. Таким образом, максимальная степень тяжести симптомов БА равнялась 12 баллам (все четыре симптома в максимальной степени выраженности), минимальная – 0 баллов.

В настоящем исследовании на фоне проводимой терапии было отмечено статистически значимое снижение показателя балльной оценки симптомов БА у пациентов основной группы (рис. 5).

Анализируя результаты, полученные в ходе оценки клинических показателей симптоматики БА, можно сделать вывод, что ингаляционное введение фосфолипидов оказывает выраженное положительное влияние на клиническую картину в целом, несмотря на то, что механизм действия последних не затрагивает непосредственно конечные патогенетические звенья развития симптомов БА.

Существенным показателем, неразрывно связанным с описанными выше результатами, является время до развития первого обострения БА в двух группах пациентов. В основной группе пациентов это значение составило $72,4 \pm 15,8$ дней, а в группе контроля – $38,9 \pm 16,7$ дней ($p < 0,01$). Полученная статистически достоверная разница свидетельствует о том, что ингаляционное введение фосфолипидов имеет явно выраженное преимущество по сравнению с традиционной схемой терапии. Помимо этого, через 6 месяцев терапии частота развития одного и более обострений была ниже в группе пациентов, получавших исследуемое лечение (32,3 и 57,6% соответственно; $p = 0,45$), а развитие тяжелых и среднетяжелых обострений у получавших ингаляции фосфолипидного препарата наблюдалось реже, чем в контрольной группе (63,2 и 87,7% соответственно; $p < 0,001$). Данные, полу-

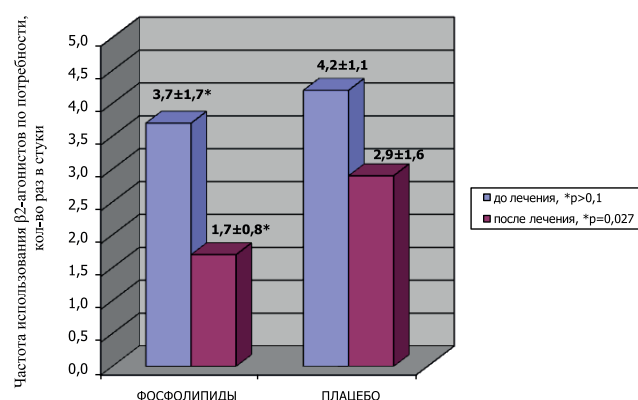


Рис. 4. Частота использования β_2 -агонистов короткого действия по потребности в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

ченные в ходе настоящего исследования, убедительно свидетельствуют о наличии протективного эффекта при ингаляционном введении фосфолипидов, хотя конкретный механизм такого действия еще не до конца понятен.

В связи с вышеизложенным представлялась интересной оценка корреляционной связи между вторичными показателями эффективности. При анализе полученных данных был выявлен высокий коэффициент корреляции между количеством баллов симптомов БА и частотой развития обострений в основной группе после окончания периода терапии, который составил $r = 0,78$ ($p = 0,00034$), что говорит о высокой степени взаимосвязи между этими двумя признаками. Также была выявлена высокодостоверная положительная корреляционная связь между показателем ОФВ₁ и количеством баллов симптомов БА в той же группе ($r = 0,78$; $p = 0,0076$), которая подтверждает неслучайный характер изменения признаков и их прямую взаимосвязь.

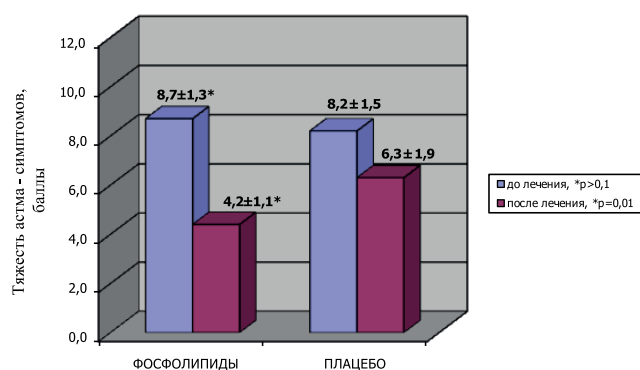


Рис. 5. Динамика тяжести симптомов БА (в баллах) в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения.

В заключение следует остановиться на определении безопасности изучаемого метода терапии. Оценка безопасности и переносимости в настоящем исследовании проводилась путем регистрации нежелательных явлений, касающихся клинического состояния пациентов, а также регистрации отклонений показателей лабораторных и инструментальных методов обследования. Контроль безопасности и переносимости осуществлялся на протяжении всего периода исследования. Ни у одного из полностью выполнивших протокол исследования пациентов не отмечалось значимых нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата или специального лечения. Это вполне объяснимо, учитывая тот факт, что исследуемый препарат не несет в себе искусственно синтезированных агентов, а состоит только из природных компонентов. У 15% пациентов отмечалось увеличение объема мокроты при отхаркивании, однако к концу периода наблюдения этот симптом купировался самостоятель-

но. Клинически значимых изменений в данных объективного обследования пациентов, лабораторных анализах и ЭКГ в 12-ти отведениях зафиксировано не было.

Заключение. Проведено простое слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором впервые получены доказательные данные об эффективности и безопасности нового метода терапии бронхиальной астмы. Показана эффективность ингаляционного введения фосфолипидных препаратов в комплексной терапии бронхиальной астмы. Указанный метод лечения приводит к статистически значимому улучшению как клинических (симптоматика, потребность в бета-агонистах, развитие обострений БА), так и функциональных (ОФВ₁, ПСВ) показателей. Отсутствие клинически значимых нежелательных явлений, изменений в лабораторных анализах и ЭКГ, хорошая переносимость препарата пациентами свидетельствует о безопасности разработанного метода терапии.

Литература:

1. Global Initiative for Asthma, National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI/WHO Workshop report. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report 02-3659. January 1995, revised 2010.
2. Fireman P., Prenner B., Vincken W. et al. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86(5): 557-65.
3. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma N Engl J Med 2000; 343(5): 332-336.
4. Pauwels R.A., Löfdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med. 1997; 337(20): 1405-1411.
5. Fardon T.C., Burns P., Barnes M.L., Lipworth B.J. et al. A comparison of 2 extrafine hydrofluoroalkane-134a-beclomethasone formulations on methacholine hyperresponsiveness. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 96(3): 422-430.
6. Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. et al. Long-acting β 2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. Jama. 2001; 285(20): 2583-2593.
7. Bateman E.D., Bousquet J., Busse W.W. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(8): 836-844.
8. Godard P., Greillier P., Pigearias B. et al. Maintaining asthma control in persistent asthma: Comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. Respiratory Medicine. 2008; 102: 1124-1131.
9. Tampo Y. Studies on membrane factors in iron supported lipid peroxidation. Yakugaki Zasshi. 2000; 120: 387-396.
10. Bergamini C.M., Hunte C. Lipids in membrane protein structures. Biochem Biophys Acta. 2004; 1666: 2-18.
11. Ипатова О.М. Фосфолипиды: механизм действия и применение в клинике. М., 2005.
12. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252с.
13. Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А., Чучалин А.Г. Динамика показателей окислительного стресса у больных, переносящих обострение бронхиальной астмы, на фоне ингаляционной терапии липосомальными препаратами. Пульмонология. 2010; 1: 74-80.
14. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26: 319-338.

Информация об авторах:

Лисица Александр Валерьевич – начальник отдела клинических исследований ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, к.м.н.
Тел.: +7 (495) 395-6373, e-mail: afox03@mail.ru

Соодаева Светлана Келдибековна – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, заведующая лабораторией экспериментальной и клинической биофизики, д.м.н., профессор. Тел.: +7(495) 465-5264, e-mail: soodaeva@mail.ru

Климанов Игорь Александрович – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической биофизики, к.м.н. Тел.: +7(499) 760-0442, e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Михайлов Сергей Евгеньевич – заведующий пульмонологическим отделением НУЗ "Центральная клиническая больница №1 ОАО "РЖД", врач высшей категории. Тел.: +7 (495) 221-4152

Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, д.м.н.
Тел.: +7 (495) 395-0511, e-mail: averyanovav@mail.ru